

Помогли ли новые исследования прояснить роль гена SIRT1 в механизмах развития БГ?

По данным различных лабораторий, активация гена SIRT1 может помочь в лечении БГ. Так ли это?



Публикация [Dr Jeff Carroll](#)

25 февраля 2012

Под редакцией [Dr Ed Wild](#)

Перевод [Dr Yury Seliverstov](#)

Первоначально опубликовано 12 января 2012

Биологи возлагают большие надежды на белок, синтезируемый на основе гена SIRT1 - похоже, что его активация способствует увеличению продолжительности жизни. Может ли активация этого интересного белка помочь в лечении БГ? Результаты новых исследований на мышах показывают, что да, однако, некоторые учёные придерживаются другого мнения.

Ген SIRT1, продолжительность жизни и противоречия в этом вопросе

Последнее время одной из крайне обсуждаемых тем в биологии является увеличение продолжительности жизни. Это очень увлекательная тема, события которой лишней раз подчёркивают, что учёные, которые должны оставаться объективными в своих суждениях, так же могут увлекаться идеей, закрывая глаза на всё остальное.



Одно время учёные считали, что ген SIRT1 может стать своего рода источником вечной молодости... однако мы знаем, что не всё так просто.

В течение уже многих десятилетий учёным было известно о том, что уменьшение

количества потребляемых животным калорий увеличивает продолжительность его жизни, иногда довольно значительно. В 1990-х годах учёным удалось определить ряд генов, ответственных за продление жизни таким образом.

Одним из этих так называемых “генов долголетия” является SIRT1. Наличие дополнительных копий этого гена значительно увеличивает продолжительность жизни дрожжей и червей. Более того, Дэвидом Синклэиром (David Sinclair) из Массачусетского технологического института были открыты молекулы, активирующие работу гена SIRT1, например, молекулы ресвератрола. Хорошо известно, что ресвератрол содержится в красном вине, активирует ген SIRT1 и потенциально может увеличивать продолжительность жизни.

Однако после такого вдохновляющего начала история становится более запутанной. Другие учёные сообщали о том, что добавление дополнительных копий гена SIRT1 **не способствовало** увеличению продолжительности жизни, как было показано ранее. Фармацевтическая компания GlaxoSmithKline вложила 720 миллионов долларов США в разработку препарата, активирующего SIRT1. Но после того, как этот препарат был получен, стали появляться публикации, поставившие под вопрос применение подобного рода лекарств.

Потенциальное влияние гена SIRT1 на здоровье человека и продолжительность его жизни чрезвычайно заманчивы, однако, противоречия в этой области заставляют относиться к данной проблеме с настороженностью.

SIRT1 и болезнь Гентингтона

Предполагая, что активация SIRT1 может способствовать решению проблем со старением и связанными с ним болезнями, например сахарным диабетом и заболеваниями сердца, учёные задались вопросом, может ли это помочь в лечении БГ.

В своих первых экспериментах учёные вводили дополнительные копии гена SIRT1 червям и мушкам, являющимся носителями мутантного гена гентингина. Как и у людей, у этих живых организмов наблюдалась гибель клеток головного мозга вследствие функционирования имеющегося мутантного гена.

Результаты оказались противоречивыми - увеличение копий гена SIRT1 защищало от гибели клетки головного мозга червей, однако, у мушек никаких положительных эффектов от проведения подобного лечения не наблюдалось.

Несмотря на то, что черви и мушки являются очень полезными организмами для изучения некоторых аспектов гибели клеток при болезни Гентингтона, они крайне отличаются от людей. Рассматривая возможные варианты для более точного моделирования БГ, учёные возлагают надежды на млекопитающих, таких как мыши и крысы.

Несколько исследовательских групп объединились в работе по исследованию изменения активности SIRT1 на трёх разных мышинных моделях болезни Гентингтона. Результаты этой

работы были недавно опубликованы в двух статьях в журнале Nature Medicine.

«Потенциальное влияние гена SIRT1 на здоровье человека и продолжительность его жизни чрезвычайно заманчивы, однако, противоречия в этой области заставляют относиться к данной проблеме с настороженностью. »

SIRT1 у мышей с моделью БГ

Группам учёных под руководством Уенжена Дуэна (Wenzhen Duan) из Университета Джона Хопкинса в Балтиморе удалось добавить мышам с БГ дополнительные копии гена SIRT1. Они предусмотрительно использовали две различные мышинные модели, ведь более всеобъемлющий взгляд даст большую уверенность в том, что наблюдаемые эффекты действительно реальны.

Они обнаружили, что дополнительные копии SIRT1 частично предотвращали у мышей гибель клеток головного мозга и двигательные расстройства. Эффект не был полным - мыши не излечивались от БГ, однако, наблюдалось выраженное улучшение в их состоянии. Но, к удивлению, добавочные копии SIRT1 не продлевали жизнь мышам - они всё равно рано погибали вследствие БГ.

Другая группа учёных под руководством Димитрия Крайнка (Dimitri Krainc) из Центрального госпиталя штата Массачусетс в Бостоне также изучала действие дополнительных копий SIRT1 на ещё одной мышинной модели. Они провели схожие с группой Дуэна эксперименты, вводя дополнительные копии SIRT1. Затем они пошли дальше и стали изучать, что будет при удалении нескольких копий гена SIRT1 у мышей с БГ.

