© СВИДЕРСКАЯ Л.А.

ЭКСПАНСИЯ НУКЛЕОТИДНЫХ ПОВТОРОВ В НЕЙРОГЕНЕТИКЕ

Л.А. Свидерская

Красноярская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра медицинской генетики и клинической неврологии ИПО, зав. – д.м.н., доц. Н.А. Шнайдер; студенческое научное общество по медицинской генетике, куратор – к.м.н. асс. Е.А. Козулина, староста – студентка V курса педиатрического факультета Л.А. Свидерская.

Резюме. *В последние годы был открыт новый тип мутаций, который заключается в патологическом увеличении числа копий коротких нуклеотидных последовательностей ДНК – экспансия нуклеотидных повторов. Превышение порогового значения числа копий приводит к возникновению тяжелых неврологических заболеваний. Среди таких патологий можно отметить дистрофическую миотонию, хорею Гентингтона, спиноцеребеллярную атаксию и другие наследственные неврологические заболевания.*

Ключевые слова: *нейрогенетика, ген, мутация, экспансия, нуклеотидные повторы.*

В работе представленной Вашему вниманию, освещается доклад на Первой Студенческой конференции по медицинской генетике в ГОУ ВПО «КрасГМА Росздрава» (рис. 1). Геномы различных индивидуумов в рамках одного биологического вида идентичны с точки зрения общего набора генов и их тонкой внутренней структуры. В тоже время существует значительное число межиндивидуальных различий, связанных с теми или иными вариациями нуклеотидной последовательности ДНК. Любое изменение структуры ДНК,

возникающее спонтанно, либо индуцированное путем целенаправленного воздействия физическими или химическими факторами, называется мутацией [1].

Рис. 1. Выступление старосты студенческого научного общества по медицинской генетике Л. А. Свидерской.

В результате которых происходит возникновение новых вариантов (аллелей) соответствующих генов, что является основой генетической изменчивости в живой природе. В последние годы был открыт принципиально новый тип мутаций. Их сущность заключается в патологическом увеличении числа копий коротких нуклеотидных повторов, превышающем определенные пороговые значения, специфичные для каждой нозологической формы (рис. 2). Данный тип мутаций обозначается как экспансия нуклеотидных повторов.

Рис. 2. Экспансия тринуклеотидных повторов [по данным U.S. National Library of Medicine].

В настоящее время известно около 16 неврологических и нейродегенеративных заболеваний, которые возникают в результате экспансии тринуклеотидных повторов (CUG)n , (CGG)n, (CCG)n, (CAA)n, и (CAG)n в одном гене [2]. Мутации такого рода являются динамическими, так как удлиненный участок гена весьма нестабилен, и нередко происходит изменение числа повторов, как в большую, так и в меньшую сторону. Фенотипически такая «подвижность» проявляется, например, в отсутствии клинических проявлений у детей от больных родителей, и появлению заболевания вновь у внуков.

Возникновение динамических мутаций происходит в два этапа (рис. 3). На первом этапе в результате редких мутационных событий происходит образование

«премутации» − участка, где число тринуклеотидных повторов превышает общепопуляционную норму, но не достигает патологического порога. Развития заболевания при этом не наблюдается, но вероятность манифестации болезни у потомков увеличивается.

Таким образом, «промежуточные» аллели являются своеобразным резервуаром, постоянным источником новых мутаций в популяции [3].

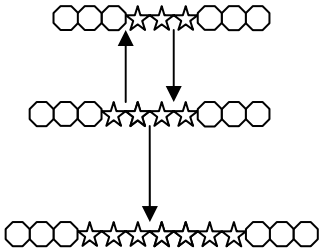


Рис. 3. Двухэтапный механизм происхождения динамических мутаций.

