

УДК 616.8-00

ОСОБЕННОСТИ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК И ГИСТОНА H3 В МОЗГЕ КРЫС В ОТВЕТ НА ТЯЖЕЛУЮ ГИПОБАРИЧЕСКУЮ ГИПОКСИЮ И ГИПОКСИЧЕСКОЕ ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ

© 2019 г. О. В. Ветровой^{1,2}, Е. И. Тюлькова^{1,*}, В. А. Стратилон¹, К. А. Баранова¹, М. О. Самойлов¹

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, 199034 Россия

²Биологический факультет Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, 199034 Россия

*E-mail: etyulkova@yandex.ru

Поступила в редакцию 23.04.2019 г.

После доработки 17.05.2019 г.

Принята к публикации 18.05.2019 г.

В оригинальной модели тяжелой гипобарической гипоксии (ТГ) и гипоксического посткондиционирования (ПостК) исследованы уровни метилирования гистона H3 по Lys4 (meH3K4), по Lys9 (meH3K9), а также метилирования ДНК (meDNA) в нейронах гиппокампа и неокортекса крыс. Показано, что в поле CA1 гиппокампа через сутки после ТГ повышается содержание meH3K4 и снижается уровень meDNA, а в дальнейшем снижается количество meH3K9 и повышается содержание meDNA. ПостК вызывает увеличение meH3K4, нормализует уровень meH3K9 и снижает уровень meDNA в поле CA1 гиппокампа крыс, переживших ТГ. В неокортексе достоверные изменения обнаруживаются только на 1–2 сут после ТГ и заключаются в стимуляции процессов метилирования гистона H3 на фоне уменьшения meDNA. Таким образом, в ответ на ТГ наблюдался сложный паттерн изменений статуса метилирования H3 и ДНК как в гиппокампе, так и в неокортексе, однако протективный эффект ПостК сопровождался коррекцией лишь гиппокампальных реакций, в то время как уровень метилирования в неокортексе возвращался к исходному вне зависимости от сеансов ПостК.

Ключевые слова: тяжелая гипобарическая гипоксия, гипоксическое посткондиционирование, мозг, метилирование ДНК, метилирование гистона H3

DOI: 10.1134/S0041377119080078

Поиск путей повышения устойчивости мозга к гипоксии (ишемии) представляет собой одну из важнейших задач современной биологии и медицины. Среди наиболее перспективных подходов для решения этой задачи можно выделить разработку лекарственных средств и использование немедикаментозных способов мобилизации эндогенных защитных механизмов (Самойлов, Рыбникова, 2012). Из таких немедикаментозных способов особого внимания заслуживает посткондиционирование (ПостК) – экспозиция особей, перенесших тяжелое повреждающее воздействие, экстремальным факторам умеренной интенсивности (Zhao et al., 2003). В работах нашей лаборатории убедительно показано, что такое немедикаментозное воздействие как трехкратная умеренная гипобарическая гипоксия (УГГ) в режиме ПостК нивелирует структурно-функциональные нарушения мозга, вызываемые тяжелой гипобари-

ческой гипоксией (ТГ) (Ветровой и др., 2017). ПостК предотвращает отсроченную клеточную гибель в уязвимых структурах мозга, вызываемую тяжелыми гипоксическими воздействиями, нормализует процессы перекисного окисления липидов, улучшает поведенческие характеристики (Rybnikova et al., 2012; Vetrovoy et al., 2017). ПостК реализует нейропротекторные эффекты через повышение экспрессии антиапоптотических факторов (Bcl-2), нейротрофинов (BDNF), модификацию активности ряда транскрипционных факторов, в частности HIF-1 (фактора, чувствительного к гипоксии) в гиппокампе (Ветровой и др., 2014а, 2014б, 2018; Vetrovoy et al., 2019).

Активация (ингибирование) транскрипционных факторов, а также возможность реализации их действия на геном зависят от эпигенетического статуса хроматина и контролируются механизмами эпигенетической регуляции. Процессы эпигенетической регуляции активности генома включают метилирование CpG-островков ДНК, вовлечение некодирующих РНК и активацию (инактивацию) ферментов, осуществляющих посттрансляционные модифика-

Принятые сокращения: ТГ – тяжелая гипобарическая гипоксия, УГГ – умеренная гипобарическая гипоксия, ПостК – посткондиционирование, meDNA – метилирование ДНК, meH3K4 и meH3K9 – метилирование гистона H3 по Lys4 и Lys9 соответственно.