

Эксперименты с мутантными дрожжами показали важное значение белка, связывающегося с ЦАГ-сегментами

Новая функция ДНК-связывающего белка SPT4 - регуляция баланса между мутантной и нормальной формами белка гентингина



Публикация [Dr Ed Wild](#)

25 марта 2012

Под редакцией [Dr Jeff Carroll](#)

Перевод [Dr Yury Seliverstov](#)

Первоначально опубликовано 14 марта 2012

Эксперименты с мутантными дрожжами показали, что ДНК-связывающий белок SPT4, возможно, отвечает за то, какой из ЦАГ-содержащих генов активен в определённый момент времени. Эта информация может быть полезна для понимания механизмов функционирования гена БГ, поскольку болезнь Гентингтона развивается в результате активности гена, содержащего длинный ЦАГ-сегмент.

ЦАГ и БГ

Нарушение в генетическом коде, приводящее к развитию болезни Гентингтона, заключается в наличии в гене гентингина необычно длинного сегмента, содержащего химические основания цитозин (Ц), аденин (А) и гуанин (Г). Болезнь Гентингтона развивается в случае, если у человека имеется более 36 повторов ЦАГ в одной из копий этого гена.



Дрожжи могут использоваться при изготовлении хлеба, пива ... и для научных открытий.

Слишком длинный ЦАГ-сегмент даёт инструкцию клетке продуцировать белок с большим, чем в норме, числом остатков аминокислоты глутамин. Слишком большое число глутаминовых остатков делает белок дефектным и вредным для нейронов. Одной из ключевых задач исследователей БГ является выяснение причин этого.

Для обозначения глутаминового остатка биологи используют букву Q - соответственно, белки с большим количеством глутамин в своём составе обозначаются как **поли-Q** белки.

Результаты исследований международной группы учёных, опубликованные в журнале Cell, подчёркивают важную роль белка SPT4 в считывании клеткой информации с генов, содержащих ЦАГ-фрагменты (например, ген гентингина). Эта работа расширила наше понимание того, как функционирует ген БГ; тем не менее, необходимо проведение ещё большого числа исследований, прежде чем полученная информация поможет нам разработать метод лечения БГ.

Дрожжи нам помогут

Дрожжи могут использоваться с разными целями. Хорошо известно, что они используются при изготовлении хлеба и пива, но, возможно, вы не знаете, что они также полезны и в изучении генетических заболеваний. Исследование генетической изменчивости становится проще, если вы можете вырастить тысячи или миллионы разновидностей образцов, нежели изучать гораздо меньшее число мышей или людей.

Исследователи под руководством Цзы-Хао Ченга (Tzu-Hao Cheng) из Национального Университета Ян-Мина в Тайвани решили посмотреть, имеются ли штаммы дрожжей, более устойчивые к вредному воздействию увеличенного числа ЦАГ-повторов в их ДНК.

Для этого они добавили новый ген с большим количеством ЦАГ-сегментов в клетки дрожжей. Благодаря использованию химического реактива, способного менять свой цвет, они могли отслеживать, какие клетки продолжали нормально функционировать с длинным ЦАГ-сегментом в своей ДНК.

Они протестировали 180 000 различных штаммов дрожжей. В одном из штаммов изменение цвета показало, что клетки каким-то образом отреагировали, чтобы подавить влияние поли-Q белка. Учёные обнаружили, что у этого штамма появилась новая мутация в другом гене, кодирующем образование белка **SPT4**.

Факторы транскрипции

«При выключении работы гена Supt4h уменьшалась выработка мутантного гентингина, при сохранности уровня “нормального” гентингина. »

Белок SPT4 относится к **факторам транскрипции** - системе прямого молекулярного контроля за включением и выключением генов в клетке. Это объясняет, почему мутация в гене белка SPT4 влияет на процесс образования поли-Q белка.

SPT4 и ЦАГ

Затем исследователи специально культивировали штамм дрожжей, у которой полностью отсутствовал ген SPT4, чтобы увидеть последствия полного отсутствия в клетке данного белка. Они обнаружили, что эти клетки синтезировали меньше поли-Q белка.

Для того, чтобы выяснить, способствует ли SPT4 образованию в клетке поли-Q белка, учёные стали тщательно изучать, как система по считыванию информации с ДНК взаимодействует с молекулой ДНК в клетке. Они выяснили, что при отсутствии SPT4 комплекс, считывающий информацию с гена, связывался с сегментами ЦАГ-повторов в молекуле ДНК гораздо меньше.

Основываясь на этом, они сделали вывод, что белок SPT4 ответственен за направление ДНК-считывающего комплекса к генам, содержащим большое число ЦАГ-повторов.

А что же с БГ?

Если SPT4 участвует в считывании ЦАГ-повторов у дрожжей, значит ли это, что данный белок участвует в развитии болезни Гентингтона?

Вначале группа Ченга вырастила в лаборатории культуру нейронов, взятых от мышей с моделью БГ. Эти нейроны продуцируют мутантный белок гентингтин. Они использовали технику подавления экспрессии гена под названием РНК-интерференция для того, чтобы выключить ген SPT4. У мышей и людей этот ген называется "Supt4h". Не слишком легко запоминается, но это, скорее, для генетиков.

Когда ген Supt4h был выключен, учёные обнаружили, что образование мутантного гентингтина уменьшилось, в то время как синтез "нормального" гентингтина не изменился.



Вероятнее всего, ген SPT4 (Supt4h у мышей и людей) отвечает за активацию механизмов по считыванию ДНК-информации на ЦАГ-сегментах.

Может ли это помочь в создании лекарств?

Если SPT4 (или Supt4h) участвует в контроле синтеза нейронами мутантного гентингтина, может ли это использоваться в борьбе с БГ?

Как мы сообщали ранее, **подавление экспрессии** гена гентингтина является приоритетной задачей для исследователей БГ. Это означает возможность уменьшения продукции клетками гентингтина при использовании определённых лекарств. В идеале, нам надо

научиться выключать продукцию только мутантного белка, оставляя нетронутым его нормальную форму. Разработка и тестирование препаратов, подавляющих экспрессию гена, является непростой задачей.

Таким образом, всё, что помогает нам понять, как работает ген БГ, может пригодиться в разработке проблемы подавления экспрессии гена.

Забегая вперёд, если бы мы могли имитировать эффекты подавления гена Supt4h, это могло бы стать одной из точек воздействия для снижения уровня мутантного белка.

На сегодняшний день, это менее привлекательный подход, нежели прямое подавление экспрессии гена, так как помимо гентингина Supt4h контролирует работу и других генов, а также имеет другие функции, выходящие за пределы контролирования активности генов, что может привести к нежелательным побочным эффектам. К тому же пока мы не располагаем препаратами, влияющими на Supt4h.

Таким образом, данное исследование можно рассматривать как новый интересный взгляд на функционирование гена БГ; дальнейшее изучение этого аспекта, возможно, покажет целесообразность применения данной методики, например, как способ модификации или усиления методов прямого подавления экспрессии гена.

Авторы не сообщают о конфликте интересов. 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/078>

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.