

## Клеточная модель показала ключевые отличия мозга современного человека от мозга древних людей

**Ученые вырастили клеточную модель мозга человека из стволовых клеток с мутацией, характерной для неандертальцев и денисовцев. Эта работа показала, что замена всего одной пары нуклеотидов, вероятно, сыграла ключевую роль в формировании мозга современного человека.**

[Мы уже писали на сайте](#) про то, как два исследовательских коллектива выращивали в лаборатории миниатюрную модель мозга неандертальца, чтобы с ее помощью сравнить особенности работы мозга неандертальца и современного человека. Тогда эти работы освещались только в научных новостях. Теперь же руководитель одной исследовательской группы Элиссон Мутри, генетик из Калифорнийского университета в Сан-Диего, который раньше представил этот проект на научной конференции, со своим коллективом [опубликовал статью в журнале Science](#).

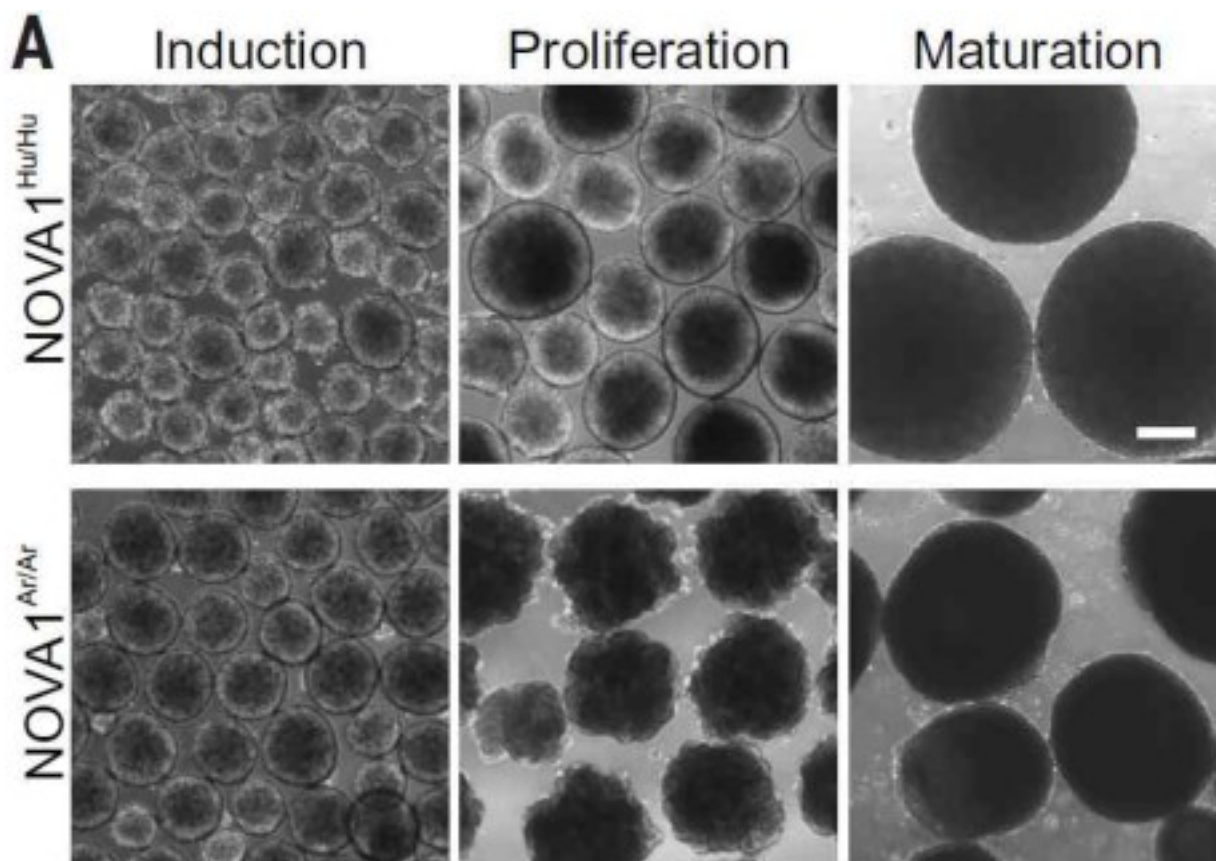
Для создания модели мозга – мозгового органоида, ученые использовали индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК), полученные при перепрограммировании фибробластов здоровых добровольцев. В геноме ИПСК они внесли мутацию, которая имеется не только в геноме неандертальца, но и в геноме денисовца, в отличие от генома современного человека.

