

Моделирование синдрома Дауна

по материалам статьи Фрэнка Бакли (Down Syndrome Education International)¹

А. Ю. Асанов, А. Н. Прытков, Ю. Ю. Маклыгина
ММА им. И. М. Сеченова, Москва, РФ



Этот синдром, впервые выделенный в самостоятельную форму умственной отсталости английским врачом Дж. Л. Дауном в 1866 г., является наиболее частой хромосомной аномалией человека, встречающейся с частотой 1:600 – 1:800 новорожденных. В 95% всех случаев заболевание вызвано регулярной трисомией 21, которая возникает в результате нерасхождения хромосом при образовании половых клеток в организме одного из родителей. Гораздо реже дополнительный материал 21-й хромосомы представлен только ее небольшой частью (транслокационные формы) или содержится только в части клеток (мозаичные формы).

К настоящему времени предложено несколько гипотез, объясняющих механизмы возникновения различных симптомов заболевания. Ряд исследователей полагает, что основная причина появления умственной отсталости при синдроме Дауна - увеличение дозы (числа) генов, локализованных в критическом для возникновения синдрома участке 21-й хромосомы. Другие высказывают предположение о значимости в развитии когнитивных нарушений наличия целой «лишней» 21-й хромосомы, участия других генетических факторов и условий внешней среды. Но точные механизмы происхождения нарушений при синдроме Дауна остаются неизвестными, что существенным образом затрудняет понимание патогенеза заболевания, без знания которого невозможна выработка адекватных подходов к лечению.

На сегодняшний день в 21-й хромосоме человека идентифицировано 386 генов, 26 из которых аналогичны генам дождевых червей и сохранились еще от дрожжей. Сходные с человеком гены выявлены у рыб, насекомых, птиц, других млекопитающих. В этой связи естественно предположить, что в тех случаях, когда сходные гены сохраняют свою историческую функцию, они могут помочь в предсказании функций генов 21-й хромосомы человека. Однако гены функционируют в сложной системе взаимодействия с другими специфическими генами и факторами среды. Поэтому функции генов, распознанные у низших организмов, нельзя напрямую переносить на объяснение клиники при синдроме Дауна у человека. Тем не менее, для решения возникающих вопросов нужны модельные организмы, которые несут добавочные копии генов, картированных на 21-й хромосоме человека.

Модельные организмы

Очевидно, что биологические эксперименты нельзя проводить на людях, главным образом по этическим соображениям. Вместе с тем наличие общих предков в ходе эволюции и

значительное молекулярное сходство разных биологических видов позволяют прийти к выводу, что в научных исследованиях по генетике, молекулярной медицине и молекулярной биологии могут оказаться весьма полезными другие животные организмы.

Многие животные изучались и продолжают изучаться во всех подробностях. Однако «животными выбора» в большинстве современных биомедицинских исследований являются мыши. Они легко размножаются, их можно изменять генетически, исследовать на любой стадии развития. Более того, геном мыши секвенирован, и недавно была составлена подробная карта активных (экспрессирующих) генов в головном мозге мыши.

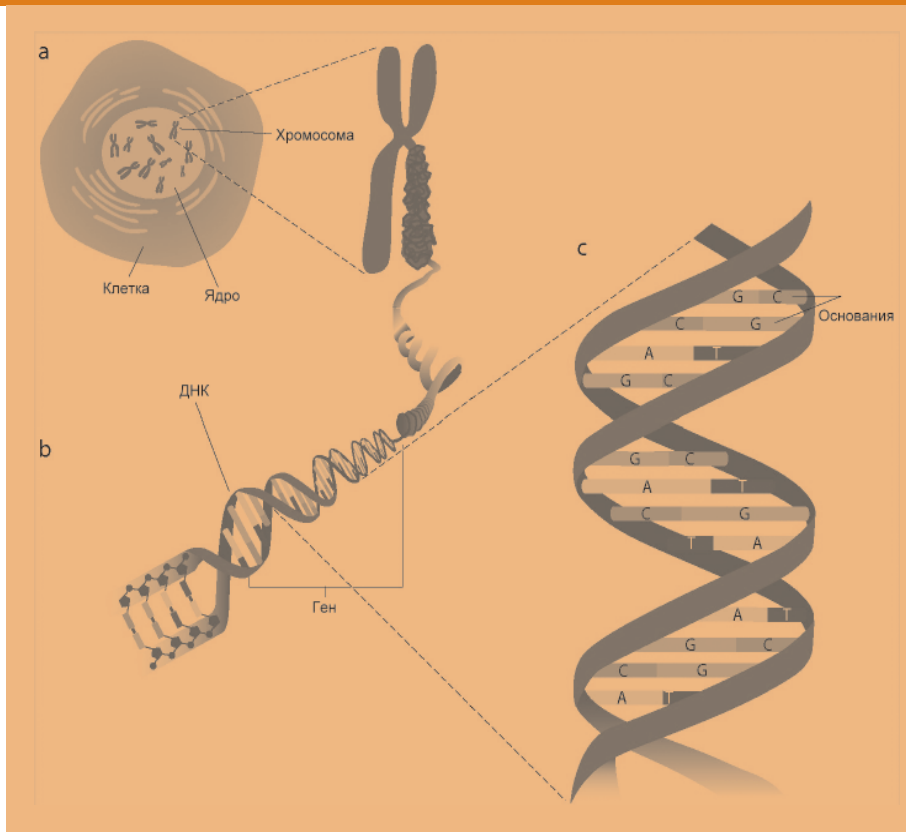
Впервые связь между 21-й хромосомой человека и 16-й хромосомой мыши была установлена в 1979 г., и вскоре после этого мыши, несущие добавочную копию мышиной хромосомы 16 (сокращенное обозначение Ts16), были признаны потенциально пригодной моделью для изучения синдрома Дауна.

