

# Оценка активности митохондриальных генов в культурах дофаминергических нейронов, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток от пациентов с болезнью Паркинсона

А.С. Ветчинова, М.Р. Капкаева, Н.М. Муджири, С.Н. Иллариошкин

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

## Аннотация

**Введение.** Технологии культивирования индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) предоставляют возможность для моделирования нейродегенеративных заболеваний *in vitro* и поиска их ранних биомаркеров.

**Цель исследования** — оценить активность генов, вовлечённых в функционирование митохондрий, на культурах дофаминергических нейронов — производных ИПСК — при генетических формах болезни Паркинсона (БП).

**Материалы и методы.** Культуры дофаминергических нейронов были получены путём клеточного репрограммирования от пациентов с БП, являющихся носителями мутаций в генах *SNCA* и *LRRK2*, а также от здорового донора (контроль). С помощью технологии мультиплексного профилирования генной экспрессии на платформе «NanoString» оценивали экспрессию 112 генов, участвующих в структурно-функциональной организации митохондрий и собранных в специальную «митохондриальную» панель.

**Результаты.** При сравнении характеристик нейронов, полученных от пациентов с генетическими формами БП и в контроле, выявлены различия в активности генов, продукты которых связаны с работой митохондриального дыхательного комплекса, ферментами цикла трикарбоновых кислот, биосинтезом аминокислот, окислением жирных кислот, метаболизмом стероидов, гомеостазом кальция в клетке, утилизацией свободных радикалов. Ряд генов показал также дифференцированную экспрессию в культурах с мутациями *SNCA* и *LRRK2*; в дополнение к указанным выше функциям данные гены контролируют митофагию, синтез митохондриальной ДНК, окислительные реакции, процессы детоксикации клетки и апоптоз, метаболизм белков и нуклеотидов.

**Заключение.** Выявленные в настоящем пилотном исследовании изменения экспрессии генных сетей подтверждают роль нарушений митохондриального гомеостаза в молекулярном патогенезе БП и могут способствовать разработке биомаркеров и поиску новых терапевтических мишеней при *SNCA*- и *LRRK2*-ассоциированных формах заболевания.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона; *SNCA*; *LRRK2*; индуцированные плюрипотентные стволовые клетки; дофаминергические нейроны; транскриптомика; митохондрии

**Источник финансирования.** Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 19-15-00320).

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Адрес для корреспонденции:** 105064, Москва, пер. Обуха, д. 5. ФГБНУ «Научный центр неврологии». E-mail: annvet@mail.ru. Ветчинова А.С.

**Для цитирования:** Ветчинова А.С., Капкаева М.Р., Муджири Н.М., Иллариошкин С.Н. Оценка активности митохондриальных генов в культурах дофаминергических нейронов, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток от пациентов с болезнью Паркинсона. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2023;17(4):58–63.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.4.7>

Поступила 03.10.2023 / Принята в печать 20.10.2023 / Опубликовано 25.12.2023

## Assessment of Mitochondrial Gene Activity in Dopaminergic Neuron Cultures Derived from Induced Pluripotent Stem Cells Obtained from Parkinson's Disease Patients

Anna S. Vetchinova, Marina R. Kapkaeva, Natalia M. Mudzhiri, Sergey N. Illarioshkin

Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

## Abstract

**Introduction.** Induced pluripotent stem cells (iPSCs) culturing allows modelling of neurodegenerative diseases *in vitro* and discovering its early biomarkers.

**Our objective** was to evaluate the activity of genes involved in mitochondrial dynamics and functions in genetic forms of Parkinson's disease (PD) using cultures of dopaminergic neurons derived from iPSCs.

**Materials and methods.** Dopaminergic neuron cultures were derived by reprogramming of the cells obtained from PD patients with SNCA and LRRK2 gene mutations, as well as from a healthy donor for control. Expression levels of 112 genes regulating mitochondrial structure, dynamics, and functions were assessed by multiplex gene expression profiling using NanoString nCounter custom mitochondrial gene expression panel.

