

Исследование триггерных механизмов, отвечающих за регуляцию экспрессии ЕЗ-лигаз MuRF1 и MAFbx в скелетной мышце при разгрузке.**Научный руководитель – Немировская Татьяна Леонидовна*****Мочалова Екатерина Павловна****Аспирант*

Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

E-mail: mochalova_ekaterina@lenta.ru

При гипокинезии и гравитационной разгрузке наблюдается атрофия скелетных мышц. Происходит это из-за снижения белкового синтеза и увеличения распада белка [1, 2]. Значительную роль в реализации распада белка играет убиквитин-протеасомная система, ключевыми компонентами которой являются ЕЗ-лигазы. Ранее в нашей лаборатории отмечали пик экспрессии ЕЗ-лигаз MuRF1 и MAFbx на 3 сутках функциональной разгрузки. В то же время, факторы, регулирующие их экспрессию (pAkt и pFoxO3) не всегда изменялись однонаправлено с ними. Так, в некоторых экспериментах мы наблюдали несогласование между увеличением экспрессии ЕЗ-лигаз и фосфорилирования Akt и FoxO3 на ранних этапах функциональной разгрузки. Мы предположили, что в этом процессе на ранних сроках разгрузки могут участвовать и другие транскрипционные факторы. Одним из претендентов на эту роль может быть транскрипционный фактор миогенин [3]. Нами была сформулирована и проверена гипотеза, согласно которой, наряду с FoxO3, на ранних сроках функциональной разгрузки в регуляции экспрессии ЕЗ лигаз в m. soleus может принимать участие и миогенин. Для моделирования скелетно-мышечной разгрузки использовалась модель вывешивания крыс по Ильину-Новикову [5] в модификации Мори-Холтон [4]. 24 самца крыс линии Вистар случайным образом были разделены на 3 группы - вывешивание в течение 1 и 3 суток, а также группа виварного контроля. Содержание ключевых сигнальных белков оценивалось с помощью метода вестерн-блоттинга, уровень мРНК определялся методом RT-PCR. Впервые на первых сутках вывешивания были получены следующие результаты: уровень мРНК ЕЗ-лигаз MuRF1 и MAFbx достоверно увеличился (в 1,4 и 1,9 раз соответственно ($P \leq 0.05$)), а уровень фосфорилирования Akt (S473) и FoxO3 (S253) снизился (на 60% и 45% соответственно ($P \leq 0.05$)) по сравнению с уровнем контроля. В группе вывешивания в течение суток наблюдалось увеличение уровня мРНК миогенина на 8%, в то время как на 3 сутки было обнаружено достоверное увеличение его экспрессии в 2,5 раза относительно контроля ($P \leq 0.05$). Можно отметить, что на 3 сутки экспрессия ЕЗ-лигаз MuRF1 и MAFbx возростала еще больше (в 3,8 и 6,1 раз соответственно ($P \leq 0.05$)), а уровень фосфорилирования Akt (S473) и FoxO3 (S253) снижался (на 70% и 48% соответственно ($P \leq 0.05$)) по сравнению с контрольным уровнем. Выводы: увеличение экспрессии ЕЗ-лигаз MuRF1 и MAFbx происходит уже в первые сутки разгрузки и регулирует экспрессию транскрипционный фактор FoxO3. К 3-м суткам разгрузки в этот процесс дополнительно к FoxO3 включается миогенин. Работа поддержана грантом РФФИ №17-04-0183

Источники и литература

- 1) Bodine S.C. Disuse-induced muscle wasting // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2013. No. 45. С.2200-2208.

- 2) Jackman R.W., Kandarian S.C. The molecular basis of skeletal muscle atrophy. // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2004. No. 287. P.834-843.
- 3) Moresi V., Williams A.H., Meadows E. Myogenin and Class II HDACs Control Neurogenic Muscle Atrophy by Inducing E3 Ubiquitin Ligases // Cell. 2010. No. 143. P. 35-45.
- 4) Morey-Holton E.R., Globus R.K. Hindlimb unloading rodent model: technical aspects // J. Appl. Physiol. 2002. No. 92. P.1367-1377.
- 5) Novikov V.E., Ilyin E.A. Age-related reactions of rat bones to their unloading. // Aviat. Space Environ. Med., 1981. No. 52(9). P.551-553.