



Нейротрофическое обеспечение коры головного мозга при болезни Альцгеймера: транскриптомный анализ

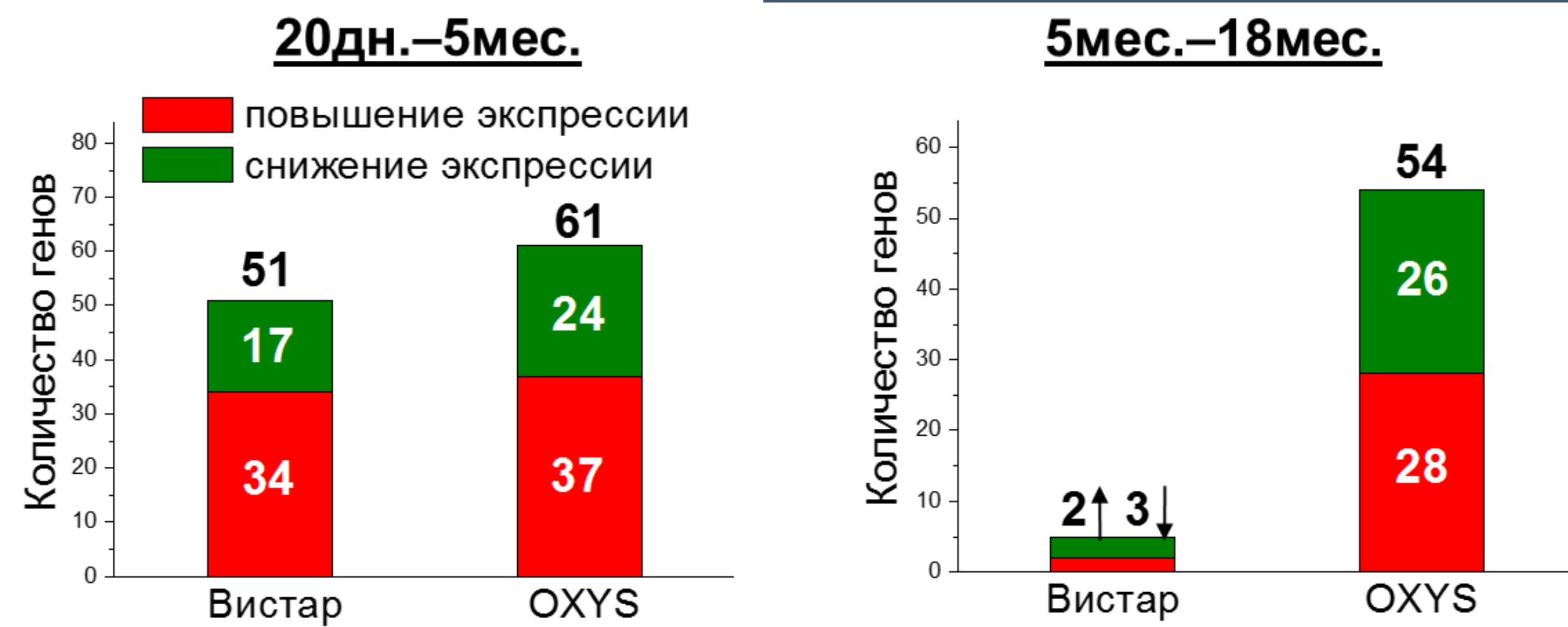
Козлова Т.А.*, Рудницкая Е.А., Стефанова Н.А., Колосова Н.Г.

ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия * Kozlovatanya21@gmail.com

Введение: болезнь Альцгеймера (БА) – наиболее распространённая форма сенильной деменции. Изменение с возрастом нейротрофического обеспечения головного мозга может вносить вклад в развитие БА, однако механизмы, лежащие в его основе, изучены недостаточно из-за невозможности исследовать эти процессы в динамике у людей, а также отсутствия адекватных биологических моделей. Уникальной моделью БА является линия крыс OXYS. Цель работы – исследование динамики изменения сигнального пути нейротрофинов в коре головного мозга крыс OXYS при развитии признаков БА и в *post mortem* образцах коры головного мозга пациентов с БА.

Материалы и методы: массовое параллельное секвенирование (RNA-Seq) префронтальной коры крыс OXYS и Вистар (контроль) проводили в ЗАО «Геноаналитика» (г. Москва). Данные RNA-seq префронтальной коры пациентов с БА и когнитивно здоровых людей получали из базы данных DDBJ Sequence Read Archive, #SRA060572. Анализ изменения экспрессии генов сигнального пути нейротрофинов проводили, используя базы данных KEGG и DAVID.

