ТРАНСКРИПТЫ, КОМПЛЕМЕНТАРНЫЕ ТРАНСКРИПТАМ ГЕНОВ, ВОВЛЕЧЕННЫХ В ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Тяжелова Т.В., Андреева Т.В., Рогаев Е.И.

Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН
Научный центр психического здоровья РАМН

Исследования последних лет продемонстрировали присутствие в геноме млекопитающих некодирующих РНК [1]. Особое место среди них занимают РНК, комплементарные транскриптам генов, кодирующих белки, синтезирующиеся с обратной цепи соответствующих участков ДНК (антисенс-транскрипты), поскольку они могут оказывать влияние на экспрессию соответствующего гена. При взаимодействии этих антисенс-транскриптов с мРНК может образовываться двуцепочечная РНК, а, следовательно, регуляция экспрессии соответствующих генов может осуществляться по механизму РНК-интерференции и редактирования РНК-аденозиндезаминазами [2]. Можно также предполагать, что транскрипции одной из РНК будет транскрипции другой РНК, синтезирующейся с обратной цепи. В подтверждение этого были получены данные о том, что за счет использования последовательностей, комплементарных генам BACE1 или BACE1-AS (кодирующего антисенс-транскрипт гена BACE1) можно модулировать уровень образования бета-амилоидных пептидов – продуктов протеолиза белка предшественника амилоида (APP), с которыми связан патологический процесс развития болезни Альцгймера [3]. Это делает возможным использование антисенс-транскриптов для влияния на процесс образования бета-амилоида при болезни Альцгеймера (БА) и таким образом открывает новые перспективы для разработки подходов для лечения БА, направленных на коррекцию дефекта ключевых участников патологического процесса БА.

На основе данных, представленных в открытых информационных источниках [4-9], нами был проведен поиск эндогенных РНК, комплементарных экзонам ключевых генов, вовлеченных в развитие БА: PSEN1, PSEN2, APP. Детальное изучение хромосомных локусов соответствующих генов проводили с помощью Ensemble (http://www.ensembl.org) и GoldenPath (genome.ucsc.edu). Для выравнивая нуклеотидных последовательностей использовали пакет программ BLAST.

В результате поиска транскриптов, комплементарных гену APP в открытых базах данных было выявлено 5 транскриптов. Транскрипт BC110059 размером 543 п.н. состоит из двух экзонов и является антисенс-транскриптом двух участков гена APP: нуклеотидам 879-1065, входящим в 8 экзон, и нуклеотидам 1291-1611, входящим в 11-й экзон гена APP. Транскрипт AQ148132 представляет собой последовательность длиной 403 п.н., представленную в библиотеке геномных клонов Approved Human Genomic Sperm Library D, комплементарную 3’-области гена APP. Три транскрипта BG221700, BG221703 и BG221701 различаясь исключительно по длине, фланкируют 1-й экзон гена, что позволяет предположить их потенциальное участие в регуляции экспрессии гена APP, посредством механизма РНК-интерференции за счет связывания с 5’-областью мРНК гена APP, что однако требует дополнительных подтверждений.

Поиск РНК, комплементарных мРНК генов PSEN1 и PSEN2, в открытых базах данных не выявил антисенс-транскриптов; все представленные в открытых базах данных РНК транскрибируются с той же цепи ДНК, что и гены PSEN1 и PSEN2, соответственно.

Таким образом, в результате проведенного биоинформационного анализа были выявлены антисенс-транскрипты только для двух генов, вовлеченных в ключевой процесс патогенеза БА – APP и BACE1, тогда как для генов PSEN1 и PSEN2 транскриптов, комплементарных последовательностям генов, выявлено не было, что предполагает существование различных механизмов регуляции экспрессии этих генов.

Присутствие в геноме естественных антисенс-транскриптов предполагает их возможное участие в регуляции активности соответствующих им генов, в том числе посредством механизма РНК-интерференции [10,11]. Выявленные нами транскрипты, комплементарные ключевым генам болезни Альцгеймера, открывают потенциальные возможности для разработки новых подходов к терапии социально-значимых заболеваний с использованием механизма РНК-интерференции.

Работы выполнена при поддержке ГК 16.512.11.2102 и РФФИ 11-04-02106-а

Литература

1. Gustincich S et al. J Physiol. 2006;575:321–332
2. Kumar M and Carmichael. Microbiol Mol Biol Rev. 1998;62:1415–1434.
3. Modarresi F et al. Int J Alzheimers Dis. 2011;2011:929042.
4. http://natsdb.cbi.pku.edu.cn
5. http://fantom31p.gsc.riken.jp/s_as
6. http://bistro.mscs.mu.edu/antisense/index.cgi
7. http://www.labonweb.com/cgi-bin/antisense/AS.cgi
8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov
9. www.ncrna.org
10. Mehler M et al. J Physiol. 2006;575:333–341
11. Faghihi M et al. Genome Biol. 2006;7:R38.