

**Сравнительный анализ уровня апоптоза и пролиферации нейронов гиппокампа у трансгенных мышей HER2/neu при старении.**

**Научный руководитель – Бажанова Елена Давыдовна**

**Соловьева Анастасия Сергеевна**

*Студент (магистр)*

Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: Ansssolo@gmail.com*

Апоптоз нейронов гиппокампа при старении - естественный процесс, однако патологический апоптоз может приводить к тяжелым заболеваниям и впоследствии к нарушению основных функций гиппокампа. Исследование регуляторных белков, участвующих в апоптозе и пролиферации нейронов, позволит выявить принципы работы этих процессов. В регуляции апоптоза нейронов участвует множество белков, например, белки WRN и p53, а в регуляции пролиферации - белок Ki-67. Основной функцией Ki-67 является формирование митотических хромосом в комплексе с топоизомеразой II $\alpha$  [4]. Согласно литературным данным WRN регулирует репликацию ДНК, метаболизм теломер, а также обладает хеликазной активностью [3]. Дефекты этого гена являются причиной синдрома Вернера, аутомно-рецессивного расстройства, вызывающего преждевременное старение [2]. Старение, определяемое повреждением ДНК и укорочением теломер, строго зависит от экспрессии и активности онкосупрессора p53 [1].

Тем не менее в настоящее время нами не были обнаружены работы, в которых было бы совмещено изучение одновременно апоптоза и пролиферации нейронов гиппокампа на примере белков Ki-67, p53 и WRN. Целью данной работы является анализ экспрессии белков, регулирующих пролиферацию (Ki-67) и гибель (p53, WRN) нейронов гиппокампа на поздних этапах онтогенеза при сверхэкспрессии онкогена HER2/neu. Исследованы HER2-трансгенные ускоренно стареющие мыши разного возраста, дикий тип - линия FVB/N. Оценивали уровень апоптоза нейронов (TUNEL), экспрессию p53, WRN (Western blotting) и пролиферацию нейронов (Ki-67 - иммуногистохимия). Использование трансгенных мышей линии HER2/neu в качестве объекта исследования молекулярных механизмов апоптоза и пролиферации нейронов позволяет узнать особенности их регуляции в онтогенезе. В данной работе было показано, что сверхэкспрессия рецептора HER2/neu вызывает супрессию апоптоза нейронов гиппокампа за счет снижения экспрессии p53 и, как следствие, нарушения p53-опосредованного подавления WRN-репарации. Обнаруженное нами снижение пролиферативной активности нейронов гиппокампа у трансгенных мышей линии HER2/neu вызвано, очевидно, отсутствием необходимости компенсировать утрату погибших клеток в ходе онтогенеза (низкий уровень апоптоза).

**Источники и литература**

- 1) 1. Ding S., Shen C. Y. Model of human aging: recent findings on Werner's and Hutchinson-Gilford progeria syndromes //Clinical Interventions in Aging. – 2008. – Т. 3. – №. 3. – С. 431.
- 2) 2. Gray M. D. et al. The Werner syndrome protein is a DNA helicase //Nature genetics. – 1997. – Т. 17. – №. 1. – С. 100-103.
- 3) 3. Hitrik A. et al. Targeted inhibition of WRN helicase by external guide sequence and RNase P RNA //Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms. – 2016. – Т. 1859. – №. 4. – С. 572-580.

- 4) 4. Takagi M. et al. Perichromosomal protein Ki67 supports mitotic chromosome architecture // *Genes to Cells*. – 2016. – Т. 21. – №. 10. – С. 1113-1124.