

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 атаксии 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 атаксия – 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 атаксии, и проследили закономерности сопоставления волосатости и определенных молекулярно-генетических маркеров с известным положением на X-хромосоме. В результате была идентифицирована область хромосомы, где находится ген, ответственный за атаксия. 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, протейна 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 антитромботическим 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 протейн 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, протейна С, был продемонстрирован в опытах *in vivo*: на обезьянах модифицированный тромбин функционировал как эндогенный активатор протейна 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 протейном 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. 270. P. 16854–16863.
4. Gibbs C.S. et al. // Nature. 1995. V. 378. P. 413–416.

Ю.А. Берлин