

Митохондриальные разобщители C₁₂TPP и DNP, снижающие экспрессию гена ICAM1, вызывают гиперметилирование CpG в его промоторной области

Научный руководитель – Зиновкина Людмила Андреевна

Макиевская Кьяра Игоревна

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

E-mail: salmon.mak7@gmail.com

По данным ВОЗ сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) ежегодно являются причиной около 31% всех смертей [4]. Было установлено, что ключевую роль в развитии ССЗ занимает эндотелий сосудов. Сосудистый эндотелий выполняет ряд важных функций, контролируя систему свертывания крови, тонус сосудов, обмен жидкости и макромолекул между кровью и тканями, а также иммунный ответ [2]. В сосудистом эндотелии чрезмерные воспалительные процессы приводят к развитию ССЗ, начиная от ранних эндотелиальных нарушений, заканчивая прогрессирующим атеросклерозом [3]. TNF, IL-1, IL-6 и другие провоспалительные цитокины стимулируют экспрессию молекул клеточной адгезии (например, ICAM1, - молекула межклеточной адгезии 1), которые способствуют адгезии и трансмиграции лейкоцитов.

Существует ряд эпигенетических механизмов регуляции экспрессии генов. Классическими примерами эпигенетических изменений являются метилирование ДНК и деацетилирование гистонов. В отличие от регуляции, наблюдаемой при модификации гистонов, метилирование CpG-сайтов в промоторах генов приводит к долговременному снижению транскрипции этих генов.

Ранее было показано, что антиоксиданты и митохондриальные разобщители (SkQ1, C₁₂TPP, DNP) предотвращают апоптоз, индуцированный TNF, и уменьшают воспалительный ответ в клетках эндотелия, ингибируя экспрессию ICAM1 [1].

Таким образом, целью нашей работы является исследование действия митохондриальных разобщителей на метилирование промотора гена ICAM1 и выявление зависимости (ее отсутствие) между статусом метилирования CpG-сайтов выбранного для изучения участка промотора и уровнем экспрессии гена ICAM1 в присутствии митохондриальных разобщителей.

С помощью бисульфитной конверсии и ПЦР мы показали, что существует зависимость между метилированным статусом удаленных от старта транскрипции CpG-сайтов выбранного для изучения участка промотора ICAM1 и низким уровнем экспрессии данного гена в присутствии митохондриальных разобщителей C₁₂TPP и DNP. При этом незначительные по сравнению с контрольными пробами изменения уровня экспрессии ICAM1 коррелируют с неметилированным статусом удаленных от старта транскрипции CpG-сайтов в присутствии SkQ1. Корреляции изменения уровня экспрессии ICAM1 с изменением статуса метилирования близких к промотору CpG-сайтов выявлено не было.

Источники и литература

- 1) Galkin, I. I., Pletjushkina, O. Y., Zinovkin, R. A., Zakharova, V. V., Birjukov, I. S., Chernyak, B. V., & Popova, E. N. (2014). Mitochondria-targeted antioxidants prevent TNF α -induced endothelial cell damage. // *Biochemistry (Moscow)*. 2014. No. 79(2). P. 124–130.

- 2) Pober, J. S., Min, W., & Bradley, J. R. (2009). Mechanisms of Endothelial Dysfunction, Injury, and Death. // Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. 2009. No. 4(1). P. 71–95.
- 3) Rizvi, A. A. (2009). Cytokine biomarkers, endothelial inflammation, and atherosclerosis in the metabolic syndrome: Emerging concepts. // American Journal of the Medical Sciences. 2009. No. 338(4). P. 310–318.
- 4) World Health Organization: www.who.int/cardiovascular_diseases/