

**Содержание сигнальных белков и нейропротекторная роль вальпроата натрия в спинальных ганглиях крыс после аксотомии седалищного нерва**

**Научный руководитель – Узденский Анатолий Борисович**

*Дзрелян В.А.<sup>1</sup>, Родькин С.В.<sup>2</sup>*

1 - Южный федеральный университет, Академия биологии и биотехнологии им. Дмитрия Иосифовича Ивановского, Лаборатория "Молекулярная нейробиология Ростов-на-Дону, Россия, E-mail: dzreyan2016@mail.ru; 2 - Южный федеральный университет, Академия биологии и биотехнологии им. Дмитрия Иосифовича Ивановского, Лаборатория "Молекулярная нейробиология Ростов-на-Дону, Россия, E-mail: rodkin\_stas@mail.ru

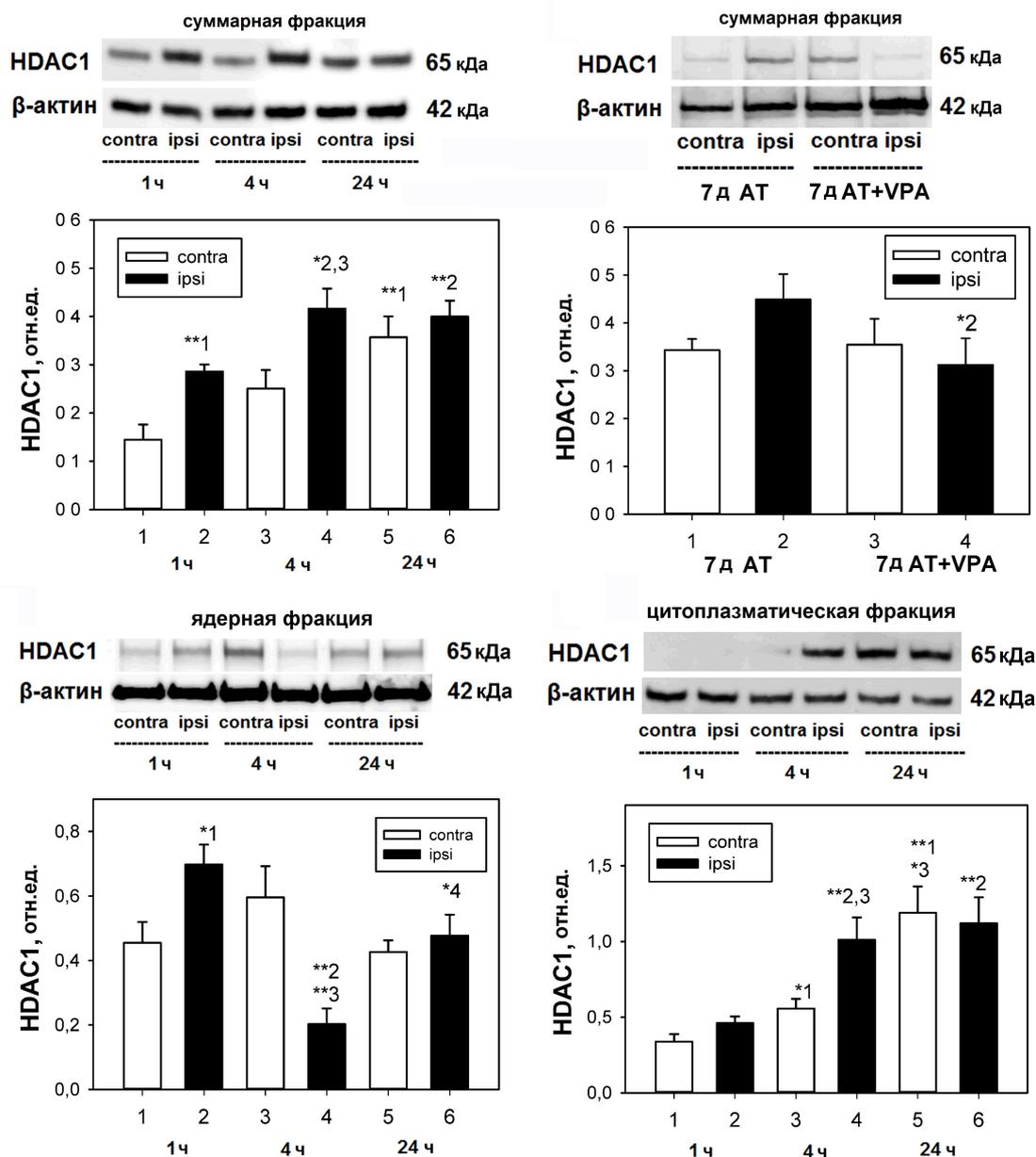
Нейротравма - один из основных факторов инвалидности и смерти в мире. Но нейропротекторы, способные защищать нейроны пока не найдены [1,2]. Для исследования молекулярных механизмов нейродегенерации, инициируемых аксотомией, мы изучили изменения экспрессии ряда белков, принадлежащих к разным биохимическим подсистемам, а также защитный эффект неспецифического ингибитора гистондеацетилаз вальпроата натрия (VPA) в ганглиях дорзальных корешков спинного мозга крысы (DRG) после перерезки седалищного нерва. В аксотомированных DRG крысы экспрессия гистондеацетилазы HDAC1 возрастает через 1 час после аксотомии (рис.1) [3], HDAC2 и фактора транскрипции E2F1 - через 4 часа (рис.2), проапоптотических белков p53 и каспазы 3 - через 24 часа (рис.3,4) [4]. Вероятно, эти белки готовят последующие изменения других белков и общую реакцию клеток DRG ганглиев на аксотомию [3,4]. Через 7 суток повышается уровень маркеров дегенерации и регенерации аксона APP и GAP-43 (рис.5,6) [4]. Аксотомия вызывает транслокацию HDAC1 (рис.7) и белка p53 из ядра в цитоплазму в первые 24 часа после аксотомии [3]. Ингибирование гистондеацетилаз HDAC1 и HDAC2 вальпроатом натрия защищает глиальные клетки DRG ганглиев крыс от апоптоза, вызванного аксотомией [3]. Инъекции VPA в течение 7 дней снижают уровень проапоптотических белков E2F1, p53 и caspase 3, накопление APP в нейронах DRG, повышают уровень GAP-43 и предотвращают, вызванное аксотомией снижение уровня ацетилирования гистонов H3 и H4, которое может приводить к снижению белкового синтеза в клетке (данные представлены в статье) [3]. Это свидетельствует о вовлеченности HDAC1 и HDAC2 в вызванное аксотомией повреждение DRG, а ингибитор HDACs вальпроат натрия демонстрирует нейропротекторную активность в поврежденных DRG. Исследуемые белки могут служить в качестве потенциальных молекулярных мишеней при разработке нейропротекторов. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Минобрнауки РФ № 0852-2020-0028 и стипендии Президента РФ для молодых ученых.

