

Назад к ВАС: создана более точная мышинная модель болезни Гентингтона

Генетически модифицированная мышинная модель болезни Гентингтона показала тенденцию к увеличению числа CAG-повторов, как и у людей с этой мутацией.

Публикация [Dr Michael Flower](#) 11 февраля 2022 Под редакцией [Professor Ed Wild](#)
Перевод [Dr Yury Seliverstov](#) Первоначально опубликовано 10 февраля 2022

Калифорнийская исследовательская группа создала новую мышиную модель болезни Гентингтона, которая гораздо больше напоминает БГ человека, чем когда-либо прежде. Как это может помочь нам выяснить, как именно мутация вызывает БГ у людей?

CAG повторы и их нестабильность

Болезнь Гентингтона (БГ) возникает, когда три “буквы” ДНК - С, А и G - повторяются слишком много раз в гене гентингтина. И в целом, чем больше CAG-повторов в этом гене, тем раньше у человека появляются симптомы БГ.



Мыши и люди очень разные, поэтому важно попытаться создать животные модели БГ, которые были бы максимально воспроизводили то, как ген БГ вызывает заболевание у людей.

Но знаете ли вы, что у людей с БГ повторы CAG нестабильны и имеют тенденцию увеличиваться в течение жизни, особенно в клетках головного мозга. Мы знали об этом уже давно, но в последние годы крупные генетические исследования привлекли внимание ученых к тому, что делает повторы нестабильными.

Это произошло в результате того, что они обнаружили, что у людей с большей

склонностью к увеличению числа повторов CAG БГ в среднем прогрессирует быстрее, даже с учетом количества повторов CAG в их клетках.

Что еще более важно, эти генетические исследования показали, что почти все гены, не относящиеся к гентингтину, которые влияют на прогрессирование БГ, вероятно, вовлечены в инициирование или предотвращение увеличения числа повторов.

Несмотря на то, что мы знаем о важности экспансии повторов и о том, что в конечном итоге она приводит к повреждению нейронов, которое мы наблюдаем при болезни Гентингтона, мы все еще не уверены во всех промежуточных этапах этого процесса. В настоящее время проводится множество исследований с использованием клеточных и животных моделей болезни Гентингтона, чтобы попытаться ответить на этот вопрос. Эта работа жизненно важна, поскольку для разработки новых методов лечения нам необходимо понимать каждый этап болезни, начиная с экспансии повторов и заканчивая повреждением нейронов.

Назад к ВАС

Именно здесь на помощь приходит Уильям Янг и его команда из Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе с новой мышинной моделью БГ под названием 'ВАС-CAG'. Ее название происходит от способа ее создания: ВАС означает "бактериальная искусственная хромосома", что описывает, как им удалось поместить весь человеческий ген гентингтина в геном мыши.

Обычно ученые хотят, чтобы их модель болезни была как можно более постоянной во времени, поэтому предыдущие мышинные модели БГ, созданные до того, как мы поняли, насколько важна экспансия повторов, имели последовательности ДНК, которые были спроектированы так, чтобы оставаться стабильными на протяжении всей жизни мыши. Это было сделано путем прерывания участка CAG в ДНК последовательностями "CAA". Эти последовательности CAA не изменяют белок, который производится геном, но они не дают числу CAG-повторов увеличиваться. Однако новая мышинная модель ВАС-CAG Янга имеет **непрерывные** CAG-повторы, что делает ее более близкой к последовательности ДНК, которую мы видим у людей с БГ.

Как выглядят новые мыши?

«Важно отметить, что, как и у людей, у мышей ВАС-CAG экспансия CAG была наиболее выражена в стриатуме.»

Первый шаг при создании новой мышинной модели БГ - проверить, развиваются ли у нее какие-либо симптомы, похожие на БГ. Действительно, у мышей ВАС-CAG возникали проблемы с движением и нарушался сон. У людей часть головного мозга, которая поражается раньше и заметнее всего, представляет собой набор клеток мозга, называемых "средними шипиковыми нейронами" — они располагаются глубоко в области под названием стриатум. Важно отметить, что у мышей ВАС-CAG

наблюдалась ранняя потеря этих самых нейронов, а также небольшое воспаление в этой области. И точно так же, как при БГ у человека, мутантный белок гентингтин образовывал глыбки, называемые агрегатами, внутри нейронов стриатума мышей VAC-CAG.

Как мы уже говорили выше, число повторов CAG растет на протяжении всей жизни, но скорость роста в разных тканях организма неодинакова. В частях тела, не затронутых БГ, она относительно стабильна - именно поэтому количество CAG в анализе крови обычно не меняется, - но в стриатуме оно может сильно увеличиваться. Важно отметить, что, как и у людей, у мышей VAC-CAG экспансия CAG была наиболее выражена в стриатуме.

Мы знаем, что в стриатуме людей с БГ тщательно контролируемое включение и выключение множества генов нарушается. Предыдущие аналогичные модели мышей демонстрировали лишь часть этого нарушения, но в VAC-CAG команда Янга увидела гораздо более значительное повреждение и обнаружила, что оно очень похоже на то, что мы видим у людей.