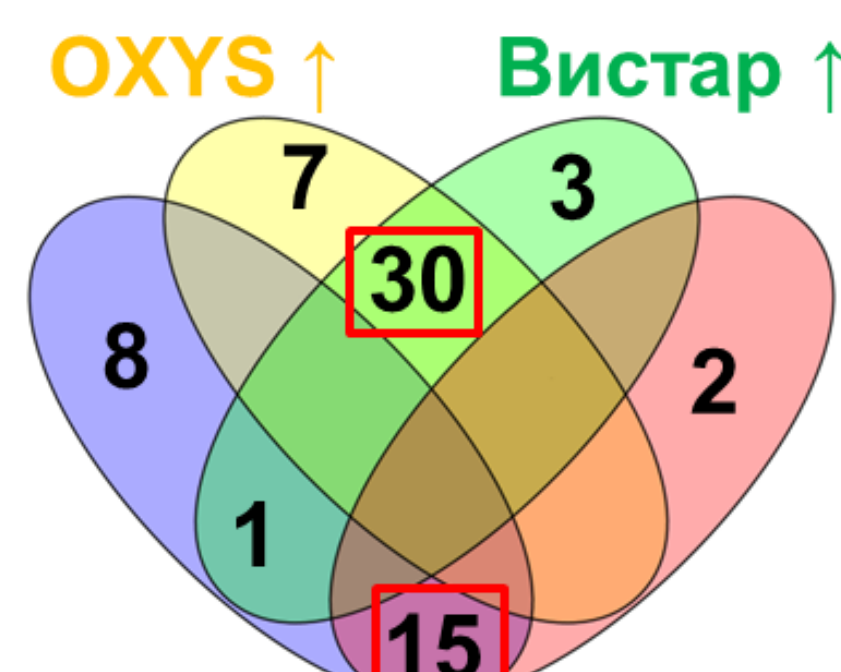
Анализ транскриптома префронтальной коры головного мозга крыс



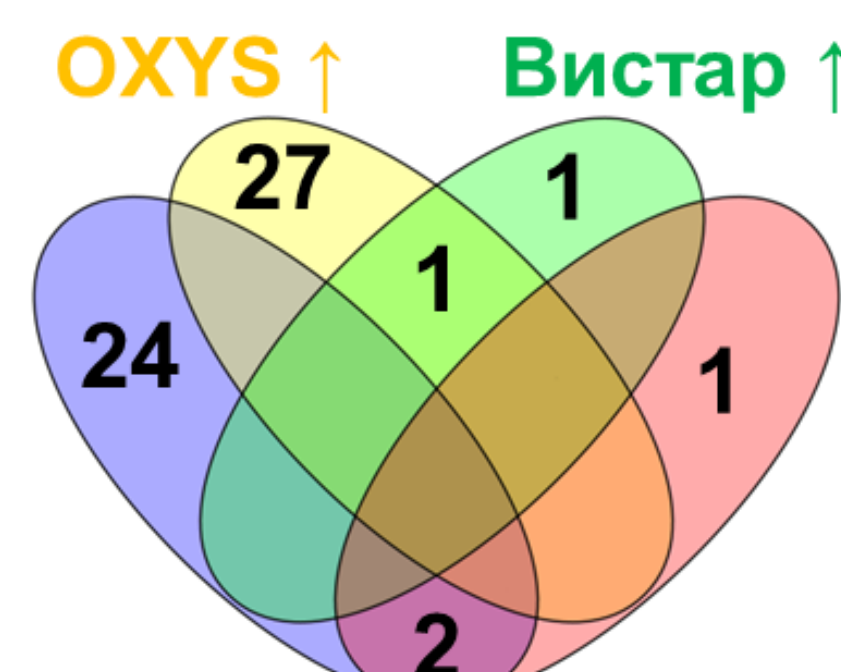
С возраста 20 дней до 5 месяцев наблюдались сходные изменения экспрессии генов сигнального пути нейротрофинов в коре мозга крыс обеих линий: уровень мРНК 45 генов изменялся одинаково.

С возраста 5 до 18 месяцев количество дифференциально экспрессирующихся генов сигнального пути нейротрофинов у крыс OXYS было на порядок больше, чем у крыс Вистар.