Экспансия нуклеотидных повторов может иметь место, как в транслируемых, так и в нестранслируемых областях ДНК. В первом случае, такие мутации приводят к удлинению и изменению свойств соответствующих белковых молекул. К ним относятся такие заболевания как, хорея Гентингтона, доминантные атаксии. Во втором же случае происходит нарушение нормальных механизмов транскрипции гена, нарушение сплайсинга РНК и биосинтеза – атаксия Фридрейха, дистрофические миотонии, синдром ломкой Х-хромосомы [4, 5].

При всех заболеваниях, обусловленных динамическими мутациями, тяжесть клинических проявлений прямо пропорционально коррелирует с величиной экспансии нуклеотидных повторов, то есть со степенью тяжести генетического дефекта. Динамический характер мутаций и тенденция к нарастанию числа повторов при передаче гена являются молекулярной основой феномена антиципации, свойственного доминантным «тринуклеотидным» заболеваниям и

заключающегося в появлении все более ранних и тяжелых случаев болезни в каждом последующем поколении. Было показано также, что необычные свойства динамических мутаций вызываются так называемым эффектом отцовской (материнской) передачи, характерным для некоторых из этих заболеваний. Так при хорее Гентингтона наиболее тяжелый акинетико-ригидный вариант болезни (вариант Вестфаля) развивается обычно у детей, унаследовавших болезнь по отцовской линии. Это связано с преимущественной нестабильностью мутантного аллеля и «драматическим» нарастанием числа повторов в мужском гаметогенезе. Напротив, при миотонической дистрофии увеличение степени экспансии повторов наблюдаются обычно при передаче гена по женской линии, в связи с чем случаи тяжелой врожденной миотонической дистрофии наблюдаются исключительно при наследовании болезни от матери. Данный феномен (зависимость фенотипических проявлений заболевания от пола больного родителя) носит название «импринтинг». Различная степень экспансии повторов лежит в основе весьма варьирующей экспрессивности «тринуклеотидных» заболеваний — от субклинических и «мягких» форм до тяжелых развернутых случаев с быстрым, фатальным течением [5, 6].

Некоторые наследственные заболевания нервной системы обусловлены экспансией более сложных по своей структуре повторяющихся участков ДНК, состоящих из четырех и более нуклеотидов. В их числе можно назвать миоклонус-эпилепсию Унферрихта-Лундборга, обусловленную экспансией 12-нуклеотидного повтора в 5 области 21 хромосомы [6].

Хорея Гентингтона (chorea; от греческого слова "choreia" пляска) - дегенеративное заболевание нервной системы с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся распространенным хореическим гиперкинезом, деменцией и имеющее неуклонно прогрессирующее течение. Морфологической

основой болезни является атрофия подкорковых узлов (главным образом, полосатого тела и бледного шара), а также гибель нейронов и атрофия коры больших полушарий с развитием наружной и внутренней гидроцефалии и прогрессирующим снижением общей массы мозга. Заболевание обусловлено динамической мутацией, а именно, экспансией CAG-повторов в участке гена, кодирующем N-концевую часть белка хантингтина, что приводит к синтезу аномального белка, содержащего пропорционально удлиненный полиглутаминовый участок. В норме длина этого повтора варьирует у разных индивидуумов от 11 до 34 триплетов. У больных его длина колеблется от 37 до 180 кодонов и более. Результатом этой мутации является формирование нерастворимых амилоидогенных белковых комплексов, ведущая к гибели специфических популяций нейронов. Предполагается, что важное значение в патогенезе данного заболевания имеет нарушение взаимодействия мутантных полиглутаминовых цепей с белками-регуляторами апоптоза, что может приводить к запуску процессов программируемой гибели нейронов (апоптоза) [4, 6].

Хорея Гентингтона имеет неуклонно прогридиентное течение. Больные погибают через 15-20 лет от момента появления первых симптомов вследствие интеркурентых заболеваний, травм или суицидальных действий. При ювенильной акинетико-ригидной форме длительность болезни значительно меньше. И, напротив, в случае манифестации симптомов в возрасте 60-70 лет заболевание прогрессирует медленно, а выраженная деменция развивается редко [6].