Основная гипотеза развития синдрома Дауна заключается в том, что дополнительные копии генов 21-й хромосомы приводят к дополнительной выработке некоторых белков, кодируемых этими генами, а такая «сверхэкспрессия» в большей или меньшей степени способствует появлению многих признаков, обычно наблюдаемых у людей с синдромом Дауна. Однако, скорее всего, даже специфический признак развивается под влиянием многих генов (расположенных не только в 21-й, но и в других хромосомах), которые взаимодействуют друг с другом.

Животная модель не только несет добавочные копии сравнимых генов, но и должна проявлять признаки, сопоставимые с теми, что наблюдаются при синдроме Дауна у людей. Эмбрионы мышей Ts16 действительно демонстрируют большое анатомическое сходство с эмбрионами человека, пораженными синдромом Дауна, но они, как правило, нежизне-

1 Buckley Frank Modelling Down syndrome // Down Syndrome Research and Practice. – October 2008. – Vol. 12. – Issue 2. – P. 98 – 102.

Публикация в Интернете: www.down-syndrome.org/research-practice.



Проявления жизни на разных уровнях.

- а)** Каждая клетка несет копию «рецепта» для всего организма, закодированного в ДНК, длинные нити которой упакованы в хромосомах.
- б)** Ген – это нить ДНК, в которой содержатся «инструкции» о том, как и когда должны создаваться определенные молекулы (белки).
- с)** ДНК – это длинная молекулярная цепь, сгруппированная по парам азотистых оснований.

способны и не могут быть использованы для исследований, направленных на анализ поведения. Поскольку между 16-й хромосомой мыши и 21-й хромосомой человека существует лишь частичное соответствие, а у мышей Ts16 имеется добавочная копия всей 16-й хромосомы, такие мыши несут добавочные копии генов, не представленных при трисомии 21 у человека. По-видимому, именно эти гены определяют фенотипические признаки, наблюдаемые у мышей и отсутствующие у людей с синдромом Дауна.

Более полное генетическое соответствие человеку дают мышиные модели, трисомные только по части мышиной хромосомы 16. С начала 90-х гг. интенсивно изучается мышиная модель Ts65Dn. Мышь Ts65Dn несет добавочную копию части мышиной хромосомы 16, которая соответствует части 21-й хромосомы человека. Модель Ts65Dn имеет многие признаки, вполне сравнимые с фенотипическими проявлениями синдрома Дауна у человека, включая некоторые типичные проблемы обучения и памяти, нейроанатомические и другие характеристики. Однако мыши Ts65Dn не несут добавочные копии всех сегментов мышиной хромосомы 16, которые сходны с сегментами 21-й хромосомы человека. Кроме того, они включают добавочную копию части мышиной хромосомы 17, которая не соответствует ни одной части 21-й хромосомы человека.