Результаты, полученные Крайнком на других мышинных моделях, немного отличались от результатов группы Дуэна. Крайнк с коллегами обнаружили, что экспрессия добавочных копий SIRT1 *не* способствовала уменьшению двигательных расстройств у мышей, однако, **продлевала** им жизнь. Эти наблюдения прямо противоположны наблюдениям Дуэна, который утверждал, что у мышей уменьшалась выраженность двигательных расстройств при отсутствии увеличения продолжительности жизни. Но в обоих случаях, добавочные копии SIRT1 у мышей предохраняли клетки головного мозга от гибели.

И у людей, и у мышей с БГ в головном мозге отмечается накопление включений гентингина, называемых “агрегатами”. Группа Дуэна не наблюдала какого-либо влияния добавочных копий SIRT1 на число этих агрегатов, в то время как Крайнк со своей командой отмечали уменьшение их количества.

Затем учёные Крайнка попробовали удалить у мышей несколько копий SIRT1. После этого состояние мышей стало несколько хуже, чем у интактных мышей. Это было предсказуемо, ведь SIRT1 защищает от гибели клетки головного мозга при БГ. Однако эти результаты всё равно ставят в некоторое замешательство, потому что удаление копий SIRT1 у здоровых мышей также приводило к ухудшению их состояния.

Обобщая всё изложенное, можно заключить, что обе исследовательские группы наблюдали некоторые положительные эффекты активации SIRT1 у мышей с БГ, но природа наблюдаемых изменений не была схожа между различными мышинными моделями.

Так есть ли смысл в подавлении гена SIRT1??

Таким образом, учитывая полученные данные, активация SIRT1 представляется полезным подходом в лечении БГ. Но прежде, чем вы начнёте употреблять в больших количествах красное вино, познакомьтесь с достижениями компании Siena Biotech.



Вы в замешательстве? Вполне резонно, но именно благодаря скрупулёзному анализу противоречащих друг другу данных и тщательно продуманным экспериментам наука движется вперёд.

Siena - итальянская биотехнологическая компания, работающая над разработкой препаратов для лечения болезни Гентингтона. В настоящее время в Европе проводится клиническое испытание PADDINGTON, которое посвящено препарату, **уменьшающему**, а не усиливающему, активность гена SIRT1.

Основываясь на своих собственных исследованиях, включая эксперименты на мышах, учёные из Siena считают, что уменьшение активности SIRT1 может способствовать удалению из клеток мутантного гентингина, приводящего к развитию БГ. Это согласуется с результатами исследований Лэрри Марша (Larry Marsh) и его коллег из Калифорнийского университета в Ирвайне, которые показали, что снижение активности SIRT1 у плодовых мушек защищало их от повреждений, вызванных мутантным белком гентингином.

Учёные из исследовательской группы Дуэна на основе данных своих экспериментов с SIRT1 у мышей предполагают, что изменение уровня мутантного гентингина не является необходимым для того, чтобы достичь положительных результатов. Когда они добавляли мышам копии SIRT1, их состояние улучшалось без изменения содержания мутантного белка гентингина.

Сложно представить, что и Siena Biotech, и команда Дуэна правы в интерпретации влияния гена SIRT1 на уровень мутантного гентингина. Единственное возможное объяснение этому противоречию является то, что, в отличие от добавления или удаления копий гена, при использовании лекарственного препарата он действует не только на планируемую цель, но также и на некоторые другие мишени; либо препарат может ингибировать только определённые формы белка при отсутствии действия на другие.

Выводы

Если Вам кажется, что всё это несколько сбивает с толку - так оно и есть. Люди, работающие с экспериментальными мышами знают, что получаемые результаты иногда приводят в замешательство, потому что на самом деле мы до сих пор не знаем досконально механизмы работы мозга. Если бы мы их знали, то не имели бы такое большое количество неизлечимых заболеваний головного мозга.

Однако изучение взаимоотношений гена SIRT1 и болезни Гентингтона всё ещё находится на своём раннем этапе, и, как это часто бывает в передовых научных направлениях, можно встретить совершенно противоречащие друг другу публикации различных исследовательских групп. Публикация и сравнение результатов, попытки выяснения причин различий между ними и дальнейшее проведение экспериментов являются важными инструментами, при помощи которых наука разрешает подобного рода вопросы.

Таким образом, эффекты активирования гена SIRT1, описанные различными исследовательскими группами, нуждаются в дальнейшем изучении. Предварительные результаты европейского клинического испытания также будут представлять несомненный интерес.

Если препараты, активирующие SIRT1, действительно оправдают себя, то потребуются проведение их тестирования на животных моделях БГ с целью подтверждения их действенности. Только после этого можно рассматривать возможность проведения клинических испытаний на людях, что является заманчивой, но противоречивой идеей.

Эта статья была обновлена 25 января 2012 года: добавлена информация об экспериментах на плодовых мушках, поддерживающая концепцию ингибирования гена SIRT1, а также уточнены различия между результатами представленных исследований.

Редактор этой статьи, доктор Уайлд, работает в Университетском колледже Лондона, являющимся одним из нескольких участников исследования PADDINGTON. Доктор Уайлд не имеет прямого отношения к проведению этого исследования. [Для получения более подробной информации о политике распространения информации перейдите в наш раздел ЧАВО...](#)

© HDBuzz 2011-2018. Вся информация с HDBuzz может распространяться бесплатно с ссылкой на источник, согласно Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz не является источником медицинских рекомендаций. Подробная информация - на сайте hdbuzz.net

Сформировано 20 июня 2018 — Загружено с <https://ru.hdbuzz.net/068>

Некоторая информация на этой странице до сих пор не переведена. Она отображается ниже на языке оригинала. Мы работаем над тем, чтобы перевести весь текст как можно скорее.