

Роль варианта *c.1492T>G* гена *GLUD2* в нарушении митохондриальной функции нейрональных производных ИПСК пациента с болезнью Паркинсона

Д.А. Сорогина*, Е.В. Григорьева, С.М. Закиян, А.А. Малахова

Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

* *d.sorogina@g.nsu.ru*

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; ИПСК; нейрональная дифференцировка; hGDH2

The role of the *GLUD2 c.1492T>G* variant in mitochondrial dysfunction in neuronal derivatives of iPSCs from a Parkinson's disease patient

D.A. Sorogina*, E.V. Grigor'eva, S.M. Zakian, A.A. Malakhova

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

* *d.sorogina@g.nsu.ru*

Key words: Parkinson's disease; iPSCs; neuronal differentiation; hGDH2

Болезнь Паркинсона (БП) – нейродегенеративное заболевание, связанное с мутациями в различных генах. Одним из таких генов может быть ген *GLUD2*, локализованный на X-хромосоме и кодирующий митохондриальный фермент глутаматдегидрогеназу 2. Вариант *c.1492T>G* гена *GLUD2* может быть связан с развитием БП [1], но его роль в патогенезе вызывает дискуссии в научном сообществе.

В данной работе использовались индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК), полученные от пациента женского пола с БП, гетерозиготного по варианту *c.1492T>G* гена *GLUD2*. ИПСК были разделены на две группы, отличающиеся активным гомологом X-хромосомы – X1 и X2. В результате направленной дифференцировки ИПСК двух изогенных групп пациента (X1 и X2) и контрольной линии в дофаминергические нейроны были получены релевантные клетки для изучения БП. Полученные культуры клеток характеризовались наличием специфичного маркера TH (тирозингидроксилазы).

С помощью прижизненной конфокальной микроскопии релевантных клеток была проведена оценка активности митохондрий. В культурах дофаминергических нейронов группы X1 наблюдалось сниженное количество активных митохондрий по сравнению с группой X2 и контрольными культурами. С помощью прибора Seahorse (Agilent) была оценена скорость потребления кислорода (OCR) митохондриями, а также резервная дыхательная способность (SRC). В группе X1 наблюдались сниженные показатели базальной и максимальной OCR и SRC по сравнению с группой X2 и контролем.

Таким образом, вариант *c.1492T>G* гена *GLUD2* локализован на активной X-хромосоме в группе линий X1 и ассоциирован со снижением митохондриальной активности и нарушением окислительного фосфорилирования в дофаминергических нейронах, что может быть причиной развития БП.

Финансирование: Исследование поддержано грантом РНФ, № 23-15-00224.

Список литературы

1. Zhang W., Gong J., Ding L. et al. Functional validation of a human *GLUD2* variant in a murine model of Parkinson's disease. *Cell Death Dis.* 2020;11(10):897