Впоследствии была выведена мышь, несущая добавочные копии всех сегментов мышиной хромосомы 16, синтенных с 21-й хромосомой человека. В отличие от мышей Ts65Dn, эта новая линия мышей Dp(16)1Yu содержит добавочные копии более протяженного региона сравнимой ДНК из мышиной хромосомы 16 и не обладает добавочными копиями части 17-й хромосомы мыши. Таким образом, теоретически можно ожидать, что эта линия мышей будет более точной моделью синдрома Дауна, поскольку у мышей Dp(16)1Yu часто встре-

чаются пороки сердца, сравнимые с наблюдениями при синдроме Дауна у человека. Недавно появились сведения о том, что у мышей Dp(16)1Yu отмечаются проблемы с обучением и памятью.

Исследования 1970-1980-х гг., проведенные на небольших выборках людей, несущих добавочную копию лишь части 21-й хромосомы (частичная трисомия), позволили предположить, что для проявления некоторых признаков синдрома Дауна вполне достаточно определенная часть этой хромосомы. Регион, охватывающий эти части, получил название «критического региона синдрома Дауна» (КРСД). Мышь Ts1Rhr трисомна по тому участку мышиной хромосомы 16, который сопоставим с КРСД. Наряду с мышью, которая имеет только одну копию этого региона вместо обычных двух (мышь Ms1Rhr с сегментарной моносомией), мышь Ts1Rhr позволяет изучать эффекты «дозы» гена применительно к этому конкретному сегменту генома.

Изучение мышей Ts1Rhr, Ts65Dn и Ms1Rhr показало, что за сниженную производительность в тесте на пространственную память у грызунов ответственны не только гены, локализованные в этом участке мышиной хромосомы 16. Мыши Ts1Rhr (только с «критическим» регионом) демонстрировали в этом тесте почти такие же характеристики, как и близкородственные типичные мыши, тогда как мыши Ts65Dn (с добавочными копиями генов за пределами «критического» региона) выполняли этот тест хуже, чем их типичные сородичи.

Перспективы и новые достижения в исследовании биологии синдрома Дауна связаны с успешной попыткой переноса почти полной человеческой хромосомы 21 в стволовые клетки зародышей мыши. Затем эти стволовые клетки используются для выращивания мышей, в организме которых была



Мыши, несущие добавочную копию мышиной хромосомы 16 (сокращенное обозначение Ts16), были признаны потенциально пригодной моделью для изучения синдрома Дауна

добавочная человеческая хромосома. У этих мышей отмечались проблемы с памятью, работой мозга и формированием сердца, характерные для людей, страдающих синдромом Дауна. Первые результаты показали, что «новая» модель, основанная на почти полной хромосоме 21, демонстрирует широкий спектр отклонений, так что, по-видимому, в возникновении синдрома повинна вся хромосома, а не отдельные составляющие ее гены.

Становится очевидным, что точное, подробное и дискретное описание признаков (фенотипа) синдрома Дауна необходимо для содержательного анализа связей между генотипом и фенотипом, а учитывая давность части исследований людей с синдромом Дауна, возникает потребность детального пересмотра некоторых традиционных представлений о фенотипе синдрома Дауна.

