

УДК 57.085.23

## ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРА PARP НА ОБРАЗОВАНИЕ ОЛИГОМЕРНЫХ ФОРМ СИНУКЛЕИНА В ДОФАМИНЭРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНАХ, ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ ИЗ ИПСК

Аллаярова Э. Р. (НГУ, ИЦиГ)

Научный руководитель – кандидат биологических наук, Малахова А.А. (ИЦиГ)

**Введение.** Болезнь Паркинсона (БП) находится на втором месте по распространенности среди нейродегенеративных заболеваний (Bayati & McPherson, 2024). БП ассоциируется с различными генетическими вариантами, в том числе в гене *SNCA*. В настоящее время уже доказано, что некоторые варианты в гене *SNCA* вызывают семейные формы БП и деменцию с тельцами Леви (Proukakis et al., 2013). Сегодня активно используются модели, основанные на ИПСК человека. Изучение развития синуклеинопатии на клеточной модели ИПСК человека поможет наблюдать за развитием заболевания на клеточном уровне. На такой модели можно тестировать препараты, предотвращающие заболевание, не допуская гибели нейронов, что поможет остановить развитие основных патологических проявлений заболевания. Поэтому в нашей лаборатории были созданы линии ИПСК со встроенным трансгеном *SNCA*. Повышенная экспрессия синуклеина должна приводить к накоплению олигомерных форм и агрегатов синуклеина в клетках, что моделирует протекание БП в нейронах человека. Одним из основных путей гибели нейронов является партанатоз (Yang et al., 2024). Он активируется за счет фермента поли(АДФ-рибоза) полимеразы I (PARP1), реагирующего на повреждения ДНК. Гиперактивация PARP1 запускает процессы, приводящие к энергетическому сбою и клеточной гибели. Поэтому PARP1 является перспективной мишенью для лечения нейродегенеративных заболеваний. Кроме того, парилирование  $\alpha$ -синуклеина увеличивает скорость его олигомеризации и приводит к усилению его токсичности (Kam et al., 2018). Требуется снизить активность PARP, тем самым репарация ДНК не будет нарушена, а процесс клеточной гибели будет предотвращен.

**Основная часть.** На полученных дофаминергических нейронах, дифференцированных из ИПСК, со встроенным трансгеном *SNCA*, нам удалось смоделировать синуклеинопатию. Эффективность дифференцировки и наличие маркеров окислительного стресса в клетках подтверждены с помощью количественной ПЦР и иммунофлуоресцентного окрашивания. Проведено исследование влияния ингибитора PARP нирапариба на агрегацию синуклеина на полученных моделях. Концентрация нирапариба подобрана таким образом, чтобы активность парилирования была снижена, а процессы репарации ДНК не пострадали. Детекция агрегатов синуклеина проводили с помощью Вестерн-блот. Так мы оценивали влияние ингибитора нирапариба на развитие патологических процессов в нейронах, наблюдающихся при БП, на полученной нами клеточной модели.

**Выводы.** Доказательства влияния парилирования на агрегацию  $\alpha$ -синуклеина на клеточной модели помогут продвинуться в лечении БП. Пока в современной медицине не одобрили ни одного препарата, предотвращающего гибель нейронов на ранних стадиях заболевания (Cetin et al., 2022; Cui et al., 2021). Ингибиторы PARP уже применяются при лечении онкологий, что ускорит их внедрение в лечение БП.

Работа поддержана грантом РФФ №23-15-00224

## Список использованных источников:

1. Bayati, A., & McPherson, P. S. (2024). Alpha-synuclein, autophagy-lysosomal pathway, and Lewy bodies: Mutations, propagation, aggregation, and the formation of inclusions. *The Journal of Biological Chemistry*, *300*(10), 107742. <https://doi.org/10.1016/J.JBC.2024.107742>
2. Cetin, S., Knez, D., Gobec, S., Kos, J., & Pišlar, A. (2022). Cell models for Alzheimer's and Parkinson's disease: At the interface of biology and drug discovery. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *149*, 112924. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2022.112924>
3. Cui, J., Zhao, S., Li, Y., Zhang, D., Wang, B., Xie, J., & Wang, J. (2021). Regulated cell death: discovery, features and implications for neurodegenerative diseases. *Cell Communication and Signaling : CCS*, *19*(1). <https://doi.org/10.1186/S12964-021-00799-8>
4. Kam, T. I., Mao, X., Park, H., Chou, S. C., Karuppagounder, S. S., Umanah, G. E., Yun, S. P., Brahmachari, S., Panicker, N., Chen, R., Andrabi, S. A., Qi, C., Poirier, G. G., Pletnikova, O., Troncoso, J. C., Bekris, L. M., Leverenz, J. B., Pantelyat, A., Ko, H. S., ... Dawson, V. L. (2018). Poly(ADP-ribose) drives pathologic a-synuclein neurodegeneration in Parkinson's disease. *Science*, *362*(6414). [https://doi.org/10.1126/SCIENCE.AAT8407/SUPPL\\_FILE/AAT8407\\_KAM\\_SM.PDF](https://doi.org/10.1126/SCIENCE.AAT8407/SUPPL_FILE/AAT8407_KAM_SM.PDF)
5. Proukakis, C., Dudzik, C. G., Brier, T., MacKay, D. S., Cooper, J. M., Millhauser, G. L., Houlden, H., & Schapira, A. H. (2013). A novel  $\alpha$ -synuclein missense mutation in Parkinson disease. *Neurology*, *80*(11), 1062–1064. <https://doi.org/10.1212/WNL.0B013E31828727BA>
6. Yang, L., Guttman, L., Dawson, V. L., & Dawson, T. M. (2024). Parthanatos: Mechanisms, modulation, and therapeutic prospects in neurodegenerative disease and stroke. *Biochemical Pharmacology*, *228*, 116174. <https://doi.org/10.1016/J.BCP.2024.116174>