

УДК 616-057.7:616.153.922

Н.Я.Никитина (6 курс, каф. БФ), И.О.Сучкова, к.б.н., н.с. (ГУ НИИЭМ РАМН)

ИЗМЕНЕНИЯ МИНИСАТЕЛЛИТА *UPS29* И ФЛАНКИРУЮЩЕЙ ЕГО ДНК ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Все большее число литературных данных указывает на связь между нестабильностью минисателлитных последовательностей ДНК человека и возникновением ряда тяжелых наследственных болезней, таких как инсулин-зависимый диабет, миоклонус-эпилепсия ЕРМ1, болезнь Крейцфельда-Якоба, а также некоторых форм рака [1-3]. В связи с этим актуален поиск и структурно-функциональная характеристика новых минисателлитов человека как в норме, так и при разного рода патологиях. Ранее совместно с Dr. G. Vergnaud (Institute of Genetics and Microbiology, University of Paris) было установлено, что новый ГЦ-богатый минисателлит человека *UPS29* (тотальная длина составляет 745 п.н.) образован 16-ю несовершенными повторами длиной 46 п.н. и локализован в одном из интронов неизвестного гена (1p36.33). Обогащенность исследуемого минисателлита ГЦ основаниями (74%), а также данные проведенного компьютерного анализа о том, что *UPS29* содержит районы, гомологичные некоторым рекомбинационным мотивам, дали возможность предположить, что *UPS29* может быть нестабильным. Причем не исключалась и возможность того, что изменения в нуклеотидной последовательности *UPS29* могут коррелировать с возникновением или прогрессированием каких-либо патологических процессов в организме человека. С помощью ПЦР на образцах ДНК, выделенных из лимфоцитов крови 7 человек, получали по два продукта амплификации *UPS29* – около 900 п.н. и 300 п.н., тогда как на ДНК, выделенной из клеточной линии HepG2 (гепатоциты) – только около 300 п.н., что может быть следствием альтернативного сплайсинга интрона, в котором локализован исследуемый минисателлит, либо объясняться своего рода "тканеспецифическим вариантом нестабильности *UPS29*. Благодаря пополняющейся базе данных по секвенированию генома человека, в настоящий момент удалось точно установить, в каком гене локализован *UPS29*. Оказалось, что он находится в интроне 13-14 гена *CENTB5* (centaurin, beta 5). Кроме того, было обнаружено, что с этим же хромосомным районом (1pter-1p36.33) сцеплены 3 различных локуса, связанные с болезнью Паркинсона (*PARK7*, *PARK6*, Parkinson disease, age at onset of *AAOPD*). Важно подчеркнуть, что вопрос о генетической предрасположенности к болезни Паркинсона и паркинсонизму давно обсуждается неврологами [4], но до сих пор остается открытым. Поэтому в данной работе решили проверить структуру *UPS29* в геноме человека с симптомами болезни Паркинсона. Секвенирование 900 п.н. ПЦР-продукта у пациента с болезнью Паркинсона показало наличие перестроек внутри данного минисателлита. Причем изменения нуклеотидной последовательности произошли с вовлечением 5'-фланкирующей ДНК, часть которой оказалась дублирована внутри *UPS29* на расстоянии около 250 п.н. от 3' конца минисателлита. Таким образом, можно предположить, что перестройки *UPS29*, по-видимому, могут являться одним из новых этиологических факторов болезни Паркинсона.

Работа поддержана грантами РФФИ № 01-04-49634 и Президента РФ № МК-2182.2003.04.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Гайцхоки, Паткин, Генетика, 36 (8), 2000.
2. Buard, Vergnaud, EMBO J., 13, 1994, 3293-3210.

3. Buard and Jeffreys, *Nat. Genet.*, 15, 1997, 327-328.
4. Pankratz et al., *Am. J. Hum. Genet.*, 71, 2002, 124-135.