

Modulacja aktywności enhancerów specyficznych dla człowieka w astrocytach wygenerowanych z indukowanych komórek macierzystych

Ludzie posiadają unikatowe zdolności intelektualne, które odróżniają nas od naszych najbliższych „krewnych” – małp. Ludzkie mózgi są o wiele większe od mózgów naczelnych, ale prawdziwe źródło ich unikatowości leży w cechach komórek z których się składają.

Ludzki mózg składa się z wielu typów komórek. Najbardziej znaną i badanym typem są neurony, które umożliwiają mózgowi „myślenie” za pomocą transmisji sygnałów elektrycznych. Jednak neurony nie byłyby w stanie spełniać swoich funkcji bez wsparcia i ochrony innego typu komórek – gleju. Glej to „pomocnicze” komórki w mózgu, „klej” który utrzymuje mózg w całości i zapewnia neuronom ochronę i pożywienie. Astrocyty, które są badane w naszym laboratorium, nazywane tak z powodu swojego kształtu przypominającego gwiazdy (ze starożytnej greki – *ástron*, gwiazda), są najczęściej spotykanym i najważniejszym typem gleju.

Ludzkie astrocyty są w szczególności unikatowe – są większe, i bardziej „gwiazdowate” niż astrocyty innych gatunków. Ta obserwacja jest podstawą hipotezy, że astrocyty mogą być ważnym elementem przyczyniającym się do właściwości ludzkiego mózgu. Nasze laboratorium próbuje odkryć ewolucyjne zmiany które stoją za specyficznymi ludzkimi cechami astrocytów.

Różnice między gatunkami które pojawiły się w toku ewolucji mają swoje źródło w zmianach w sekwencji DNA w komórkach organizmów. Te zmiany mogą pochodzić z dwóch źródeł - zmian w instrukcjach do produkcji białka (tak zwanej „sekwencji kodującej białko”) albo instrukcji o tym kiedy i gdzie produkować dane białko (tak zwanego „programu regulatorowego genu”). Zmiany w sekwencjach kodujących białko są rzadkie wśród ostatnich zmian ewolucyjnych dotyczących ludzkiego mózgu. W związku z powyższym, uważa się że zmiany w programach regulatorowych genów mogą być źródłem specyficznymi ludzkimi cechami mózgu.

Programy regulatorowe genów są zakodowane w regionach DNA, które nie kodują białek, i są nazywane elementami regulatorowymi. Elementy regulatorowe które powodują zwiększoną „produkcję” („ekspresję”) genów są nazywane „enhancerami” (ang. „enhancers”). W naszym projekcie, badamy które enhancery zwiększają ekspresję genów w ludzkich astrocytach,

Ponieważ astrocyty nie mogą być badane bezpośrednio w ludzkim mózgu, używamy modeli komórkowych *in vitro*, które zostały wywiedzione z pluripotentnych komórek macierzystych. Pluripotentne komórki macierzyste można uzyskać z komórek skóry, i posiadają one zdolność zmiany („różnicowania”) do każdego typu komórek, w tym astrocytów. Używając tego modelu, możemy zastosować najbardziej nowoczesne techniki biologii molekularnej, w tym zmodyfikowany system CRISPR-Cas9, do badania genetyki astrocytów. Ta technika pozwala nam precyzyjnie „wylączyć” enhancery, i wyciągać wnioski na temat ich znaczenia w ewolucji mózgu.

Głównym celem badawczym naszej pracy jest zrozumienie procesu zmiany astrocytów podczas ewolucji, ale ma ona też szerszy kontekst. Poprawne funkcjonowanie astrocytów, w tym cech które wykształciły się niedawno w procesie ewolucji, są ważne dla poprawnego funkcjonowania mózgu. Badanie ich może przyczynić się do lepszego zrozumienia poważnych chorób które wiążą się ze zmianami w astrocytach, takich jak autyzm, schizofrenia albo demencja.