

Изучение молекулярных основ умственной отсталости при синдроме Коффина-Сириса в модельной системе *Drosophila melanogaster*

Научный руководитель – Шидловский Юлий Валерьевич

Деев Роман Владимирович

Сотрудник

Институт биологии гена РАН, Москва, Россия

E-mail: rdezv@yandex.ru

Фактор BAF - АТФ-зависимый хроматин-ремоделирующий комплекс семейства SWI/SNF эукариот, который состоит из 15 субъединиц. ARID1B является одной из субъединиц BAF, гаплонедостаточность ARID1B является одной из причин умственной отсталости [n3]. На мышах показано, что нокдаун ARID1B приводит к формированию aberrантных дендритных шипиков с измененной синаптической передачей, вызывает уменьшение разрастания дендритов I слоя коры, а также подавляет разветвление дендритов пирамидальных клеток коры и гиппокампа. [n2]. Снижение числа дендритов в I корковом слое, вызванное недостаточностью ARID1B, может нарушать баланс торможения и возбуждения в головном мозге, тем самым приводя к умственной отсталости [n3]. Синдром Коффина-Сириса (код МКБ: Q87.1) проявляется, в том числе, в умственной отсталости, причем в 68% случаев он ассоциирован с мутациями гена ARID1B [n1].

Целью нашего исследования является идентификация молекулярных основ развития синдрома Коффина-Сириса, вызванных мутациями ARID1B. В качестве модельного организма используется *D. melanogaster*. Ген OSA является ортологом человеческого гена ARID1B. Для изучения роли OSA в развитии и функционировании нервной системы мы проводим как снижение, так и повышение уровня OSA в нейронах. С помощью РНК-интерференции (системы GAL4-UAS) проведён направленный нокдаун OSA в постмитотических нейронах грибовидного тела мозга дрозофилы (структуры, ответственной за обучение и память). Другим подходом к снижению уровня белка OSA является встройка последовательности, кодирующей ауксин-индуцируемый дегрон, в ген OSA. С помощью метода геномного редактирования CRISPR/CAS9 получен аллель гена OSA, кодирующий белок, несущий дегрон AID и эпитопы Flag-V5. Последние используются для проведения иммунолокализации, биохимических и ChIP экспериментов. Наконец, путем введения в геном P-элемента, несущего дополнительную копию гена OSA, получена линия с повышенным уровнем OSA. С полученными линиями проводятся эксперименты, результаты которых дадут представление о роли ARID1B в формировании умственной отсталости. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 20-54-7803.

Источники и литература

- 1) Alfert A., Moreno N., Kerl K. The BAF complex in development and disease // Epigenetics & chromatin. – 2019. – Т. 12. – №. 1. – С. 1-15.
- 2) Ka M. et al. Essential roles for ARID1B in dendritic arborization and spine morphology of developing pyramidal neurons // Journal of Neuroscience. – 2016. – Т. 36. – №. 9. – С. 2723-2742.
- 3) Moffat J. J. et al. The role of ARID1B, a BAF chromatin remodeling complex subunit, in neural development and behavior // Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. – 2019. – Т. 89. – С. 30-38.