

PDK4

ГЕН PDK4 (ПИРУВАТ ДЕГИДРОГИНАЗА КИНАЗЫ, ИЗОФОРМА 4)

В серии исследований кандидатных генов скаковой работоспособности E. W. Hill с соавторами идентифицировали однонуклеотидный полиморфизм, ассоциированный с наилучшим фенотипом для скачек, закрепленным в процессе селекции чистокровной верховой породы лошадей. Авторы, связывают данный полиморфизм с функциональными вариантами генов, ответственных за процессы физиологической адаптации, что очень важно для проявления скаковых качеств лошади.

В исследовании были использованы образцы биологического материала победителей элитных скачек. Когда все обладатели рекордов были исследованы, то обладатели фенотипов A/A и A/G, PDK4_38973231 имели гандикап в 16,2 - 16,6 фунтов перед лошадьми G/G.

Экспрессия PDK4 (pyruvate dehydrogenase kinase, isozyme 4) координируется транскрипционным коактиватором PGC-1 α (Wende и др. 2005), который идентифицирован как один из критических факторов, контролирующих адаптацию к физическим упражнениям (Arany 2008). PGC-1 α является ключевым регулятором энергетического метаболизма регулируя чувствительность к инсулину, контролируя транспорт глюкозы и, опосредованно, ангиогенез (Chinsomboon и др. 2009), и координирует митохондриальный биогенез через ядерные гены митохондрий (Scarpulla 2008).

Обмен глюкозы регулируется транспортерами глюкозы, скоростью гликолиза и преобразованием пирувата в ацетил-КоА в митохондриях через каталитическую функцию пируват-дегидрогеназного комплекса (ПДК). Важным этапом, ограничивающим скорость образования ПДК, является контроль сборки ПДК со стороны Пируват киназы (PDK). ПК блокирует формирование пируват-дегидрогеназного комплекса, что приводит к б β та окислению жирных кислот в ацетил-КоА как субстрата для окислительного фосфорилирования. Окисление жирных кислот является очень важным для синтеза АТФ и контролируется экспрессией гена PDK4 в скелетной мускулатуре во время и после работы (Pilegaard & Neuffer 2004).

Применение подходов структурной и функциональной геномики позволяет определить ключевые компоненты молекулярного вклада в результаты спортивных лошадей. Ранее было определено значительное увеличение (+7,4 раза) уровня экспрессии мРНК PDK4 в скелетных мышцах в период восстановления после физических нагрузок. Это наблюдение согласуется с продолжительным ингибированием ПДК для снижения скорости окисления глюкозы и увеличения окисления жирных кислот в митохондриях.

Также авторами было отмечено, что, несмотря на то, что однонуклеотидный полиморфизм в гене PDK4, описанный в данном исследовании, влияет на уровень экспрессии, он с большой долей вероятности находится в неравновесном сцеплении с SNP который влияет на экспрессию гена PDK4. Дальнейшие исследования позволят определить функциональный вариант в гене PDK4 связанный с наилучшими достижениями. Тем не менее, уже сейчас эта информация может быть использована для отбора скаковых лошадей генетически потенциально способных показать отличные скаковые результаты.