

ИССЛЕДОВАНИЕ ТРАНСКРИПТОМНЫХ ПАТТЕРНОВ НЕЙРОНОВ НА РАЗНЫХ СТАДИЯ СОЗРЕВАНИЯ ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ, СВЯЗАННОЙ СО СПИНОЦЕРЕБЕЛЛЯРНОЙ АТАКСИЕЙ 17-ГО ТИПА

Куликова Е.Д.¹ (магистрант), Эйдельман Л.Р.¹ (магистрант), Зайцева Е.Н.¹
(магистрант)

Научный руководитель – кандидат технических наук, Иванов А.Б.^{1, 2}
Научный руководитель – кандидат биологических наук, Олехнович Е.И.²

¹Университет ИТМО

² ФГБУ ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России
kulikovaekaterina77@gmail.com

Работа выполнена в рамках темы НИР «Mapping Neuronal Maturation: A Transcriptomic Roadmap to Developmental Roots of Neurodegeneration».

Спиноцеребеллярная атаксия 17-го типа (SCA17) – редкое аутосомно-доминантное нейродегенеративное заболевание, вызванное дупликацией повторов CAG/CAA в гене *TBP* и характеризующееся комбинацией мозжечковой атаксии, когнитивных и двигательных нарушений, включая хорею и дистонию [1]. Недавние исследования показывают, что полиQ-атаксии, включая SCA17, могут отражать не только позднюю дегенерацию зрелых нейронов, но и более ранние нарушения в дифференцировке нейронов [2]. В то же время, нейрональные модели, полученные из iPSC, широко используются для изучения SCA17 и связанных с ней полиQ-заболеваний, однако они часто демонстрируют гетерогенное созревание нейронов, что затрудняет интерпретацию этиологии заболевания [3]. Это создает потребность в инструменте, который на основе транскриптомных данных, позволит идентифицировать характерные дифференциальные паттерны, связанные с нейродегенеративными нарушениями.

Данная работа направлена на исследование дифференциальной экспрессии генов в условиях, связанных с SCA17, на разных стадиях дифференцировки нейронов. Данные RNA-seq нейронов здоровых пациентов и пациентов со спиноцеребеллярной атаксией 17-го типа были взяты из открытой базы данных NCBI. Проект PRJNA1243099 состоит из 16 транскриптомных профилей, полученных из моделей, созданных на основе iPSC, включая образцы от 10 пациентов с SCA17 и 6 здоровых доноров [4]. Анализ данных был проведен воспроизводимым пайплайном на основе Snakemake, включая контроль качества, псевдовыравнивание (Salmon) и анализ дифференциальной экспрессии (DESeq2). Биологическая интерпретация и анализ белок-белковых взаимодействий были выполнены с помощью WebGestalt и STRING, а анализ наборов генов (GSEA) был использован для исследования регуляции генов, связанных с созреванием, при SCA17 по сравнению с контрольной группой.

Результаты показали, что у пациентов с SCA17 наблюдается снижение экспрессии генов, вовлечённых в транспорт по микротрубочкам, клеточную организацию и цилиарное движение, что может свидетельствовать о снижении систем поддержания морфологии клеток и внутриклеточного трафика. Было выявлено повышение экспрессии GABA-ергических и общих синаптических путей, что может отражать компенсаторную гиперактивацию GABA-ергической передачи и синаптических механизмов в клетках.

Полученные результаты согласуются с представлениями о патогенезе SCA17, при которой повышение экспрессии генов, вовлечённых в GABA-ергические пути может являться компенсаторной реакцией мозга на дегенерацию нейронов мозжечка [5]. Снижение транскриптомного профиля генов, участвующих в клеточном транспорте и

поддержании клеточной морфологии, может объяснять нейродегенеративный эффект в нейронах мозжечка [6].

Литература

1. Toyoshima Y., Takahashi H. Spinocerebellar ataxia type 17 (SCA17) //Polyglutamine Disorders. – 2018. – С. 219-231.
2. Świtońska-Kurkowska K. et al. Juvenile Huntington's disease and other PolyQ diseases, update on neurodevelopmental character and comparative bioinformatic review of transcriptomic and proteomic data //Frontiers in Cell and Developmental Biology. – 2021. – Т. 9. – С. 642773.
3. Shuvalova L. D. et al. Generation of induced pluripotent stem cell line RCPCMi008-A derived from patient with spinocerebellar ataxia 17 //Stem Cell Research. – 2021. – Т. 54. – С. 102431.
4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/bioproject/PRJNA1243099> (Дата обращения 28.02.2026).
5. Banerjee A. et al. GABAergic neuronal dysfunction underlies tremor in spinocerebellar ataxia 3 //Disease Models & Mechanisms. – 2025. – Т. 18. – №. 10. – С. dmm052329.
6. Kapfhammer J. P., Shimobayashi E. spinocerebellar ataxias as diseases of Purkinje cell dysfunction rather than Purkinje cell loss //Frontiers in Molecular Neuroscience. – 2023. – Т. 16. – С. 1182431.