

ИЗМЕНЕНИЕ АНТИКОДОНА МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ЛИЗИНОВОЙ ТРНК ДРОЖЖЕЙ НА АНТИКОДОНЫ UAA И UAG НЕ ПРЕПЯТСТВУЕТ ЕЕ ИМПОРТУ В МИТОХОНДРИИ ЧЕЛОВЕКА

Каричева О.З., Колесникова О.А.

Московский Государственный Университет им. М.В.Ломоносова, Москва (Россия).

E-mail: el_fanar@mail.ru

В последнее время появляется все больше сообщений о том, что точечные мутации в генах митохондриальных тРНК являются причиной серьезных заболеваний человека, затрагивающих нервные и мышечные ткани. Наиболее распространенными заболеваниями такого рода являются синдромы MELAS и MERRF, обусловленные мутациями в генах митохондриальной лейциновой и лизиновой тРНК соответственно. Одной из стратегий лечения таких заболеваний является доставка немутантных функциональных тРНК в митохондрии больных клеток. Известно, что в ряде организмов тРНК импортируются в митохондрии. В клетках человека такого феномена обнаружено не было, однако оказалось, что дрожжевая лизиновая тРНК, импортирующаяся в митохондрии дрожжей, может проникать и в митохондрии человека, при этом все факторы, необходимые для этого, в клетках человека есть. В нашей лаборатории была создана система искусственного импорта в митохондрии клеток человека лизиновой тРНК, способной функционально заменять собственную мутантную митохондриальную тРНК. Для лечения синдрома MELAS необходимо доставить в митохондрии клеток человека лейциновую тРНК, которая не импортируется ни в митохондрии дрожжей, ни в митохондрии человека. Методом направленного мутагенеза мы изменили антикодон митохондриальной лизиновой тРНК дрожжей на лейциновые антикодоны UAA и UAG. Мы показали, что мутантные тРНК взаимодействуют с предшественником дрожжевой митохондриальной лизиновой синтетазы - необходимым фактором импорта тРНК в митохондрии дрожжей. Мы предполагаем, что полученные нами мутантные тРНК способны импортироваться в митохондрии дрожжей и человека. Предварительные эксперименты по *in vitro* импорту в митохондрии человека согласуются с выдвинутой гипотезой.

Работа проводится при финансовой поддержке РФФИ (03-04-22001 НЦНИ_а) и Совета по грантам президента РФ (МК-4264.2004.4).

ПАРТЕНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЭМБРИОНЫ МЫШЕЙ КАК МОДЕЛЬ ИЗУЧЕНИЯ ЭФФЕКТОВ ГЕНОМНОГО ИМПРИНТИНГА

Ростамзаде Д.^{1,2}, Климов Е.А.¹, Пенков Л.Е.^{1,3}, Рузина М.Н.¹, Платонов Е.С.¹, Сулимова Г.Е.¹

¹Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва (Россия), ²Курдистанский университет, Санандадж (Иран),

³Институт гена БАН, София (Болгария).

E-mail: klimov_eugene@mail.ru

Геномный импринтинг по своей природе относится к проблемам эпигенетики, изучающей наследственные изменения в экспрессии генов, не связанные с изменением последовательности ДНК. Импринтированные гены, описанные у высших млекопитающих, принимают участие в эмбриогенезе. Поэтому гибель диплоидных партеногенетических эмбрионов млекопитающих обусловлена отсутствием экспрессии импринтированных локусов отцовского или материнского геномов. С этим феноменом могут быть связаны также неудачи при клонировании и получении трансгенных животных. В связи с этим партеногенетические эмбрионы мышей представляют собой адекватную модель и являются важным инструментом для изучения реализации геномного импринтинга в эмбриогенезе млекопитающих. Импринтированные гены *Igf2* и *H19* действуют реципрокно друг с другом: *Igf2* экспрессируется с отцовской хромосомы, а *H19* с материнской. В связи с этим у партеногенетических эмбрионов (ПЭ) мышей отсутствует экспрессия гена *Igf2*. Этот ген имеет четыре промотора P0, P1, P2, P3 (промотор P0 работает в плаценте, остальные в зародыше). Нами проведен сравнительный анализ уровня экспрессии и метилирования импринтированных генов *Igf2* и *H19* у нормальных эмбрионов и ПЭ мышей, а также у ПЭ, обработанных трансформирующим ростовым фактором альфа (TGF α). Методом бисульфидного секвенирования показано, что TGF α изменяет профиль метилирования в ПЭ мышей, приближая его к норме. Методом полуколичественной ОТ-ПЦР показано, что TGF α реактивирует экспрессию материнского аллеля *Igf2* в ПЭ мышей и плаценте с тех же промоторов, что и у нормальных эмбрионов. Реактивация гена *Igf2* происходит независимо от гена *H19*.