

Роль гистондеацетилаз 4/5 в регуляции экспрессии E3-лигаз MuRF1 и MAFbx при функциональной разгрузке m. soleus крысы

Научный руководитель – Немировская Татьяна Леонидовна

Мочалова Екатерина Павловна

Аспирант

Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

E-mail: mochalova_ekaterina@lenta.ru

Функциональная разгрузка скелетных мышц приводит к их прогрессирующей атрофии. Катаболические процессы в мышце в значительной степени обусловлены работой убиквитин-протеасомной системы, основными компонентами которой являются E3-убиквитинлигазы, в частности MuRF1 и MAFbx [1]. Их экспрессия может регулироваться несколькими путями (FoxO3, транскрипционные факторы NF-κB сигнального пути). Однако в последнее время накопилось множество противоречивых данных об их работе, что заставило нас искать других кандидатов на роль триггеров для активации E3-лигаз. Moresi с соавторами показали, что сигнальный каскад гистондеацетилаз 4/5 (HDAC4/5) может регулировать экспрессию MuRF1 и MAFbx через активацию транскрипционного фактора миогенина при денервации [2], однако эта его возможность при функциональной разгрузке мышц не исследовалась. Мы впервые исследовали вопрос, регулирует ли HDAC путь экспрессию E3-лигаз на ранних этапах функциональной разгрузки мышц, и принимает ли транскрипционный фактор миогенин в этом участие. HDAC 4/5 в норме локализируются в цитоплазме, а при разгрузке могут транслоцироваться в ядро и увеличивать экспрессию миогенина. Предотвращение транслокации HDAC 4/5 в ядро приведет к снижению уровня экспрессии миогенина, что, в свою очередь, снизит экспрессию E3-лигаз MuRF1 и MAFbx. Для проверки этой гипотезы мы использовали модель вывешивания [3], HDAC 4/5 ингибировали трихостатином А. 24 крысы Вистар были разделены на три группы по 8 крыс: контроль (С), вывешивание (HS) и вывешивание с введением трихостатина А (HST). После 3 суток вывешивания обнаружено, что в группе HST существенно снизилось содержание HDAC 4 в ядерной фракции (в отличие от группы HS) и увеличилось - в цитоплазматической (относительно контроля ($p < 0,05$)). Уровень содержания HDAC 5, напротив, значительно снижается в группе HS относительно контроля ($p < 0,05$), а в группе HST не отличается от контрольного. Уровень миогенина в группе HST не отличался от группы контроля, тогда в группе HS -значительно его превышал ($p < 0,05$). Экспрессия мРНК MAFbx в группе HST не отличалась от контроля, а в группе HS была существенно повышена ($p < 0,05$). Экспрессия мРНК E3-лигазы MuRF1 была повышена в обеих вывешенных группах относительно группы контроля (вне зависимости от введения препарата). Вывод: Транскрипционный фактор миогенин на ранних сроках функциональной разгрузки мышц регулирует экспрессию E3-лигазы MAFbx. Ингибирование HDAC 4/5 не влияет на регуляцию экспрессии E3-лигазы MuRF1. *Работа поддержана грантом РФФИ №17-04-01838*

Источники и литература

- 1) 1. Bodine S.C., Baehr L.M. Skeletal muscle atrophy and the E3 ubiquitin ligases MuRF1 and MAFbx/atrogen-1//Am J Physiol Endocrinol Metab., 2014. № 307(6). P. 469-484.
- 2) 2. Moresi V., Williams A.H., Meadows E. Myogenin and Class II HDACs Control Neurogenic Muscle Atrophy by Inducing E3 Ubiquitin Ligases // Cell. 2010. № 143. P.35-45

- 3) 3. Morey-Holton E.R., Globus R.K. Hindlimb unloading rodent model: technical aspects
// J. Appl. Physiol. 2002. No. 92. P.1367-1377.