**Results.** When comparing the characteristics of the neurons from patients with genetic forms of PD to those of the control, we observed variations in the gene activity associated with the mitochondrial respiratory chain, the tricarboxylic acid cycle enzyme activities, biosynthesis of amino acids, oxidation of fatty acids, steroid metabolism, calcium homeostasis, and free radical quenching. Several genes in the cell cultures with SNCA and LRRK2 gene mutations exhibited differential expression. Moreover, these genes regulate mitophagy, mitochondrial DNA synthesis, redox reactions, cellular detoxification, apoptosis, as well as metabolism of proteins and nucleotides.

**Conclusions.** The changes in gene network expression found in this pilot study confirm the role of disrupted mitochondrial homeostasis in the molecular pathogenesis of PD. These findings may contribute to the development of biomarkers and to the search for new therapeutic targets for the treatment of SNCA- and LRRK2-associated forms of the disease.

**Keywords:** Parkinson's disease; SNCA; LRRK2; induced pluripotent stem cells; dopaminergic neurons; transcriptomics; mitochondria

**Ethics approval.** Authors confirm compliance with institutional and national standards for the use of laboratory animals in accordance with «Consensus Author Guidelines for Animal Use» (IAVES, 23 July 2010). The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Research Center of Neurology (protocol No. 5-5/22, June 1, 2022).

**Source of funding.** The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 19-15-00320.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For correspondence:** 105064, Russia, Moscow, Obukha per., 5. Research Center of Neurology. E-mail: annvet@mail.ru. Vetchinova A.S.

**For citation:** Vetchinova A.S., Kapkaeva M.R., Mudzhiri N.M., Illarioshkin S.N. Assessment of mitochondrial gene activity in dopaminergic neuron cultures derived from induced pluripotent stem cells obtained from Parkinson's disease patients. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023;17(4):58–63. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.4.7>

Received 03.10.2023 / Accepted 20.10.2023 / Published 25.12.2023

## Введение

Болезнь Паркинсона (БП) является распространённым возрастным нейродегенеративным заболеванием, поражающим преимущественно дофаминергические нейроны в компактной части чёрной субстанции (ЧС) и приводящим к сложному комплексу моторных и немоторных клинических симптомов. По предварительным прогнозам, к 2040 г. количество лиц, страдающих данным недугом, может достигнуть 12,9 млн [1]. Современные методы лечения БП носят симптоматический характер и не предотвращают прогрессирование заболевания. Первые моторные симптомы БП проявляются при гибели около 60% дофаминергических нейронов ЧС, поэтому инициация терапии происходит весьма поздно [2]. Современные технологии получения и культивирования индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК), полученных от пациентов, открыли новые возможности для изучения патологических механизмов нейродегенеративных заболеваний. Модели БП *in vitro* и нейроны, полученные из ИПСК пациентов с мутациями в каузальных генах БП, оказались высокоинформативными в выяснении молекулярного патогенеза нейродегенеративного процесса [3]. Важно отметить, что модели на основе ИПСК помогут выявлять самые ранние изменения в морфологии и функциональности нейронов и выявлять динамику развивающейся патологии на самых ранних, досимптомных стадиях.

Интенсивное развитие молекулярных технологий, позволяющих эффективно и с высокой производительностью осуществлять качественную и количественную оценку различных генетических показателей, вывело исследования в области маркеров прогрессирования заболевания на новый уровень. Одной из таких технологий является мультиплексная технология «NanoString nCounter» («NanoString Technologies»), позволяющая осуществлять одновремен-

ное измерение экспрессии сотен генов-мишеней в одной реакции [4, 5]. Преимуществами данной технологии по сравнению с традиционными методами анализа экспрессии генов являются высокая автоматизация, производительность и воспроизводимость полученных результатов. Чувствительность метода сопоставима с ПЦР в реальном времени [6]. В основу рассматриваемой технологии измерения положено мечение исследуемых мишеней уникальными цветовыми штрих-кодами, прикреплёнными к мишень-специфичным зондам, с их последующей детекцией [7]. За счёт исключения из технологического процесса предварительных этапов обратной транскрипции и амплификации [8] и, как следствие, связанных с ними ошибок метод демонстрирует высокий уровень точности и чувствительности, позволяющий использовать малые концентрации и объёмы исходного материала [4, 5].