Дистрофическая миотония (ДМ) одно из наиболее распространенных заболеваний из класса миотоний, представленное тремя подтипами, которые имеют схожие клинические проявления, но мутации происходят в различных генах. При дистрофической миотонии первого типа (ДМ1) мутация локализована на 19q13 (на длинном плече 19 хромосомы в позиции 13), при дистрофической

миотонии второго типа (ДМ2) описана мутация 3q21, при дистрофической миотонии третьего типа (ДМ3) – мутация 15q21. Наиболее часто (98% случаев ДМ) встречается DM1. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью (100% у мужчин и 64% у женщин). Нормальные аллели гена дистрофинмиотонинпротеинкиназы (DMPK, англ.) содержат до 30 копий CTG-триплетов, тогда как на мутантных хромосомах число этих тринуклеотидных повторов увеличено в десятки и сотни раз (до 4000 CTG-повторов). Показана тесная корреляция между числом CTG-повторов и тяжестью клинического синдрома: больные с небольшой степенью экспансии триплетов (40-160 копий) имеют минимальные клинические проявления, например: только двухстороннюю заднекапсулярную миотоническую катаракту в качестве единственного симптома. Интересно, что нестабильность CTG-повтора заметно выше при передаче гена по материнской линии, поэтому врожденная форма ДМ1 наблюдается исключительно при рождении детей от больных матерей. В редких случаях наблюдается уменьшение (вплоть до нормы) длины мутантного повтора у потомков, что сопровождается развитием более легкой клинической картины или асимптомным течением. Такие случаи обычно наблюдаются при отцовской передаче гена. В качестве причины обсуждается возможность селекции против больших аллелей в мужском гаметогенезе, либо неблагоприятного влияния больших аллелей на мужскую фертильность. Предполагается, что экспансия нуклеотидных повторов при ДМ1 может обусловливать нарушение транскрипции/трансляции, либо влиять на стабильность соответствующей мРНК, результатом чего является угнетение синтеза DMPK. Другим гипотетическим механизмом реализации данной мутации может быть негативное влияние патологически удлиненного нуклеотидного сегмента на экспрессию некоторых близлежащих генов в локусе [6, 7].

В клинической картине ДМ выделяют три основных синдрома: миотонический, дистрофический и синдром вегетативно-трофических расстройств. Миотония характеризуется отсроченным расслаблением после мышечного сокращения, прогрессирующей мышечной слабостью и мышечной дистрофии [8].

К болезням, ассоциированным с экспансией нуклеотидных повторов, относится и оливопонтоцеребеллярная дегенерация. Это гетерогенная группа дегенеративных атаксий, общей особенностью которых являются изменения нижних олив продолговатого мозга, ядер и поперечных волокон моста мозга и коры мозжечка. В большинстве случаев наследование происходит по аутосомно-доминантному типу, однако имеются единичные (весьма спорные) случаи, аутосомно-рецессивного наследования [6, 7, 8]. В настоящее время установлено существование 16 хромосомных локусов аутосомно-доминантных спиноцеребеллярных атаксий, в том числе для 10 из них идентифицированы мутантные гены. Механизм мутации заключается в экспансии тринуклеотидных повторов, а еще при одной форме спиноцеребеллярной атаксии 10 типа (СЦА10) выявлена экспансия пентануклеотидного повтора. За исключением СЦА8 и СЦА12, при которых имеет место удлинение нетранслируемых повторов различной конфигурации, для остальных форм характерна экспансия тандемных CAG-триплетов в кодирующей области гена, приводящая к экспансии полиглутаминового участка в составе соответствующего белка.

Таким образом, большинство молекулярных форм доминантных атаксий с идентифицированными генами относятся к классу «полиглутаминовых» болезней. Реализация патологического действия мутации на клеточном уровне при доминантных атаксиях связана с нарушением полиглутамин-опосредованных межмолекулярных связей в ткани мозга и формированием внутриядерных включений в дегенерирующих нейронах [5].