Использование новых мышей для изучения нестабильности CAG повторов

Показав, что мышьяная модель VAC-CAG близко имитирует то, что мы наблюдаем у людей с БГ, Янг и его коллеги могли бы продолжить поиск связи между нестабильностью числа повторов CAG и заболеванием.

Вы помните, что в предыдущих мышьяных моделях для поддержания стабильной длины повтора использовались вставки CAA. И CAG, и CAA указывают клетке, что при создании белка гентингина необходимо вставить строительный блок глутамина, поэтому независимо от того, состоит ли повтор только из CAG или в нем есть несколько прерывающих CAA, белок будет содержать длинный ряд глутаминов.

Когда Янг и его коллеги сравнили множество различных мышьяных моделей, они обнаружили, что степень разбалансировки генетического переключения зависит от количества чистых, непрерывных CAG в гене гентингина. В то же время это нарушение не зависело от количества глутаминов в белке. Это означает, что именно количество непрерывных повторов CAG определяет течение БГ. Это повторяет то, что мы видим у людей, но все еще не говорит нам о том, как экспансия повторов вызывает болезнь.

На мышьях с VAC-CAG группа Янга обнаружила, что чем больше была экспансия повторов в головном мозге, тем больше нарушались их движения и сон. Хотя мы подозревали об этом на основании генетических исследований у людей, это первый

случай, когда экспансия повторов была напрямую связана с симптомами БГ у мышей; это действительно укрепляет аргументы в пользу того, что экспансия играет ключевую роль в возникновении заболевания.



До настоящего времени склонность числа CAG-повторов к увеличению ранее была одним из аспектов БГ, который отсутствовал в мышиных моделях.

Что это означает для людей?

Как же экспансия повторов CAG может вызывать БГ? Мы долгое время считали, что это происходит путем образования токсичного белка, который, в частности, скапливается в клетках и вызывает их гибель. Но есть еще несколько способов, как повторы CAG в ДНК могут быть токсичными для стриатума.

Например, между геном и белком, который он производит, есть несколько этапов: сначала инструкции в ДНК копируются в родственную молекулу, называемую РНК, а затем она "переводится" в белок. Янг и его коллеги обнаружили, что из гена гентингина образуются аномальные молекулы РНК, и другие группы ранее показали, что эти молекулы РНК могут быть токсичными для клеток. Они также обнаружили, что РНК гена гентингина накапливается в клетках — то, что, как было показано, вызывает другие дегенеративные заболевания, такие как миотоническая дистрофия.

Чтение ДНК обычно представляет собой очень организованный процесс, который начинается в начале гена и идет в правильном направлении. Однако, когда есть длинный повторяющийся участок ДНК, как при БГ, иногда этот механизм сбивается, и процесс стартует внутри самого повтора и может идти в любом направлении. В результате такого обратного чтения может образоваться множество различных видов странных маленьких белков, некоторые из которых могут быть токсичными. Янг и его коллеги показали, что эти маленькие белки образовывались в мозге мышей BAC-CAG, но это начиналось только на поздних стадиях болезни, спустя долгое время после того, как у них появились симптомы. Они пришли к выводу, что этот процесс может способствовать развитию поздних стадий БГ, но вряд ли является ключевым ранним этапом.

Что дальше?

Итак, что же нас ждет дальше? Соединили ли мы точки между экспансией CAG-повторов и повреждением нейронов? Еще нет, но мышинная модель BAC-CAG помогла нам выяснить, какие процессы могут быть вовлечены, а какие менее вероятны. Эта модель помогла закрепить экспансию CAG-повторов как ключевое событие на ранних стадиях БГ. Экспансия повторов, в свою очередь, приводит к повреждению нейронов, а процессы на этом пути, вероятно, включают в себя комбинацию нарушения генетического переключения, накопления белков в нейронах, воспаления и токсичных РНК.

Предстоит еще много работы, чтобы выяснить, какие из этих процессов наиболее важны для повреждения нейронов при БГ. И хорошие новости — **лекарства на подходе!** В этом году ожидается начало клинических исследований новых препаратов, направленных на экспансию повторов, и работа Янга с новой мышинной моделью дает нам основания надеяться, что они будут эффективны для остановки этих вредных процессов до того, как произойдет повреждение нейронов.

Авторы не сообщают о конфликте интересов. Для получения более подробной информации о политике распространения информации перейдите в наш раздел [ЧаВо...](#)

ГЛОССАРИЙ

белок гентингтин — белок, который производится геном БГ.

воспаление — активация иммунной системы, которая, как считается, вовлечена в процесс развития БГ.

Геном — название, обозначающее все гены, которые содержат полные инструкции по созданию человека или другого организма.

РНК химическое вещество, похожее на ДНК, из которого состоят молекулы-"сообщения", используемые клетками в качестве рабочих копий генов при производстве белков.

ВАС — английская аббревиатура, обозначающая "бактериальную искусственную хромосому".

© HDBuzz 2011-2022. 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 13 мая 2022 — Загружено с <https://ru.hdbuzz.net/318>

Некоторая информация на этой странице до сих пор не переведена. Она отображается ниже на языке
5 / 6

оригинала. Мы работаем над тем, чтобы перевести весь текст как можно скорее.