Секция «Биология развития»

Получение срединных шипиковых нейронов для моделирования Болезни Хантингтона in vitro

Научный руководитель – Григорьева Елена Викторовна

Сурумбаева А.К.[1]*, Malankhanova T.B.*[2]

1 - Новосибирский государственный университет, Факультет естественных наук, Новосибирск, Россия; 2 - Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

Болезнь Хантингтона (БХ) является аутосомно-доминантным нейродегенеративным расстройством, вызванным аномальным увеличением CAG повторов в гене *HTT*, кодирующем белок хантингтин (huntingtin). Мутантный хантингтин содержит удлиненный полиглутаминовый тракт, что приводит к образованию белка с неправильной конформацией. Такой белок не может выполнять свои функции и оказывает токсический эффект на клетки. Данная патология приводит к гибели главным образом срединных шипиковых нейронов (СШН), которые составляют 95% от общей популяции нейронов стриатума.

В настоящее время наиболее точную модель для изучения патологических процессов, происходящих при развитии того или иного нейродегенеративного расстройства, в том числе БХ, возможно создать из нейрональных производных, полученных при направленной дифференцировке индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) человека. Разработка технологии перепрограммирования соматических клеток и получения ИПСК открыла новые перспективы в трансплантологии и изучении молекулярных и клеточных основ тяжелых болезней *in vitro*. Сочетание методов геномной инженерии и клеточных технологий сделало возможным создание клеточных моделей наследственных заболеваний человека на основе изогенных клеточных линий, которые имеют одинаковый генетический фон и отличаются друг от друга только наличием или отсутствием мутации, вызывающей заболевание. Это позволяет изучать на молекулярном и клеточном уровне патологические процессы без учета вклада генетического фона на результаты исследований.

Стоит отметить, что направленная дифференцировка ИПСК в узкоспециализированные типы клеток для моделирования заболевания является очень долгим, затратным и трудоемким процессом. В данной работе разработан протокол направленной дифференцировки ИПСК в СШН с возможностью продолжительного культивирования клеток на стадии предшественников СШН, которые успешно проходят процедуры криоконсервации, а также обладают высокой пролиферативной активностью. Кроме того, предшественники нейронов могут стать удобным объектом для различных генетических манипуляций с помощью системы редактирования генов CRISPR/Cas9, таких как трансгенез или направленная активация исследуемых генов. Важным преимуществом этих клеток является то, что после этих манипуляций можно в один этап дифференцировать их в нейроны и, таким образом, наблюдать эффект генетических манипуляций уже на релевантных клетках, которые могут быть использованы для изучения молекулярных основ развития БХ, поиска мишеней для лекарственных препаратов и других способов коррекции данного заболевания. Работа выполнена в Федеральном исследовательском центре Институт цитологии и генетики СО РАН и поддержана грантом РНФ №16-15-10128