Вопрос о том, насколько память и обучение напрямую

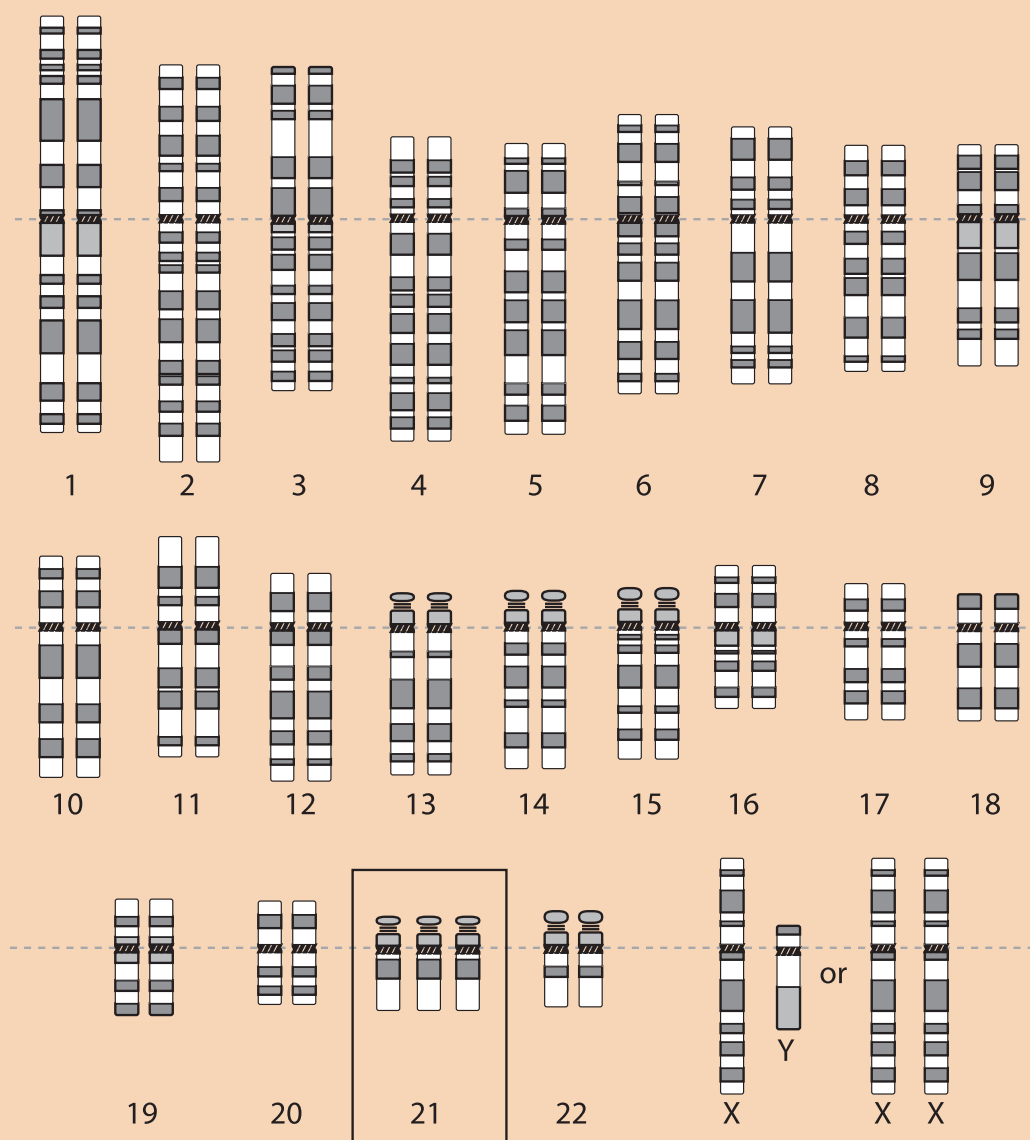
сопоставимы у человека и мыши, все еще остается открытым. Однако, несмотря на ограничения, животные модели дают много новой и полезной информации о молекулярной биологии, анатомии, клинической генетике и неврологии синдрома Дауна, и эта информация может привести к разработке более эффективных методов лечения.

Можно надеяться, что лучшее понимание молекулярных путей предоставит ученым возможность разработать эффективные подходы к генотерапии или фармакологической терапии, по меньшей мере, некоторых проявлений синдрома Дауна. Осознание того, как эти процессы влияют на развитие (особенно головного мозга), также поможет лучше разобраться, каким образом у людей с синдромом Дауна нарушаются некоторые когнитивные процессы, то есть будет способствовать разработке более эффективных методов воспитательной и образовательной практики.

Вопрос о том, насколько память и обучение напрямую сопоставимы у человека и мыши, все еще остается открытым



У всех людей с диагностированным синдромом Дауна имеется добавочная копия либо всей 21-й хромосомы в каждой клетке, либо (гораздо реже) части 21-й хромосомы, либо добавочная копия 21-й хромосомы содержится лишь в части клеток, тогда как в других клетках хромосомный набор не изменен (мозаичная форма).



Объяснение некоторых терминов, использованных в статье

Генотип – вся генетическая информация организма или генетическая характеристика по одному или нескольким изучаемым генам (локусам).

Картирование – определение локализации гена на хромосоме.

Мозаичные формы (мозаицизм) – в данном контексте наличие у индивида клеток с двумя и более вариантами хромосомных наборов.

Моносомия – состояние клетки, при котором отсутствует одна хромосома из пары гомологичных хромосом.

Транслокационные формы – присутствие в клетках организма хромосомной мутации, характеризующейся переносом части хромосомы, как правило, на нехомологичную хромосому.

Трисомия – состояние клетки, которое характеризуется наличием добавочной хромосомы в кариотипе, то есть имеется три гомологичные хромосомы.

Фенотип – комплекс признаков (внешних и внутренних) организма, проявляющихся в результате действия генов в определенных условиях среды.

Экспрессивность – степень фенотипической проявляемости генетически контролируемых признаков.