Механизм генетической нестабильности мутантного аллеля при аутосомно-доминантных атаксиях имеет особую природу. Показано, что у больных СЦА1 и СЦА2 мутантный ген содержит непрерывный $(CAG)_n$-повтор, тогда как нормальные аллели генов прерываются отдельными вставками других триплетов. Предполагается, что эти вставки служат стабилизирующим фактором, утрата которого с образованием непрерывной тандемной конфигурации ведет к появлению генетически нестабильного мутантного аллеля. Учитывая несомненное клинико-генетическое сходство аутосомно-доминантных атаксий, а также наличие антиципации при СЦА4, СЦА5, СЦА11 и СЦА14, многими авторами высказывалось предположение о том, что данные формы атаксий с неизвестными пока генами также обусловлены динамической экспансией тандемных CAG-содержащих или иных тринуклеотидных повторов [3, 4, 5].

В заключении, следует отметить, что исследования в области наследственных неврологических заболеваний, обусловленных экспансией нуклеотидных повторов, в последнее годы являются наиболее динамичными. Данные накапливаются довольно оперативно, что обусловлено социальной значимостью, так как эти заболевания нередко развиваются у молодого трудоспособного населения и имеют высокий риск ранней инвалидизации пациентов. В связи с этим рассматриваемая нами проблема является чрезвычайно актуальной.

Литература

1. Горбунова В.Н., Баранова В.С. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний. – СПб., 1999 – С. 209.

2. Jasinka A., Michlewski G., Mezer M., Sobczak K. et al. Structure of trinucleotide repeats in human transcripts and their functional implications // Nucleic Acids Reserch. − 2003 – Vol. 19. – P. 5463-5468.

3. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. Новый механизм мутации у человека: экспансия тринуклеотидных повторов (обзор) // Генетика. – 1995. – Т. 31. – С. 1478-1489.

4. Timchenko L.T., Caskey C.T. Triplet repeat disorders: discussion of molecular mechanisms // Cell. Mol. Life Sci. – 1999. − Vol. 55. − P. 1432-1447.

5. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. − М., 2002. − С. 60-74.

6. Paulson H.L. Protein fate in neurodegenerative proteinopathies: polyglutamine diseases join the (mis)fold // Hum. Genet. − 1999. − Vol. 64. – P. 339-345.

7. Миотония. Руководство для врачей. / Под ред. Н.А Шнайдер., С.Ю Никулиной, В.В. Шпраха. - Москва: МБН, 2005. − С. 51-94.

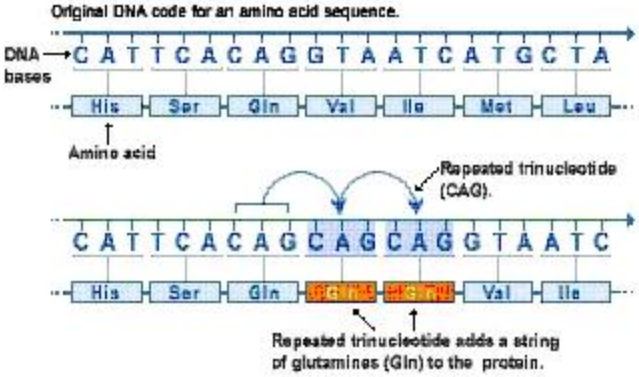
8. Гринио Л.П. Атлас нервно-мышечных болезней. – М., 2004. − С. 164.

REPEAT NUCLEOTIDE EXPANSION IN NEUROGENETICS

L.A. Sviderskaya

New kind of mutations have been discovered just a few years ago. It consists of pathological repeat of short nucleotide consequences in DNA – repeat nucleotide expansion. Overgrowth of such short copies lead to different variants of severs neurological diseases. Among this pathology we can name myotonic dystrophy, Huntington's chorea, spinal ataxia etc.

Repeat expansion mutation



U.S. National Library of Medicine