В настоящее время при анализе механизмов развития БП значительное внимание уделяется исследованию динамики митохондрий [9, 10]. В нашей работе мы использовали технологию мультиплексного профилирования геной экспрессии с помощью шрихкодирования на платформе «NanoString» для оценки активности генов, вовлечённых в функционирование митохондрий, на культурах дофаминергических нейронов — производных ИПСК — у пациентов с генетическими формами БП.

## Материал и методы

### Получение клеточных культур

Кожные биоптаты для исследования были получены от 3 испытуемых: 2 пациентов с известными генетическими формами БП и клинически здорового донора. Один из пациентов с БП был носителем гетерозиготной дупликации экзона 2–7 гена SNCA, второй — носителем гетерозигот-

ной точковой мутации *G2019S* в гене *LRRK2*. Все пациенты были ознакомлены с условиями проведения исследования и подписали информированное согласие на участие в нем; проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 11/12 от 12.09.2012).

После получения гомогенных культур первичных фибробластов кожи клетки были репрограммированы в ИПСК. Для репрограммирования фибробластов использовали вирус Сендай, т.к. данный метод не вызывает интеграции репрессирующих факторов и вирусной ДНК в геном. Все линии ИПСК культивировали в среде mTeSR («STEMCELL Technologies») на подложках, покрытых Matrigel. Репрограммирование фибробластов и дифференцировку ИПСК в нейрональные предшественники и далее в культуры нейрональных клеток, обогащённые дофаминергическими нейронами, проводили, как описано ранее [11].

### Выделение РНК из культуры нейронов

Тотальную РНК из зрелых нейронов линий пациентов и здорового донора выделяли с помощью набора «Total RNA purification kit» («Norgen») согласно рекомендации производителя. Количественно РНК оценивали в спектрофотометре «Nanodrop 2000» («Thermo Scientific»). РНК была использована немедленно или хранилась до экспериментов при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$ .

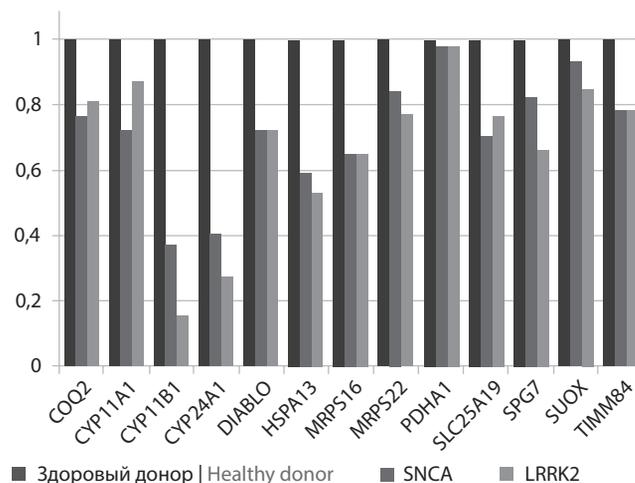
### Анализ экспрессии генов

Анализ экспрессии генов проводили с помощью методики «NanoString» («NanoString Technologies»). В исследовании использовалась пользовательская панель, содержащая 12 генных сетей, ассоциированных с работой митохондриального аппарата. Панель включает 112 генов, подобранных на основе данных литературы об их участии в структурно-функциональной организации митохондрий, а также 5 генов «домашнего хозяйства» в качестве контрольных. После гибридизации тотальной РНК (100 нг) с набором специфических флуоресцентных меток образцы загружали в подготовительную станцию «nCounter Analysis System» («NanoString Technologies») и анализировали согласно протоколу производителя.

Данные обрабатывали с помощью пакета программного обеспечения «nSolver v. 4.0». Нормализацию первичных данных проводили по референсным генам «домашнего хозяйства»:  $\beta$ -актину (NM\_001101.2), GAPDH (NM\_002046.3), HPRT1 (NM\_000194.1), RPL19 (NM\_000981.3) и  $\beta$ -тубулину (NM\_178014.2). Данные, полученные с помощью системы nCounter, выражены в единицах, отражающих концентрацию целевых молекул РНК в образце.

