

Роль HAR, расположенных в гене *CNTN6*, на ранних этапах развития мозга человека *in vitro*

А.С. Князева^{1,2*}, А.М. Юнусова^{1,2}, А.В. Смирнов², Т.А. Шнайдер^{1,2}

¹Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

²Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

* an.knyaz.22@gmail.com

Ключевые слова: human accelerated regions; *CNTN6*; церебральные органоиды; ИПСК

Role of HAR located in the *CNTN6* gene during early stages of human brain development *in vitro*

A.S. Knyazeva^{1,2*}, A.M. Yunusova^{1,2}, A.V. Smirnov², T.A. Shnyder^{1,2}

¹Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

²Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia

* an.knyaz.22@gmail.com

Key words: human accelerated regions; *CNTN6*; cerebral organoids; iPSC

Human accelerated regions (HAR) – это консервативные у млекопитающих участки ДНК, которые приобрели в ходе эволюции специфические для человека мутации [1]. Большинство HAR функционируют как энхансеры и локализованы в интронных и межгенных областях вблизи генов, важных для развития мозга. Описаны также патогенные генетические варианты в HAR, нарушающие экспрессию генов, ассоциированных с развитием психических расстройств [2]. В числе генов, потенциально регулируемых HAR, рассматривается *CNTN6*. В его интронах обнаружены два HAR, часто пересекающиеся с вариантами пациентов. Важно отметить, что почти все патогенные варианты в локусе *CNTN6* представлены крупными делециями или дупликациями. В связи с этим нами была выдвинута гипотеза о наличии в данном локусе функционально значимых регуляторных элементов. Следовательно, целью нашей работы стало исследование влияния HAR в гене *CNTN6* на процессы морфогенеза и пролиферации нейрональных предшественников человека *in vitro*.

Исследование регуляторного потенциала HAR в гене *CNTN6* выявило энхансерную активность одной последовательности в культуре нейрональных стволовых клеток человека. Для изучения функциональной роли с помощью CRISPR/Cas9 получены линии ИПСК человека, несущие гомозиготные делеции HAR, и дифференцированы в церебральные органоиды (ЦО). Изучение внутренней организации ЦО показало нарушение морфогенеза вследствие делеций HAR. Дальнейший анализ выявил, что наблюдаемые изменения могут быть обусловлены повышенным уровнем апоптоза клеток радиальной глии и снижением их пролиферативной активности. Таким образом, HAR в гене *CNTN6* функционально значимы для регуляции ключевых процессов нейрональной дифференцировки.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке РНФ, № 24-24-00447 (<https://rscf.ru/project/24-24-00447/>).

Список литературы

1. Pollard K.S., Salama S.R., King B. et al. Forces shaping the fastest evolving regions in the human genome. *PLoS Genet.* 2006;2(10):e168
2. Doan R.N., Bae B.I., Cubelos B. et al. Mutations in human accelerated regions disrupt cognition and social behavior. *Cell.* 2016;167(2):341-354.e12