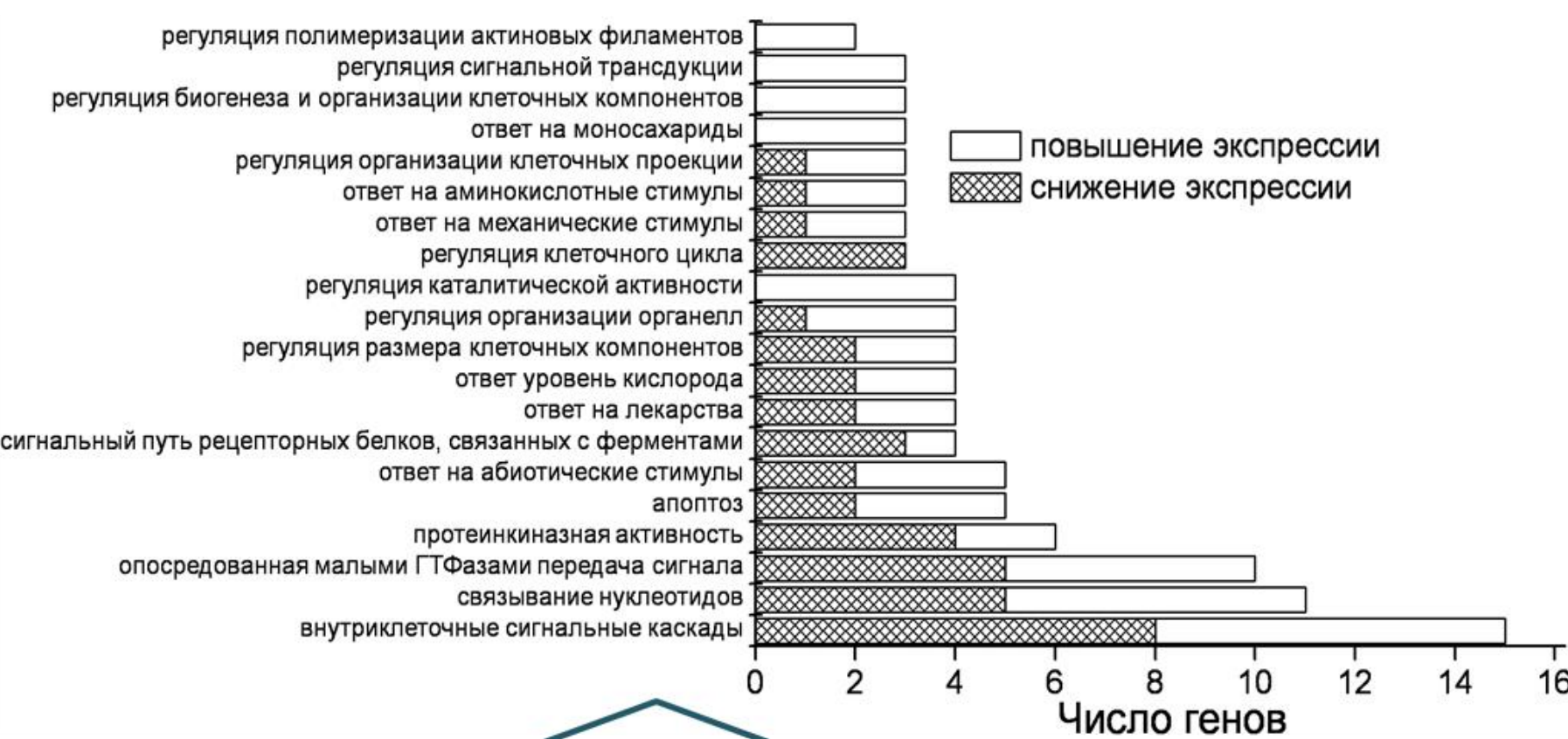
Функциональная аннотация этих генов показала, что с возраста 20 дней до 5 месяцев изменение уровня мРНК генов в коре головного мозга крыс OXYS ассоциировано с процессами организации клеточных компонентов, внутриклеточных сигнальных путей и ответом на стимулы, тогда как с возраста 5 до 18 месяцев – снижение уровня мРНК генов связано с нейрогенезом, дифференцировкой нейронов и нейрональной передачей сигнала, а повышение - с иммунным ответом.



