

УДК 575

АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА CNTN6 В НЕЙРОНАХ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ИНДУЦИРОВАННЫХ ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПАЦИЕНТОВ С Зр26.3 МИКРОДУПЛИКАЦИЕЙ И МИКРОДЕЛЕЦИЕЙ И ЗАДЕРЖКОЙ УМСТВЕННОГО РАЗВИТИЯ

М.М. Гридина¹, Н.М. Матвеева¹, А.Г. Мензоров¹, Т.А. Шнайдер¹, Л.П. Назаренко², И.Н. Лебедев², О.Л. Серов¹

¹Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск; ²НИИ медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

Хромосомные перестройки в дистальном участке третьей хромосомы (3p26.3) напрямую связаны с нарушениями умственного развития. В этом районе расположены три гена: CHL1, CNTN6 и CNTN4, кодирующие молекулы клеточной адгезии, чьи функции важны для правильного развития нервной системы. Ранее были описаны два пациента с недифференцированной умственной отсталостью, у которых методом агау-СGH были выявлены микроделеция или микродупликация в районе 3p26.3, обе перестройки затрагивали единственный ген – CNTN6, кодирующий белок контактин-6 (Kashevarova et al., 2014). Полногеномное секвенирование ДНК этих пациентов позволило определить точные границы обеих хромосомных перестроек, и не выявило каких-либо дополнительных структурных нарушений ни в самом гене, ни во фланкирующих последовательностях. Мы получили линии пациент-специфичных индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) и дифференцировали их *in vitro* в кортикальные нейроны. В случае пациента с делецией гена контактина-6 хромосомная перестройка удалила участок гена начиная со второго интрона. Уровень экспрессии CNTN6 в нейронах с делецией был ниже, чем в нейронах, полученных из ИПСК здоровых доноров. В нейронах с дупликацией присутствуют три полноценные копии гена CNTN6, но несмотря на это уровень его экспрессии был также существенно ниже, чем в нейронах здоровых доноров. Более того аллель-специфичный анализ экспрессии гена CNTN6 показал, что именно с дуплицированного аллеля экспрессия идет существенно хуже, чем с нормального аллеля. Изменение числа копий соседних с контактином-6 генов CHL1 и CNTN4 является также одной из причин развития недифференцированной умственной отсталости. Уровень экспрессии CHL1 и CNTN4 в нейронах с делецией и с дупликацией гена CNTN6 не был изменен по сравнению с нейронами здоровых доноров. Таким образом мы исключили влияние нарушений функционирования этих генов в развитии клинической картины, наблюдаемой у пациентов. Обнаруженное нами существенное снижение экспрессии CNTN6 в нейронах как с одной, так и с тремя полноценными копиями этого гена может объяснять сходство симптомов, наблюдаемых у пациентов с делециями и дупликациями гена CNTN6.

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 14-15-00772-П.

Ключевые слова: индуцированные плюрипотентные стволовые клетки; *in vitro* дифференцировка в нейроны; контактин-6, аллель-специфичная экспрессия.

Литература

1. Kashevarova AA, Nazarenko LP, Schultz-Pedersen S, Skryabin NA, Salyukova OA, Chechetkina NN, Tolmacheva EN, Rudko AA, Magini P, Graziano C, Romeo G, Joss S, Tümer Z, Lebedev IN (2014) Single gene microdeletions and microduplication of 3p26.3 in three unrelated families: CNTN6 as a new candidate gene for intellectual disability. *Mol Cytogenet* 7:97.