ИССЛЕДОВАНИЕ МУТАНТНОГО ФЕНОТИПА ИЗОГЕННОЙ КЛЕТОЧНОЙ МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ ХАНТИНГТОНА

Туяна Баировна Маланханова[1–4], Елена Викторовна Григорьева[1–4], Любовь Александровна Сульдина[1], Ксения Николаевна Морозова[1], Елена Владимировна Киселева[1], Сурен Минасович Закиян[1–4], Анастасия Александровна Малахова[1–4]

[1] *ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия;*
[2] *ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибиоск, Россия;*
[3] *ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия;*
[4] *ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия*

tbmalankhanova@gmail.com

Болезнь Хантингтона (БХ) — это нейродегенеративное заболевание, вызванное увеличением числа повторов CAG в первом экзоне гена *HTT*, который кодирует белок хантингтин. Вследствие такого нарушения мутантный хантингтин содержит удлиненный полиглутаминовый тракт, из-за чего белок приобретает неправильную конформацию, не выполняет свои функции и оказывает токсический эффект на срединные шипиковые нейроны (СШН) стриатума. Потеря СШН приводит к двигательным дисфункциям, когнитивным расстройствам и, в конечном счете, смерти пациента.

Для изучения молекулярных аспектов развития БХ необходимы модельные системы, которые наиболее точно воспроизводят фенотип заболевания. Такими моделями могут быть изогенные линии индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека, которые обеспечивают адекватный «отрицательный» контроль, поскольку имеют идентичный генетический фон и отличаются друг от друга только наличием или отсутствием мутации, вызывающей конкретное заболевание. Изогенные клеточные модели являются также перспективной платформой для тестирования лекарственных препаратов.

В данной работе получена клеточная система, моделирующая болезнь Хантингтона, на основе изогенных линий ИПСК. Мутация была внесена с помощью системы CRISPR/Cas9 и гомологичной рекомбинации. Подтвержден плюрипотентный статус полученных клеточных линий с помощью ряда стандартных тестов. Было показано, что у ИПСК с мутацией в гене *HTT* нарушена способность формирования нейральных розеток при спонтанной нейральной дифференцировке. По протоколу, разработанному в лаборатории эпигенетики развития ИЦиГ СО РАН, проведена направленная дифференцировка полученных клеточных линий, изогенного контроля и положительного контроля — линия пациент-специфичных ИПСК с 47/17 повторами CAG в первом экзоне гена *HTT*, в СШН стриатума. С помощью электронномикроскопического анализа были выявлены ультраструктурные аномалии в мутантных нейронах. Кроме того, было показано, что предшественники мутантных СШН имеют более низкий уровень N-кадгерина и повышенную чувствительность к удалению ростового фактора BDNF по сравнению с изогенным здоровым контролем. Таким образом, данная клеточная модель воспроизводит патологический фенотип *in vitro* и может служить релевантной системой для исследований БХ.

Работа поддержана грантом РНФ № 16-15-10128П.

NOTCH-ЗАВИСИМЫЕ МЕХАНИЗМЫ ОСТЕОГЕННОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ КЛЕТОК

Анна Борисовна Малашичева[1–3], Александра Станиславовна Костина[1, 2], Дарья Сергеевна Семенова[1–3]

[1] *Лаборатория регенеративной биомедицины, Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия;*
[2] *Лаборатория молеулярной кардиологии, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия;*
[3] *Биологический факультет СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия*

amalashicheva@gmail.com

Остеогенная дифференцировка — многоступенчатый процесс, этапы которого протекают сходно при образовании костной ткани в норме и при кальцификации сосудов и клапанов сердца при патологии и старении. Гены и соответствующие белки, которые накапливаются на продвинутых стадиях остеогенной дифференцировки, относятся к семействам WNT, BMP и RUNX. Факторы активации генов и клеточных сигнальных путей на ранних этапах остеогенной дифференцировки как в норме, так и при патологической кальцификации остаются слабо изученными. Расшифровка ранних механизмов запуска остеогенной дифференцировки важна с точки зрения возможности управления этой дифференцировкой — для индукции остеогенеза, когда необходимо образование костной ткани, либо для предотвращения при различных патологиях, связанных с кальцификацией тканей. Целью нашей работы является поиск ранних инициаторных механизмов остеогенной дифференцировки клеток мезенхимного происхождения, приводящих к патологической кальцификации тканей сердца. В работе использован спектр клеток мезенхимного происхождения: мезенхимные клетки жировой ткани человека, мезенхимные клетки сердца человека и крысы, интерстициальные клетки аортального клапана, гладкомышечные клетки аорты. Исследована роль сигнального пути Notch в активации остеогенных путей дифференцировки клеток и соответствующих генов. Сделаны выводы о роли компонентов сигнального пути Notch в остеогенной дифференцировке.

Исследование поддержано грантом РФФИ 19-29-04082.

ДОКОЗАГЕКСАЕНОВАЯ КИСЛОТА МОДУЛИРУЕТ МИКРОГЛИАЛЬНУЮ/МАКРОФАГАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ПРИ КОМПРЕССИОННОЙ ТРАВМЕ СПИННОГО МОЗГА КРЫС

Ольга Сергеевна Манжуло, Инесса Валерьевна Дюйзен, Игорь Викторович Манжуло

Национальный научный центр морской биологии им. А.В. Жирмунского ДВО РАН, Владивосток, Россия

olga.manzhulo@bk.ru

Травма спинного мозга (ТСМ) стоит на третьем месте в мире по числу инвалидизации населения в наиболее трудоспособном возрасте, что определяет высокую социальную значимость данной патологии. Медицинский