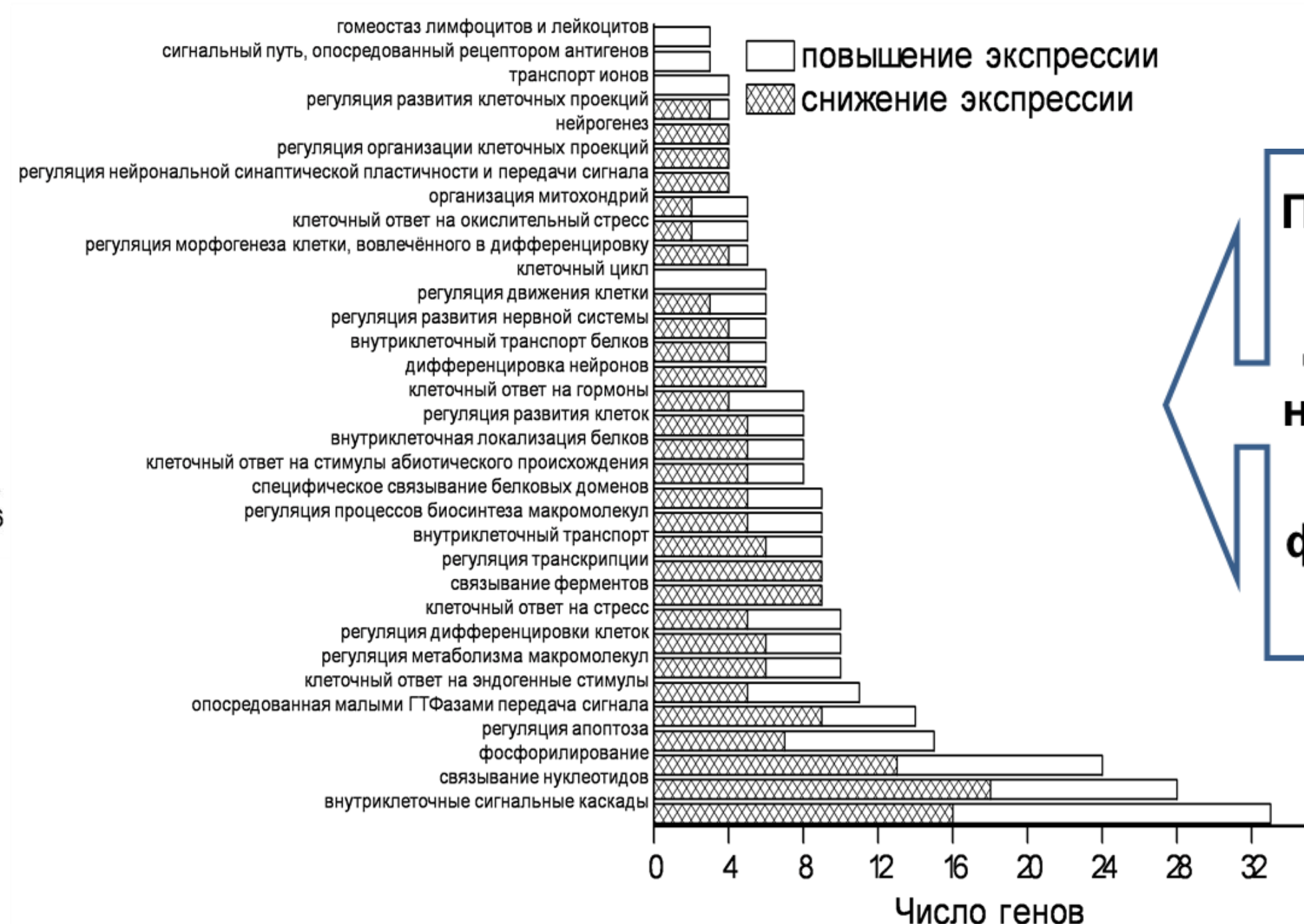
Функциональная аннотация ДЭ генов (согласно Gene Ontology) (p<0,05)



