

НЕСТАБИЛЬНОСТЬ ТАНДЕМНЫХ ПОВТОРОВ И НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЧЕЛОВЕКА: МИНИСАТЕЛЛИТ UPS29 И БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА

По некоторым оценкам, большая часть геномной ДНК человека (примерно 97%) является некодирующей, причем около 50% представлено повторяющимися последовательностями различного типа. Такие повторы могут быть представлены копиями относительно длинных нуклеотидных последовательностей, диспергированных по всему геному, либо образовывать кластеры тандемно повторяющихся единиц относительно простого нуклеотидного состава. К последней группе принадлежат так называемые сателлитные ДНК, которые в зависимости от длины повторяющейся единицы и от общего размера кластера подразделяются на микросателлиты, минисателлиты и собственно сателлитную ДНК. В настоящее время во всем мире активно проводятся исследования таких повторов ввиду их роли в возникновении ряда тяжелых нейромышечных и нейродегенеративных наследственных заболеваний человека, а также инсулин-зависимого диабета, некоторых форм рака, эмбриональной летальности и многих других патологий, обусловленных нестабильностью указанных повторов. Однако до сих пор не установлены точные молекулярно-генетические механизмы, лежащие в основе нестабильности всех типов сателлитных ДНК. Также не понятны механизмы влияния изменчивости минисателлитных и более крупных сателлитных ДНК на возникновение патологий человека, т.к. такие последовательности преимущественно находятся вне генов, связанных с заболеванием.

В данной работе была проведена оценка некоторых генетических характеристик для минисателлита UPS29, который локализован внутри интрона 14-15 гена *CENTB5*, является ГЦ-богатым и имеет в своем составе сайты гомологичные некоторым горячим точкам рекомбинации, и потенциально может быть склонен к изменчивости. Ген *CENTB5* локализован в том же (1pter-1p36.33) хромосомном районе, где было обнаружено несколько локусов ассоциированных с развитием болезни Паркинсона (*PARK6, PARK7, PARK9, PARK10, HTR6*). Для гена *CENTB5* показана экспрессия в нервной ткани и он потенциально может быть ассоциирован с развитием болезни Паркинсона, поскольку есть данные о вовлечении centaуринов в развитие нейродегенеративных процессов при болезни Альцгеймера и аутизме. Ранее в нашей лаборатории было показано, что UPS29 является низкополиморфным минисателлитом, несмотря на наличие горячих точек рекомбинации, и у здоровых людей имеются какие-то факторы, инактивирующие его потенциальную нестабильность. Поэтому решено было исследовать минисателлит UPS29 на наличие каких-либо качественных или количественных изменений у пациентов с болезнью Паркинсона по сравнению с контрольной группой здоровых людей.

Целью данной работы было оценить распределения частот аллелей и гетерозиготность минисателлита человека UPS29 у пациентов с ранней формой манифестации болезни Паркинсона.

Аллели UPS29 выявляли с помощью ПЦР с последующей окраской 0.1% AgNO₃. Было проанализировано 34 образца ДНК полученных из лейкоцитов периферической крови пациентов с болезнью Паркинсона. Контрольная группа состояла из 171 человека. В контрольной группе UPS29 был представлен 7 аллелями, содержащими от 6 до 24 повторов из 46 пн, с преобладанием (91.5 ± 1.5%) аллеля из 17 повторов. По сравнению с контролем в группе пациентов с ранней манифестацией болезни Паркинсона наблюдалось повышение частоты коротких аллелей, состоящих из 6-9 повторов, с 8.5 ± 1.5% до 19.9 ± 3.4%. Так же

было обнаружено увеличение гетерозиготности ($33.8 \pm 5.7\%$) по сравнению с контрольной группой ($12.3 \pm 2.5\%$).

Полученные данные указывают на связь между наличием коротких аллельных вариантов UPS29 и ранней манифестацией болезни Паркинсона. Предполагается, что изменения структуры UPS29 может оказывать влияние на активность не только гена *CENTB5*, но и на близлежащие и даже отдаленные гены, ассоциированные с развитием болезни Паркинсона. Не исключено, что UPS29 может быть новым генетическим маркером болезни Паркинсона с ранней манифестацией.

Подводя итог вышесказанному, можно сделать вывод о важной роли “эгоистических ДНК” в функционировании генома и необходимости их дальнейшего глубокого и всестороннего исследования, особенно низковариабельных высокоповторяющихся последовательностей ДНК.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ № МК – 2840.2007.7