

Активность PARP1 в нейронах, дифференцированных из ИПСК пациентов с болезнью Гентингтона и Паркинсона

А.А. Малахова^{1*}, В.С. Макеева¹, Н.С. Дырхеева^{1,2}, Э.Р. Аллаярова¹, А.Ю. Столяров¹,
А.А. Сафонова¹, Е.В. Григорьева¹, С.П. Медведев¹, О.И. Лаврик², С.М. Закиан¹

¹ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

² Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия

* amal@bionet.nsc.ru

Ключевые слова: PARP1; клеточные модели; болезнь Гентингтона; болезнь Паркинсона

PARP1 activity in neurons differentiated from iPSCs of patients with Huntington's and Parkinson's disease

A.A. Malakhova^{1*}, V.S. Makeeva¹, N.S. Dyrkheeva^{1,2}, E.R. Allayarova¹, A.Yu. Stolyarov¹,
A.A. Safonova¹, E.V. Grigor'eva¹, S.P. Medvedev¹, O.I. Lavrik², S.M. Zakian¹

¹ Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia

² Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, SB RAS, Novosibirsk, Russia

* amal@bionet.nsc.ru

Key words: PARP1; cell models; Huntington's disease; Parkinson's disease

Патогенез нейродегенеративных заболеваний связан с накоплением в нейронах агрегатов белков, стрессом ЭПР, нарушением аутофагии и дисфункцией митохондрий. Повышенный уровень активных форм кислорода ведет к накоплению повреждений в ДНК. PARP1 синтезирует поли(АДФ-рибозу) (PAR) в местах разрывов ДНК, привлекая ферменты репарации. Гиперактивация PARP1 в нейронах при нейродегенеративных расстройствах приводит к избыточному накоплению PAR, вызывая гибель клеток по пути пиропатоза.

Проведено исследование активности фермента PARP1 в дофаминергических нейронах, дифференцированных из ИПСК пациентов с болезнью Паркинсона, и в срединных шипиковых нейронах, дифференцированных из ИПСК пациентов с болезнью Гентингтона. Активность PARP1 в белковых клеточных экстрактах значимо не различалась в нейрональных культурах, полученных из ИПСК пациентов с болезнью Гентингтона с разным числом повторов CAG (38, 46 и 77 CAG) в гене *HTT* и здоровых доноров. В то же время эффективность синтеза PAR в живых клетках, оцененная с помощью иммунофлуоресцентного окрашивания, была повышена в нейронах пациентов. В дофаминергических нейронах, полученных из ИПСК пациентов с болезнью Паркинсона, активность PARP1 была повышена в одной из трех линии клеток с генетическим вариантом p.N370S *GBA1*, а в клетках с генетическим вариантом p.G2019S *LRRK2* активность PARP1 была значительно снижена по сравнению с контролем. Вестерн-блот анализ показал уменьшение или отсутствие PARP1 в белковых экстрактах нейронов p.G2019S *LRRK2*. Изменение активности PARP1 наблюдалось в «зрелых» нейронах, культивировавшихся не менее 2 месяцев в среде для дифференцировки, что подтверждает важность стадии созревания нейронов при моделировании заболеваний *in vitro*.

Финансирование: Исследование поддержано грантом РНФ № 23-15-00224 (<https://rscf.ru/en/project/23-15-00224/>).