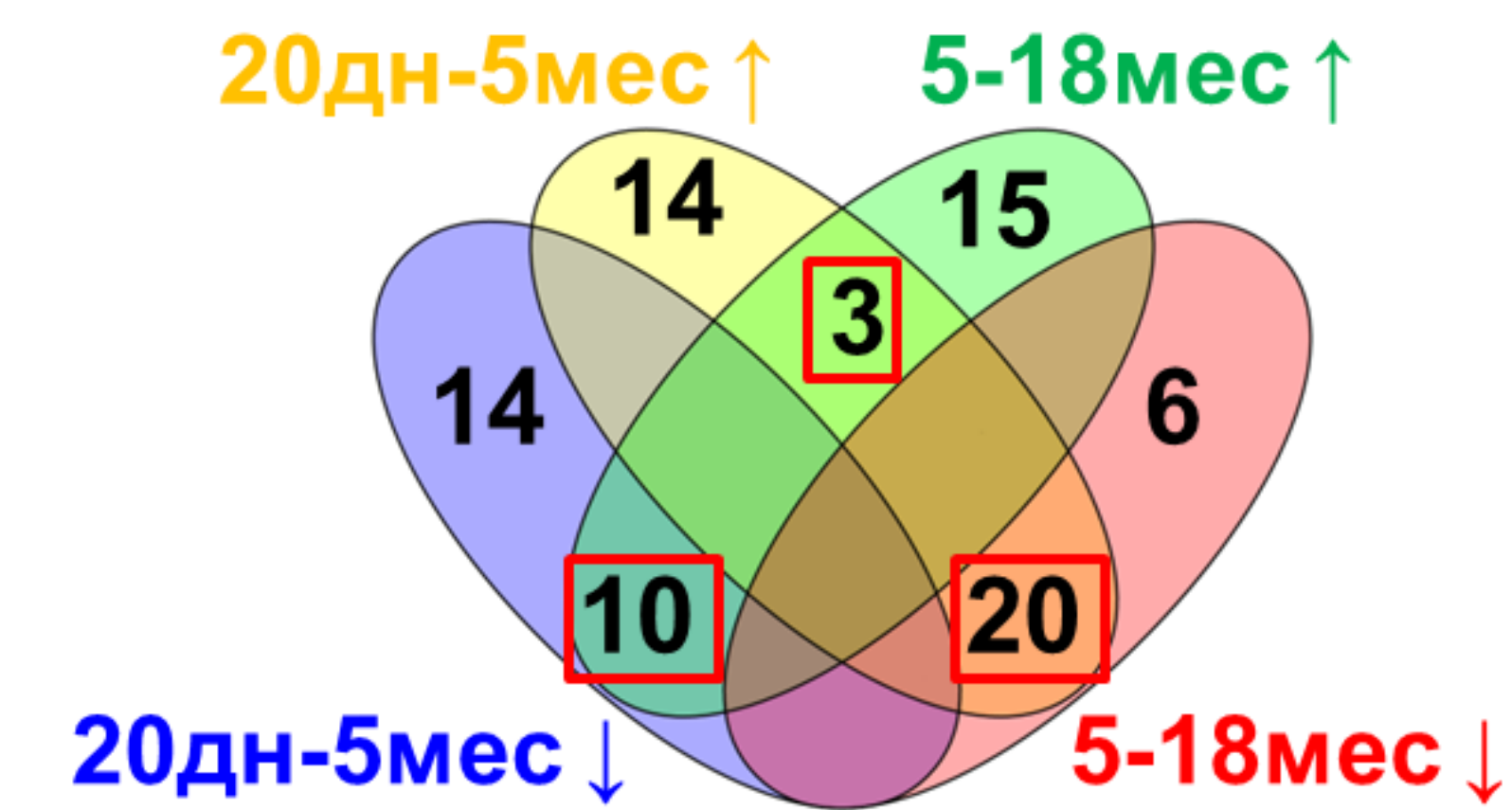
Функциональная аннотация ДЭ генов (согласно Gene Ontology) (p<0,05)



Процессы, связанные с организацией компонентов клетки, внутриклеточными сигнальными путями и ответом на стимулы