### Результаты

Для ИПСК пациентов с БП и здорового донора были проведены все необходимые по международным стандартам тесты на экспрессию маркеров плюрипотентности и экспрессию генов, характерных для плюрипотентных клеток; подтверждены также нормальность кариотипа и способность к образованию эмбрионидных тел и производных 3 зародышевых листков. ИПСК от пациентов и здорового человека запускались в дифференцировку до нейрональных предшественников параллельно. Выбор линии был



Снижение экспрессии ряда генов, ассоциированных с функционированием митохондрий, в нейронах пациентов с генетическим формами БП.

Decreased expression of some genes associated with mitochondrial dynamics and functions in neurons derived from patients with genetic form of PD.

обусловлен результатами проведённых тестов. Линии ИПСК, демонстрирующие в тесте на спонтанную дифференцировку *in vitro* тенденцию к преимущественному образованию нейтральных производных, были использованы в первую очередь. Терминальную дифференцировку в дофаминергические нейроны проводили в два этапа согласно протоколам, отработанным ранее [12].

Далее были проанализированы изменения в профилях экспрессии митохондриальных генов для 3 культур нейронов, полученных из ИПСК, на платформе «NanoString». Оценивали экспрессию 112 генов, собранных в специальную «митохондриальную» панель «NanoString Human». Проведённый сравнительный анализ выявил для 13 генов однонаправленные изменения уровня экспрессии в виде её снижения (рисунок) в культурах обоих пациентов с генетическими формами БП в сравнении с экспрессией данных генов в контрольных нейронах. Для изученных генетических форм БП оказалось характерным угнетение экспрессии генов, имеющих отношение к процессам окислительного фосфорилирования, циклу трикарбоновых кислот, биосинтезу аминокислот, окислению жирных кислот, метаболизму стероидов, поддержанию гомеостаза кальция в клетке, утилизации свободных радикалов [13–15].

Для ряда генов нами была выявлена дифференцированная экспрессия в культурах нейронов, полученных от больных БП с мутациями в генах *LRRK2* и *SNCA*. В нейронах с мутацией в гене *LRRK2* наблюдалось повышение экспрессии для 10 генов и снижение экспрессии для 16 генов по сравнению с контрольной культурой и нейронами с мутацией *SNCA* (табл. 1). Продукты выявленных генов с дифференцированной экспрессией участвуют в функционировании дыхательной цепи митохондрий, цикле трикарбоновых кислот, митофагии, процессинге и метаболизме белков в клетке, метаболизме нуклеотидов и витаминов, трансмембранном переносе железа и других субстратов [16, 17].

В нейронах, полученных от пациента с мутацией в гене *SNCA*, наблюдалось повышение экспрессии для 44 генов и

**Таблица 1. Изменения экспрессии генов в культуре нейронов с мутацией в гене *LRRK2***

Table 1. Gene expression changes in the neurons with the *LRRK2* gene mutation

Метаболический путь Metabolic pathway	Гены Gene	Уровень экспрессии генов Gene expression level
Дыхательная цепь митохондрий Mitochondrial respiratory chain	<i>SDHA</i>	Повышен Increased
	<i>CYCS, ATP5E, ATPAF2, NDUFA1, NDUFB9, NDUFS4</i>	Понижен Decreased
Транспорт клеточных субстратов Transmembrane transport of substrates	<i>SLC25A12, SLC25A13, SLC25A FXN, TMLHE</i>	Повышен Increased
Цикл трикарбоновых кислот Tricarboxylic acid cycle	<i>FH</i>	Повышен Increased
Метаболизм аминокислот, нуклеотидов и витаминов Metabolism of the proteins, nucleotides, and vitamins	<i>AMT, PCCA, TMLH</i>	Повышен Increased
	<i>GATM, GCDH, PCCB, HADHA</i>	Понижен Decreased
Белки теплового шока Heat shock proteins	<i>HSPA1A, HSPA4L, HSPA6, HSPB1</i>	Понижен Decreased
Митофагия Mitophagy	<i>PINK1</i>	Понижен Decreased
Трансляция белков Protein translation	<i>TSMF</i>	Понижен Decreased

