

СЕКТОР ГЕНОМНОЙ И ПОСТГЕНОМНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

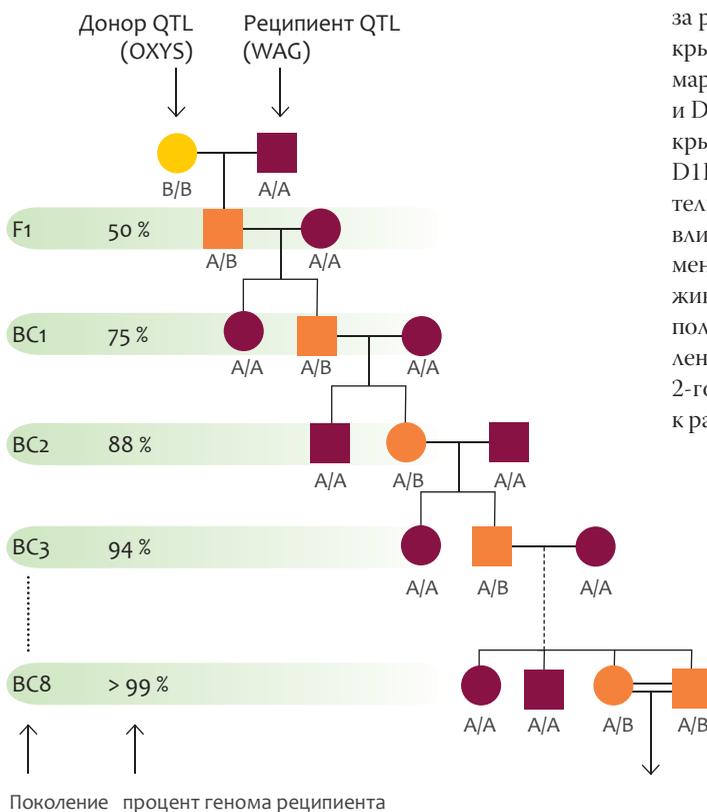
Генетический контроль механизмов преждевременного старения

Создание моделей заболеваний человека — один из подходов к выяснению их патогенеза, разработке новых способов терапии. Пример такой модели — созданная в ИЦиГ СО РАН модель преждевременного старения и связанных с ним заболеваний — линия крыс OXYS. Формирование комплекса признаков преждевременного старения у этих животных явилось результатом направленной селекции по признаку ранней спонтанной катаракты, развитие которой в пяти первых поколениях провоцировали обогащенной галактозой диетой. На сегодня мы имеем 92-е поколение крыс OXYS со спонтанно развивающейся катарактой и сцепленно с ней наследуемым синдромом преждевременного старения.



Колосова Наталья Гориславовна
доктор биологических наук,
заведующая сектором

QTL-анализ гибридов F₂ от скрещивания крыс OXYS с крысами WAG (контроль) ранее выявил на хромосоме 1 крыс OXYS локусы, ответственные за развитие катаракты и дистрофии сетчатки. Для доказательства существования в локусах гена (генов), влияющего на развитие этих признаков, проведено построение конгенных линий на базе линий крыс OXYS и WAG



Для выяснения молекулярно-генетических предпосылок преждевременного старения методом QTL-анализа проведено картирование генетических локусов, ответственных за проявление его признаков. Анализ популяции гибридов второго поколения от реципрокного скрещивания крыс OXYS с крысами инбредной линии WAG выявил ассоциации между фенотипическими признаками преждевременного старения и микросателлитными маркерами первой хромосомы. Установлено существование двух локусов, ответственных за развитие: 1-й — дистрофии сетчатки и характерных для крыс OXYS поведенческих признаков в интервале между маркерами D1Rat30 (положение на хромосоме — 100,6 Mb) и D1Rat219 (188,0 Mb); 2-й — катаракты и характерных для крыс OXYS поведенческих признаков между маркерами D1Rat219 (188,0 Mb) и D1Rat81 (250,4 Mb). Для доказательства существования в найденных локусах гена (генов), влияющего на развитие у крыс OXYS признаков преждевременного старения, проведено построение конгенных линий животных на базе линий крыс OXYS и WAG. В 2009 г. были получены и охарактеризованы крысы-гибриды 11–12 поколений беккросс, осмотр глаз которых показал, что перенос 2-го из выявленных локусов в геном крыс WAG привел к развитию у них клинических проявлений катаракты.

Перенос локуса, расположенного между D1Rat219 и D1Rat81 (188,0–250,4 Mb), привел к развитию у 11–12-го поколений гибридов-беккросс дистрофии сетчатки и катаракты