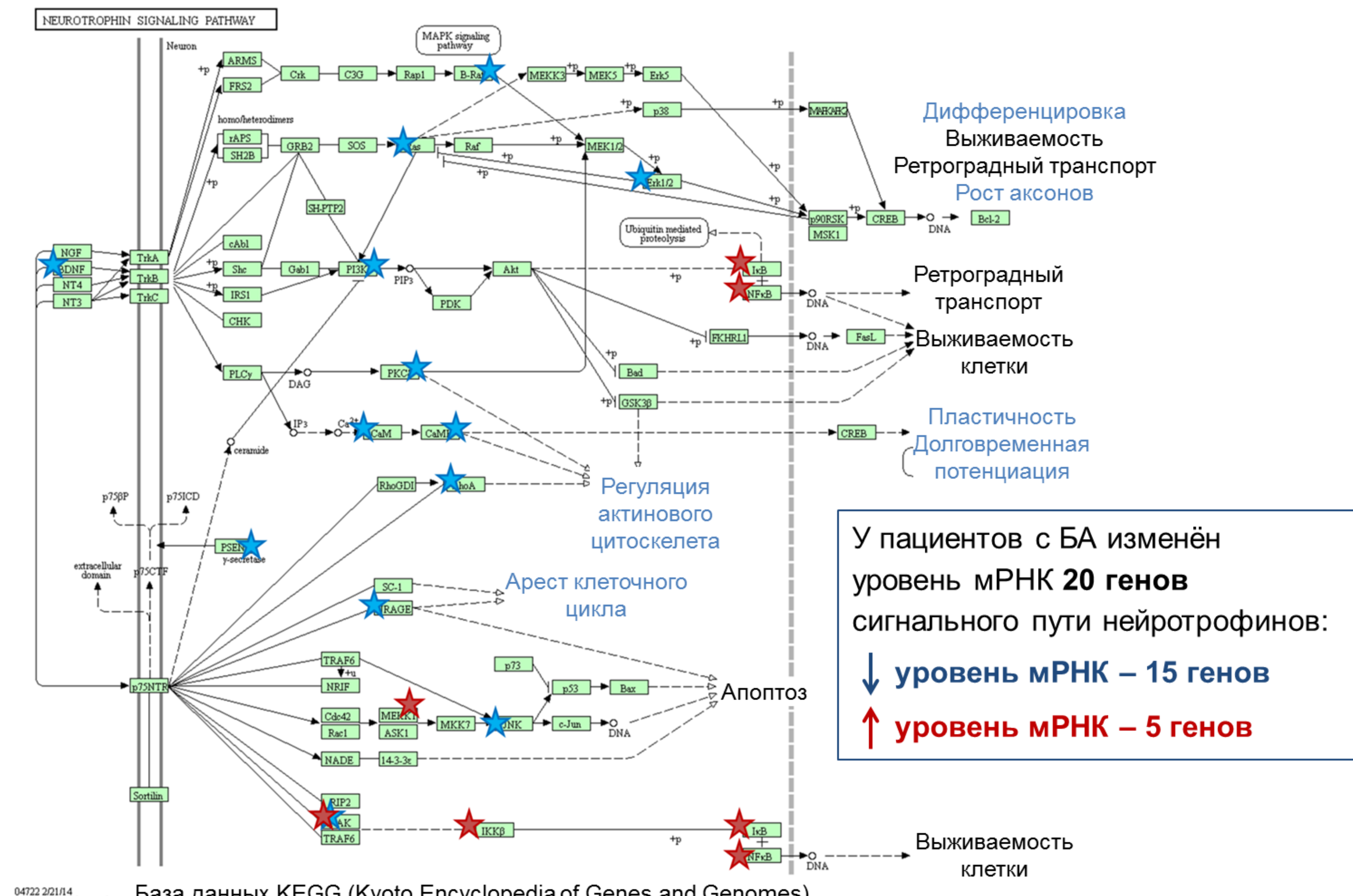


Процессы, связанные с нейрогенезом и дифференцировкой нейронов, иммунным ответом, фосфорилированием и апоптозом



Важно, что с возраста 20 дней до 18 месяцев в коре головного мозга крыс OXYS **однаправленными** были изменения экспрессии только **3** генов (*Ptpn11*, *Crkl*, *Mapk3*), а экспрессия **30** генов изменялась **разнонаправлено**.

Анализ транскриптома коры головного мозга человека



В коре головного мозга пациентов с БА изменён уровень мРНК 20 генов сигнального пути нейротрофинов, большинство из которых имело сниженную экспрессию, связанную с негативной регуляцией актинового цитоскелета и роста аксонов, ареста клеточного цикла и дифференцировки клеток, нейрональной пластичности. Повышенный уровень мРНК генов сигнального пути нейротрофинов ассоциирован с дисрегуляцией ретроградного транспорта, а также выживаемости клеток и их гибели.

Заключение: Развитие признаков болезни Альцгеймера сопровождается дисрегуляцией сигнального пути нейротрофинов в префронтальной коре головного мозга. Результатом этой дисрегуляции может стать подавление сигнального пути нейротрофинов, наблюдаемое у пациентов с болезнью Альцгеймера.

Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 19-15-00044