**Таблица 2. Изменения экспрессии генов в культуре нейронов с мутацией в гене *SNCA***

Table 2. Gene expression changes in the neurons with the *SNCA* gene mutation

Метаболический путь Metabolic pathway	Гены Gene	Уровень экспрессии генов Gene expression level
Дыхательная цепь митохондрий Mitochondrial respiratory chain	<i>COX15, COX6B1, CYP11B2, CYP27A1, ETFA, MT-ATP6, MT-ATP8, MT- CO1, MT-CO2, MT-CO3, MT-CYB, MT-ND1, MT-ND2, MT-ND3, MT-ND4, MT-ND4L, MT-ND5, MT-ND6, NDUFA10, NDUFA11, NDUFB3, NDUFS2, NDUFS3, NDUFS6, NDUFV1, SDHB, SDHC, SDHD</i>	Повышен Increased
	<i>UQCRB, COX10</i>	Понижен Decreased
Транспорт клеточных субстратов Transmembrane transport of substrates	<i>ABCB6, CPT1A, SLC25A20, SLC25A4, TIMM44</i>	Повышен Increased
	<i>SLC25A15, SLC25A22, SLC9A6</i>	Понижен Decreased
Цикл трикарбоновых кислот Tricarboxylic acid cycle	<i>SUCLA2, PDHB, PDHX</i>	Повышен Increased
Митофагия Mitophagy	<i>GSR</i>	Повышен Increased
	<i>HIF-1<math>\alpha</math>, Mfn2, OPA1</i>	Понижен Decreased
Метаболизм аминокислот Amino acid metabolism	<i>HADHB</i>	Повышен Increased
	<i>ALDH18A1, NDUFV2, SARDH</i>	Понижен Decreased
Белки теплового шока Heat shock proteins	<i>HSPA9</i>	Повышен Increased
	<i>HSPA14</i>	Понижен Decreased
Репликация и репарация митохондриальной ДНК Replication and repair of mitochondrial DNA	<i>DGUOK, POLG, C10orf2</i>	Понижен Decreased
Трансляция белков Protein translation	<i>TUFM, MRPL3</i>	Понижен Decreased
Синтез гема Gem synthesis	<i>PPOX</i>	Понижен Decreased

снижение экспрессии для 21 гена по сравнению с контролем и нейронами с мутацией в гене *LRRK2* (табл. 2). Повышение экспрессии касалось генов, продукты которых участвуют в окислительном фосфорилировании, митофагии, репликации и репарации митохондриальной ДНК, цикле трикарбоновых кислот, процессинге белков, белковом и липидном метаболизме, а также контроле окислительных реакций, апоптозе и защите от нейротоксичности. Выявленные гены со сниженной экспрессией вовлечены, главным образом, в сортинг и сборку белков, метаболизм белков и нуклеотидов [18–23].

## Обсуждение

Митохондрии играют ключевую роль в регуляции клеточной биоэнергетики, участвуют посредством многочисленных сигнальных путей в развитии, пластичности и дифференцировке нейронов, а также реализации механизмов апоптоза [24].

В нашем пилотном исследовании, благодаря использованию платформы «NanoString», была оценена экспрессия

более 100 генов, ассоциированных с работой митохондриального аппарата. При сравнении характеристик нейронов, полученных от пациентов с генетическими формами БП и здорового донора, были выявлены различия в экспрессии генов, продукты которых связаны с активностью окислительного фосфорилирования, циклом трикарбоновых кислот, биосинтезом аминокислот, окислением жирных кислот, метаболизмом стероидов, гомеостазом кальция в клетке, утилизацией свободных радикалов. Ряд генов показал дифференцированную экспрессию в культурах с мутациями *SNCA* и *LRRK2*, при этом, помимо ряда уже указанных выше функций, данные гены контролируют митофагию, синтез митохондриальной ДНК, окислительные реакции, процессы детоксикации клетки и апоптоз, метаболизм белков и нуклеотидов.

Выявленные изменения экспрессии генных сетей подтверждают роль нарушений митохондриального гомеостаза в молекулярном патогенезе БП и могут способствовать разработке биомаркеров и поиску новых терапевтических мишеней при *SNCA*- и *LRRK2*-ассоциированных формах заболевания.

