



ИДЕНТИФИЦИРУЮТСЯ НОВЫЕ ГЕНЫ

Продолжается идентификация генов человека. Этот процесс идет со все возрастающей скоростью. В число идентифицируемых генов входят гены, ответственные за фатальные заболевания, а также гены, по-видимому, участвующие в тех или иных второстепенных функциях организма и поэтому безвредные при аномальном функционировании. Две заметки, следующие ниже, дают два таких примера.

Клонирован второй ген наследственной предрасположенности к раку груди/яичника

Рак груди выступает в роли одного из главных убийц женщин по всему миру. В Западной Европе и США болезнь поражает 1 из 12 женщин. Только в США каждый год диагностируется около 200 000 случаев и около 50 000 женщин умирает от этой болезни. Болезнь по большей части не связана с отчетливо определяемыми генетическими факторами, но в 5% случаев прослеживается четкая семейная предрасположенность к раку. У членов таких семей рак возникает в сравнительно раннем возрасте. Выявлены два гена (*BRCA1* и *BRCA2*), ответственные за большую часть случаев наследственного рака груди и яичника [1–3], гены действуют независимо, вызывая разные типы рака. Оба они относятся к числу генов-супрессоров, или антионкогенов, т.е. связанные с ними опухоли возникают при условии инактивации в соматических клетках обеих копий генов, расположенных на гомологичных хромосомах. В 1990 г. ген *BRCA1* был картирован на длинном плече хромосомы 17, второй (в 1994 г.) – на коротком плече хромосомы 13. В 1994 г. ген *BRCA1* был клонирован [4], а в обсуждаемой статье [5] и сопровождающей ее краткой рецензии [2] описывается идентификация второго гена.

Исходной позицией для клонирования гена послужила его локализация в районе хромосомы 13 размером около 6 млн. п. о. В дальнейшем эту область удалось сузить до 300 т. п. о. путем сочетания более совершенного генетического картирования с локализацией делеции в данной области, наблюдавшейся в гомозиготном состоянии в одном из видов рака. В составе этой области удалось идентифицировать транскрибируемые последовательности, а в них в свою очередь – потенциальные области, кодирующие белки. Далее в ДНК больных раком груди в составе этих кодирующих областей была идентифицирована небольшая (6 п. о.) делеция, систематически наблюдавшаяся у больных в одной из обследованных семей и приводящая к удалению одного из участков возможного сплайсинга предшественника мРНК и к возникно-

ванию стоп-кодона, преждевременно прерывающего трансляцию этой мРНК. Кодирующая последовательность, затрагиваемая этой мутацией, была отнесена к гену *BRCA2*, что было подтверждено идентификацией в той же последовательности еще пяти мутаций, наблюдающихся в семьях, пораженных этим видом наследственной предрасположенности к раку груди.

Соответствующая гену мРНК оказалась очень длинной (10–12 т. п. о.), и кодируемый ею белок также весьма велик – не менее 2300 а. о., что заметно больше, чем размер белка, кодируемого первым геном (1863 а. о.). Последовательность белка *BRCA2* не имеет гомологий среди известных белковых последовательностей, поэтому трудно сейчас судить о том, какова его функция. Особой информации для функциональных гипотез не дает и последовательность белка *BRCA1*. Единственным характерным свойством *BRCA1* является наличие в N-концевой области последовательности цинкового пальца (zinc-finger), возможно, участвующей в регуляции транскрипции. Белки обоих генов мало гомологичны. Таким образом, хотя сами гены идентифицированы, предстоит еще долгий путь к выяснению их функций в организме и молекулярных последствий нарушения этих функций – ситуация, характерная для современного состояния исследований геномов.

Однако уже сейчас идентификация генов открывает новые практические возможности, в первую очередь возможность оценки риска заболевания при наличии той или иной мутации в генах и возможность ранней диагностики и генетических консультаций для членов семей носителей таких мутаций. С такой диагностикой связаны серьезные этические проблемы. Одна из них заключается в том, что эффективных способов лечения рака груди не существует и, поскольку не все носители мутаций предрасположенности в конечном счете заболевают раком (риск заболеть при пораженном гене *BRCA1* оценивается 50% до 50 лет и >80% до 70 лет [3]), суть консультации сводится к тому, что женщине говорят, что у нее есть высокий, но не 100%-ный, шанс заболеть и не вылечиться, и неясно, как себя вести, чтобы не заболеть. Ко всему прочему с таким диагнозом можно, по крайней мере в США, потерять медицинскую страховку [5]. Поэтому консультации должны строго регулироваться законом и проводиться на строго добровольной основе.

