

Характеристика клеточной модели спинальной мышечной атрофии

Научный руководитель – Валетдинова Камила Робертовна

Овечкина Вера Сергеевна

Студент (магистр)

Новосибирский государственный университет, Факультет естественных наук,
Новосибирск, Россия

E-mail: Vs_ovechkina@mail.ru

Спинальная мышечная атрофия (СМА) - группа тяжёлых наследственных заболеваний, характеризующихся дегенерацией двигательных нейронов спинного мозга с последующей атрофией поперечнополосатой мышечной ткани. Причина СМА - делеция гена *SMN1*, который кодирует белок SMN, участвующий в сплайсинге пре-мРНК. Данный белок кодируется также геном-паралогом *SMN2*, с которого в 85% случаев считывается дефектные молекулы белка, не способные выполнять свои функции. В отсутствие *SMN1*, ген *SMN2* является основным геном-модификатором СМА [2]. Несмотря на то, что генетические основы патогенеза СМА хорошо изучены, точные молекулярные механизмы развития заболевания до сих пор остаются невыясненными. Изучение патологических процессов, происходящих в дефектных нейронах, затруднительно по причине невозможности их получения безопасным и неинвазивным способом из организма пациента, а постморальные нейроны дают представление только о терминальной стадии заболевания. Для преодоления таких проблем при изучении заболеваний в настоящее время применяется метод создания клеточных моделей, основанный на использовании индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) пациента [3].

В нашей работе была выполнена сравнительная характеристика ранее полученных в нашей лаборатории клеточных моделей, демонстрирующих фенотипы СМА I и II типов, на разных стадиях нейральной дифференцировки [1]. С помощью вестерн-блот анализа мы показали уменьшение количества белка SMN в культуре ИПСК и предшественников моторных нейронов, полученных от пациентов со СМА обоих типов, по сравнению с клетками, полученными от условно здоровых пациентов. Выявлено снижение уровня экспрессии полноразмерного транскрипта SMN на всех стадиях нейральной дифференцировки в клетках с фенотипом СМА I и II типов относительно нормы. Также обнаружено увеличение уровня неполноразмерного транскрипта *SMNΔ7*, связанное с делецией гена *SMN1* и наличием *SMN2*. Показано изменение уровня транскрипции генов-модификаторов: при СМА I типа в зрелых моторных нейронах увеличивается количество транскриптов генов *DNCH1* и *RPL6*, а также уменьшается уровень экспрессии *PLS3*, *NCLD*, *CDK2AP1* относительно нормы.

Источники и литература

- 1 Валетдинова К.Р. Получение модельной системы спинальной мышечной атрофии на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека: автореферат дис. ... кандидата биологических наук: 03.02.07. Новосибирск, 2016
- 2 Butchbach, M. E. R. (2016). Copy Number Variations in the Survival Motor Neuron Genes: Implications for Spinal Muscular Atrophy and Other Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 3(March), 1–10.
- 3 Ebert, A. D., Yu, J., Rose, F. F., Mattis, V. B., Lorson, C. L., Thomson, J. A., & Svendsen, C. N. (2009). Induced pluripotent stem cells from a spinal muscular atrophy patient. *Nature*, 457(7227), 277–280.