## Список источников / References

- Dorsey E.R., Bloem B.R. The Parkinson pandemic — a call to action. *JAMA Neurol.* 2018;75:9–10. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.3299
- Chaudhuri K.R., Healy D.G., Schapira A.H. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2006;5:235–2454. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70373-8.
- MacDougall G., Brown L.Y., Kantor B. et al. The path to progress preclinical studies of age-related neurodegenerative diseases: a perspective on rodent and hiPSC-derived models. *Mol. Ther.* 2021;29(3):949–972. DOI: 10.1016/j.ymthe.2021.01.001
- Geiss G.K., Bumgarner R.E., Birditt B. et al. Direct multiplexed measurement of gene expression with color-coded probe pairs. *Nat. Biotechnol.* 2008;26(3):317–325. DOI: 10.1038/nbt1385.
- Gentien D., Piqueret-Stephan L., Henry E. et al. Digital multiplexed gene expression analysis of mRNA and miRNA from routinely processed and stained cytological smears: a proof-of-principle study. *Acta Cytol.* 2021;65(1):88–98. DOI: 10.1159/000510174
- Vazquez-Prokopec G.M., Bisanzio D., Stoddard S.T. et al. Using GPS technology to quantify human mobility, dynamic contacts and infectious disease dynamics in a resource-poor urban environment. *PLoS One.* 2013;8(4):e58802. DOI: 10.1371/journal.pone.0058802
- Geiss G.K., Bumgarner R.E., Birditt B. et al. Direct multiplexed measurement of gene expression with color-coded probe pairs. *Nat. Biotechnol.* 2008;26(3):317–325. DOI: 10.1038/nbt1385
- Yu L., Bhayana S., Jacob N.K., Fadda P. Comparative studies of two generations of NanoString nCounter System. *PLoS One.* 2019;14(11):e0225505. DOI: 10.1371/journal.pone.0225505
- Osellame L.D., Duchon M.R. Defective quality control mechanisms and accumulation of damaged mitochondria link Gaucher and Parkinson diseases. *Autophagy.* 2013;9(10):1633–1635. DOI: 10.4161/autophagy.25878
- Сухоруков В.С., Воронкова А.С., Литвинова Н.А. и др. Роль индивидуальных особенностей митохондриальной ДНК в патогенезе болезни Паркинсона. *Генетика.* 2020;56(4):392–400. Sukhorukov V.S., Voronkova A.S., Litvinova N.A. The role of individual features of mitochondrial DNA in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Genetics.* 2020;56(4):392–400. (In Russ.) DOI: 10.31857/S0016675820040141
- Новосадова Е.В., Арсеньева Е.Л., Мануилова Е.С. и др. Исследование нейропротекторных свойств эндоканнабиноидов N-арахидоноил-дофамин и N-докозагексаеноил-дофамин на нейрональных предшественниках человека, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека. *Биохимия.* 2017;82(11):1732–1739. Novosadova E.V., Arsenyeva E.L., Manuilova E.S. et al. Neuroprotective properties of endocannabinoids N-arachidonoyl dopamine and N-docosahexaenoyl dopamine examined in neuronal precursors derived from human pluripotent stem cells. *Biochemistry.* 2017; 82: 1367–1372. (In Russ.) DOI: 10.1134/S0006297917110141
- Novosadova E.V., Nenasheva V.V., Makarova I.V. et al. Parkinson's disease-associated changes in the expression of neurotrophic factors and their receptors upon neuronal differentiation of human induced pluripotent stem cells. *J. Mol. Neurosci.* 2020;70(4):514–521. DOI: 10.1007/s12031-019-01450-5
- Abeti R., Abramov A.Y. Mitochondrial Ca<sup>2+</sup> in neurodegenerative disorders. *Pharmacol. Res.* 2015;99:377–381. DOI: 10.1016/j.phrs.2015.05.007
- Rothbauer U., Hofmann S., Mühlenbein N. et al. Role of the deafness dystonia peptide 1 (DDP1) in import of human Tim23 into the inner membrane of mitochondria. *J. Biol. Chem.* 2001;276(40):37327–37334. DOI: 10.1074/jbc.M105313200
- Dolgacheva L., Fedotova E.I., Abramov A. et al. Alpha-synuclein and mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Biological Membranes: Journal of Membrane and Cell Biology.* 2017;34:4–14. DOI: 10.1134/S1990747818010038
- Fernandez-Vizarra E., Zeviani M. Mitochondrial disorders of the OXPHOS system. *FEBS Lett.* 2021;595:1062–1106. DOI: 10.1002/1873-3468.13995
- Kwong J.Q., Beal M.F., Manfredi G. The role of mitochondria in inherited neurodegenerative diseases. *J. Neurochem.* 2006;97(6):1659–1675. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.03990.x
- Allen S.P., Sehra R.S., Heath P.R. et al. Transcriptomic analysis of human astrocytes in vitro reveals hypoxia-induced mitochondrial dysfunction, modulation of metabolism, and dysregulation of the immune response. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:8028. DOI: 10.3390/ijms21218028
- Zhang Z., Yan J., Chang Y. et al. Hypoxia inducible factor-1 as a target for neurodegenerative diseases. *Curr. Med. Chem.* 2011;18(28):4335–4343. DOI: 10.2174/092986711797200426
- de Brito O.M., Scorrano L. Mitofusin 2 tethers endoplasmic reticulum to mitochondria. *Nature.* 2008;456(7222):605–610. DOI: 10.1038/nature07534
- Olichon A., Baricault L., Gas N. et al. Loss of OPA1 perturbs the mitochondrial inner membrane structure and integrity, leading to cytochrome c release and apoptosis. *J. Biol. Chem.* 2003;278(10):7743–7746. DOI: 10.1074/jbc.C200677200
- Baker N., Patel J., Khacho M. Linking mitochondrial dynamics, cristae remodeling and supercomplex formation: how mitochondrial structure can regulate bioenergetics. *Mitochondrion.* 2019;49:259–268. DOI: 10.1016/j.mito.2019.06.003
- Kim D., Hwang H.Y., Ji E.S. et al. Activation of mitochondrial TUFM ameliorates metabolic dysregulation through coordinating autophagy induction. *Commun. Biol.* 2021;4(1):1–17. DOI: 10.1038/s42003-020-01566-0.
- Murata D., Arai K., Iijima M., Sesaki H. Mitochondrial division, fusion and degradation. *J. Biochem.* 2020;167(3):233–241. DOI: 10.1093/jb/mvz106

