

Исследование первичной структуры экзонов и CpG-богатых регионов гена *Bdnf* у крыс с различным уровнем возбудимости нервной системы.

Научный руководитель – Дюжикова Наталья Алековна

Хлебаева Диана Азрет-Алиевна

Выпускник (специалист)

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Научный отдел физиологии и патологии высшей нервной деятельности, Лаборатория генетики ВНД, Санкт-Петербург, Россия

E-mail: dibair@yandex.ru

Нейротрофический фактор мозга (Brain-derived neurotrophic factor - *BDNF*) - один из наиболее изученных нейротрофинов, - веществ, стимулирующих и поддерживающих развитие нейронов, который играет важную роль в механизмах обучения и памяти (в частности, травматической памяти), реакции на стресс, формировании постстрессорной патологии нервной системы. С патогенезом стресс-зависимых заболеваний тревожного спектра связаны изменения экспрессии гена *Bdnf* и нарушения его эпигенетической регуляции в разных структурах мозга [4, 5]. Линии крыс с высокими (ВП) и низкими (НП) пороговыми возбудимости в НС - модель формирования постстрессорных патологических состояний под действием психоэмоционального стресса [1]. В гиппокампе крыс этих линий после стрессорных воздействий отмечены специфические для каждой линии длительно сохраняющиеся устойчивые эпигенетические изменения (метилирование ДНК, ацетилирование и метилирование гистона H3), зависящие от уровня возбудимости НС [2]. Различия на уровне первичной структуры гена *Bdnf* у крыс линий ВП и НП ранее не исследовались.

Цель работы: исследование первичной структуры экзонов и CpG-богатых регионов гена *Bdnf* у крыс линий ВП и НП с генетически детерминированным различным уровнем возбудимости нервной системы.

Работа состояла из: 1. биоинформационного поиска регионов с повышенным (>50%) содержанием CpG-сайтов длиной от 50 п.н. (EMBOSS CpGplot) гена *Bdnf*, последующего подбора праймеров (Primer-BLAST) к найденным регионам и к экзонам [3]; 2. исследования ДНК из гиппокампа интактных крыс линий ВП и НП. ДНК выделяли протеиназным методом. Далее проводили ПЦР. Полученные ПЦР-продукты использовали для секвенирования по Сэнгеру (Евроген).

Мы определили 22 CpG-богатых региона в гене и в промоторной области. Для анализа использовали 3 фрагмента ДНК в положениях -552-3560 п.н, 18150-20381 п.н., 46923-50574 п.н. от точки начала транскрипции, которые включают в себя 17 CpG-регионов, 7 5'-нетранслируемых экзонов и 1 3'-кодирующий экзон и секвенировали.

Обсуждаются результаты секвенирования выбранных экзонов и CpG-островков гена *Bdnf* и их особенности у крыс линий ВП и НП. Полученные данные способствуют дальнейшему изучению изменения экспрессии и эпигенетических модификаций гена *Bdnf* при различной возбудимости НС.

Источники и литература

- 1) Вайдо А.И., Дюжикова Н.А., Ширяева Н.В., Савенко Ю.Н., Соколова Н.Е., Вшивцева В.В. Системный контроль молекулярно-клеточных и эпигенетических механизмов долгосрочных последствий стресса // Генетика. 2009. Т. 45. No. 3. С. 342-348.

- 2) Дюжикова Н.А., Скоморохова Е. Б., Вайдо А.И. Эпигенетические механизмы формирования постстрессорных состояний // Успехи физиологических наук. 2015. Т. 45. No. 1. С. 47-74.
- 3) Aid T., Kazantseva A., Piirsoo M., Palm K., Timmusk T. Mouse and Rat BDNF Gene Structure and Expression Revisited // Journal of Neuroscience Research. 2007. No. 85. С. 525–535.
- 4) Roth T., Zoladz Ph., Sweatt D., Diamond D. Epigenetic Modification of Hippocampal Bdnf DNA in Adult Rats in an Animal Model of Post-Traumatic Stress Disorder // Journal of Psychiatric Research. 2011. No. 45(7). С. 919–926
- 5) Stankiewicz A.M., Swiergiel A.H., Lisowski P. Epigenetics of stress adaptations in the brain // Brain Research Bulletin. 2013. No. 98. С. 76-92.