

- generating differentially regulated or tissue-specific cDNA probes and libraries. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, **93** (12): 6025 ~ 6030
- 4 Lisitsyn N, Wigler M. Cloning the differences between two complex genomes. *Science*, 1993, **259** (509): 946 ~ 951
- 5 王吉村, 药立波, 吕厚山, 刘新平, 邓艳春, 聂晓燕, 孙铁铮, 燕太强. 用改良消减杂交筛选类风湿性关节炎滑膜细胞中高表达基因. 中国生物化学与分子生物学报 (Wang Ji-cun, Yao Li-bo, Lü Hou-shan, Liu Xin-ping, Deng Yan-chun, Nie Xiao-yan, Sun Tie-zheng, Yan Tai-qiang. Screening of high-expressed genes in fibroblast-like synovial cell of rheumatoid arthritis patients by an improved subtractive hybridization. *Chin J Biochem Mol Biol*), 2001, **17** (2): 244 ~ 249
- 6 Bertram M J, B éub éN G, Hang-Swanson X. Identification of a gene that reverses the immortal phenotype of a subset of cells and is a member of a novel family of transcription factor-like genes. *Mol Cell Biol*, 1999, **19** (2): 1479 ~ 1485
- 7 Kingston, R E, Bunker C A, Imbalzano A N. Repression and activation by multiprotein complexes that alter chromatin structure. *Genes Dev*, 1996, **10**: 905 ~ 920
- 8 Koonin E V, Zhou S, Sucches J C. The chromo superfamily: new members, duplication of the chromo domain and possible role in delivering transcript regulations to chromatin. *Nucleic Acids Res*, 1995, **23**: 4229 ~ 4233
- 9 Lee E H, Joo C-K. Role of transforming growth factor- β in transdifferentiation and fibrosis of lens epithelial cell. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999, **40** (9): 2025 ~ 2032

一种可治疗实验小鼠的亨廷顿舞蹈病的药物

一项小鼠研究提示,有一种化合物抑制使基因信号中止的酶,该化合物对抗由亨廷顿舞蹈病引起的运动失调。亨廷顿舞蹈病是一种遗传病,在该病中有一个基因突变,其产生过大的译本,即所谓亨廷顿蛋白。部份该蛋白在脑细胞核中堆积起来,使该病人发生思维、运动和情绪的损害,目前尚无法治疗或治愈。亨廷顿蛋白的突变译本抑制乙酰基转移酶的活性,该酶是脑中必不可少的酶。乙酰基转移酶可对化学信号作出反应,正常时与其他细胞的化学物质共同作用来打开所需基因。相应的酶,称为去乙酰基转移酶,逆转该过程,当其起作用时则关闭所需基因。当相当大数量的突变的亨廷顿蛋白聚集在细胞核中并与乙酰基转移酶相结合时,该蛋白塞满了基因调控系统。该蛋白的聚集是直接引起亨廷顿舞蹈病,还是作为引起该病的较复杂过程的一部分,这是一个容许争论的问题。有一个方法可以制止亨廷顿舞蹈病的发展,那就是让已激活的基因开放更长的时间,这就要使去乙酰基转移酶失活,因为该酶抑制这些基因。用果蝇所做的较早期研究工作提示,有一种称为组蛋白去乙酰基转移酶(HDAC)的抑制剂,可以提高该病的存活率和减少脑细胞损伤。在该项新研究中,研究者将一种 HDAC 抑制剂,称为辛二酰替苯胺氧肟酸,加入到一组幼小鼠的饮水中去,这些幼小鼠都已用基因工程使其亨廷顿蛋白发生了突变。在 8 个星期的研究期间,这组幼小鼠比之饮用普通水的一组相似幼小鼠的运动失调大大减少了。研究者在 2003 年 2 月 18 日的 *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 上作了报道。有其他科学家认为,一种 HDAC 抑制剂居然可以在不损害脑细胞的情况下起作用,这是令人惊奇的。毕竟一种效力大的化学物质可以改变基本的基因活性。该项研究结果提示,辛二酰替苯胺氧肟酸是靶向脑-肌肉中的缺损的,其可以理想地转变为改善亨廷顿舞蹈病人生活质量的疗法。HDAC 抑制剂可以与减少脑细胞核中蛋白聚集的实验疗法相配合。

(李潇 摘译自 N. Seppa: *Science News*, Vol 163 Feb. 15, 2003, p. 102)