Однако наиболее важно то, что идентификация генов может создать предпосылки для развития эффективных способов генно-терапевтического лечения болезни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Novak R. // Science. 1994. V. 265. P. 1796–1799.
2. Davies K. // Nature. 1995. V. 378. P. 762–763.
3. Bowcock A.M. et al. // Am. J. Hum. Genet. 1994. V. 55. P. i–iv.
4. Miki Y. et al. // Science. 1994. V. 266. P. 66–71.
5. Wooster R. et al. // Nature. 1995. V. 378. P. 789–792.

Генетика атавизма волосатости

В журнале “Science” (1995, v. 268, p. 1439) в разделе “Random Samples” опубликована заметка по следам статьи в “Nature Genetics” (к сожалению, сам журнал недоступен российскому читателю), в которой описывается локализация области X-хромосомы человека, в которой располагается ген, ответственный за хорошо известный, хотя и редкий атавизм – волосатость лица и тела у мужчин. Читатели, наверное, вспомнят фотографии “волосатого человека” Евтихиева из школьных учебников, и таких примеров насчитывается всего около 50, начиная со средних веков. Авторы статьи в “Nature Genetics” воспользовались стандартными приемами генетического картирования с использованием развитых в ходе выполнения программы “Геном человека” молекулярно-генетических маркеров.

Они исследовали образцы ДНК, взятые у членов многочисленной мексиканской семьи с частыми проявлениями этого атавизма, и проследили закономерности наследования волосатости и определенных молекулярно-генетических маркеров с известным положением на X-хромосоме. В результате была идентифицирована область хромосомы, где находится ген, ответственный за атавизм. Эта область еще достаточно велика (примерно 10% всей хромосомы), но, несомненно, использование того же подхода позволит ее значительно сузить, как это происходило в других случаях идентификации генов. Ранее сообщалось также об идентификации генов, связанных с гиперволосатостью, на других хромосомах.

Выдвигается гипотеза, что ген, связанный с этим специфическим внешним видом, не был изменен случайной мутацией, а, напротив, является нормальным геном, который тем или иным способом в процессе эволюции был выключен. Его идентификация, возможно, позволит когда-нибудь с помощью методов генной терапии восстанавливать волосяной покров у тех, кому жизнь без этого не мила.

Е.Д. Свердлов

БЕЛКОВАЯ ИНЖЕНЕРИЯ ТРОМБИНА

Нормальный процесс свертывания крови необходим для предотвращения кровотечения и поддержания гемостаза; в то же время слишком эффективное свертывание способствует тромбозу с возможными опасными последствиями (например, инсульт или инфаркт). Поддержание нормального кровотока требует системного дисбаланса между антикоагулянтным и прокоагулянтным путями метаболизма с преобладанием первого из них. В обоих этих процессах центральную роль играет тромбин. Его низкие концентрации приводят к повышенному уровню эндогенного циркулирующего антикоагулянта – активированной формы сериновой протеиназы, протеина С. Напротив, высокий уровень тромбина вызывает свертывание крови, приводя к появлению прокоагулянтных кофакторов Va и VIIIa, превращая фибриноген в фибрин и активируя тромбоциты, которые экспонируют клеточные рецепторы и вызывают образование различных протромботических агентов (обзор см. [1]).

Ранее было показано, что две противоположные по своему характеру активности можно разобщить с помощью мутагенеза [2]. Естественно было предположить, что модифицированный тромбин, лишенный прокоагулянтной активности, но сохраняющий антикоагулянтные свойства, может оказаться привлекательным антитромбозным средством. Именно такой вариант тромбина был найден среди 62 компонентов сконструированной методами генной инженерии библиотеки мутантных тромбинов, в которых остатком аланина были последовательно

замещены остатки полярных и заряженных аминокислот [3]. Скрининг библиотеки проводили в поисках мутантов, дефектных по свертыванию фибриногена, но сохранивших способность активировать протеин С в присутствии тромбомодулина. Оказалось, что нужными свойствами обладает тромбин, в котором остатком валина замещен остаток глутаминовой кислоты в положении 229 [4]. Существенно, что значительный сдвиг баланса активностей тромбина в сторону антикоагулянтного субстрата, протеина С, был продемонстрирован в опытах *in vivo*: на обезьянах модифицированный тромбин функционировал как эндогенный активатор протеина С, проявляя зависимое от дозы обратимое антикоагулирующее действие без каких-либо признаков прокоагулянтной активности. Полученные данные свидетельствовали также о снижении вероятности осложнений из-за кровотечения.

Рассмотренная работа [4], несомненно, стимулирует поиск других модифицированных белков и низкомолекулярных соединений, активизирующих путь, связанный с протеином С.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Esmon C.T. // Arterioscl. Thromb. 1992. V. 12. P. 135–145.
2. Wu Q. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1991. V. 88. P. 6675–6679.
3. Tsuang M. et al. // J. Biol. Chem. 1995. V. 279. P. 16854–16863.
4. Gibbs C.S. et al. // Nature. 1995. V. 378. P. 413–416.

Ю.А. Берлин