## Информация об авторах

*Ветчинова Анна Сергеевна* — к.б.н., с.н.с. лаб. нейробиологии и тканевой инженерии отдела молекулярных и клеточных механизмов нейропластичности Института мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3367-5373>

*Капкаева Марина Рафаиловна* — н.с. лаб. нейробиологии и тканевой инженерии отдела молекулярных и клеточных механизмов нейропластичности Института мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2833-2897>

*Муджири Наталья Мурадовна* — м.н.с. лаб. нейроморфологии Института мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3835-6622>

*Иллариошкин Сергей Николаевич* — д.м.н., профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе, директор Института мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

**Вклад авторов:** *Ветчинова А.С.* — курирование данных, анализ данных, проведение исследования; *Капкаева М.Р., Муджири Н.М.* — проведение исследования; *Иллариошкин С.Н.* — руководство научно-исследовательской работой, идеи, формулирование и проработка целей и задач.

## Information about the authors

*Anna S. Vetchinova* — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of neurobiology and tissue engineering, Department of molecular and cellular mechanisms of neuroplasticity, Brain Science Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3367-5373>

*Marina R. Kapkaeva* — researcher, Laboratory of neurobiology and tissue engineering, Department of molecular and cellular mechanisms of neuroplasticity, Brain Science Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2833-2897>

*Natalia M. Mudjiri* — junior researcher, laboratory of neuromorphology, Brain Science Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3835-6622>

*Sergey N. Illarioshkin* — D. Sci. (Med.), Prof., RAS Full Member, Deputy Director for Science; Director, Brain Science Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

**Author contribution:** *Vetchinova A.S.* — curation of data, data analysis, research; *Kapkaeva M.R., Mujiri N.M.* — conducting research; *Illarioshkin S.N.* — management of research work, ideas, formulation and elaboration of goals and objective