Перед тем, как выбрать целевой ген для воздействия, авторы проанализировали базы данных 1000Genomes Project и Simons Genome Diversity Project в сравнении с геномами двух неандертальцев и одного денисовца. В геноме современного человека они нашли 61 замену нуклеотидов, приводящую к тому, что данный ген кодирует другой белок, чем у древних видов человека. Очевидно, что эти приобретенные мутации обеспечивают фенотипические отличия современного человека от неандертальцев и денисовцев. Из этого набора выбрали ген *NOVA1*, который регулирует альтернативный сплайсинг (получение разных РНК с одного и того же гена). Таким образом, *NOVA1* влияет на работу многих генов в процессе развития нервной системы, в числе прочего он контролирует образование синапсов. Было известно, что ген *NOVA1* играет важную роль в эмбриональном развитии мозга, а его мутации связаны с аутизмом и шизофренией.

Всего одна пара нуклеотидов отличает ген *NOVA1* у современного человека и у древних людей – неандертальцев и денисовцев. Эту пару и заменили исследователи в геноме ИПСК при помощи технологии редактирования генома CRISPR-Cas9. Дальнейший эксперимент проводили с двумя линиями клеток: в одной линии оба аллеля гена *NOVA1* несли гаплотип современного человека, в другой оба аллеля несли древний гаплотип (неандертальский и денисовский).

В процессе культивирования в среде с добавлением определенных факторов роста ИПСК дифференцируются в нейральные стволовые клетки и проявляют способность к самоорганизации, образуя конгломераты. На первой стадии конгломераты образуются, на второй, за счет усиленной пролиферации клеток, увеличиваются в размерах. На третьей стадии происходит их созревание, и формируются мозговые органоиды. Через два месяца органоид состоит из пролиферативной зоны внутри, где клетки размножаются, а снаружи покрыт сетью нейронов. Нейроны образовали между собой контакты – синапсы. Ученые рассматривают такой органоид как модель коры больших полушарий мозга человека.

Органоиды, полученные из немодифицированных ИПСК современного человека были крупнее и имели правильную сферическую форму, а полученные из модифицированных по древнему типу ИПСК, меньше по размеру, а формой напоминали попкорн. Анализ показал, что современные и условно древние клетки имели неодинаковый потенциал к пролиферации и апоптозу. Это и стало причиной различий в размере и форме органоидов.



Развитие мозгового органоида из клеток с геном современного человека (вверху) и из клеток с геном древнего человека (внизу). Показаны три стадии: образование, пролиферация и созревание.

Затем исследователи сравнили современные и древние мозговые органоиды по экспрессии генов и нашли 277 генов, которые в тех и других экспрессировались по-разному. Среди них были гены, участвующие в процессах клеточной пролиферации, миграции и образовании синапсов при формировании нервной системы. Причина разной экспрессии в том, что измененный ген *NOVA1* повлиял на альтернативный сплайсинг других генов.

Когда ученые провели анализ белков, участвующих в работе синапсов, выяснилось, что в органоидах из клеток древнего типа содержание пре-и постсинаптических белков снижено. Поскольку клеточные мозговые органоиды проявляли электрофизиологическую активность – нейроны генерировали электрические потенциалы, появилась возможность и ее сравнить. Оказалось, что в органоидах современного типа электрическая активность в сети нейронов была синхронизирована, а в органоидах из клеток древнего типа отличалась гораздо меньшей синхронностью.

Все говорит о том, что данная приобретенная современным человеком мутация – замена пары нуклеотидов в гене *NOVA1*, была очень важна в эволюции мозга. Вероятно, она сыграла большую роль в том, что в коре мозга сформировалась более сложная и эффективно работающая сеть нейронов. Которая способствовала развитию когнитивных способностей, абстрактного мышления, языка и всего того, что дало современному человеку эволюционные преимущества перед древними видами людей.

*текст Надежды Маркиной*

#### Источник:

Cleber A. Trujillo et al. Reintroduction of the archaic variant of *NOVA1* in cortical organoids alters neurodevelopment // Science 12 Feb 2021: Vol. 371, Issue 6530, eaax2537, DOI: 10.1126/science.aax2537

<https://science.sciencemag.org/content/371/6530/eaax2537>