**Источники и литература**

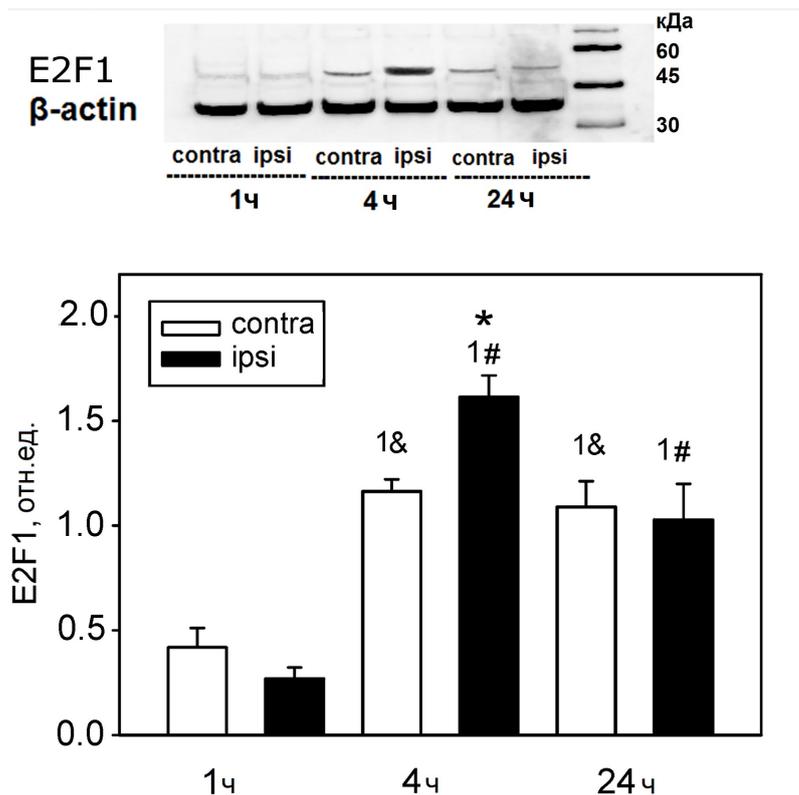
- 1) Richardson PM, Miao T, Wu D, Zhang Y, Yeh J, Bo X. Responses of the nerve cell body to axotomy. Neurosurgery. 2009;65(4 Suppl):A74-A79. doi:10.1227/01.NEU.0000352378.26755.C3
- 2) Savastano LE, Laurito SR, Fitt MR, Rasmussen JA, Gonzalez Polo V, Patterson SI. Sciatic nerve injury: a simple and subtle model for investigating many aspects of nervous system damage and recovery. J Neurosci Methods. 2014;227:166-180. doi:10.1016/j.jneumeth.2014.01.020

- 3) Dzreyan VA, Rodkin SV, Pitinova MA, Uzdensky AB. HDAC1 Expression, Histone Deacetylation, and Protective Role of Sodium Valproate in the Rat Dorsal Root Ganglia After Sciatic Nerve Transection. *Mol Neurobiol.* 2021;58(1):217-228. doi:10.1007/s12035-020-02126-7
- 4) Dzreyan V, Rodkin S, Nikul V, Pitinova M, Uzdensky A. The Expression of E2F1, p53, and Caspase 3 in the Rat Dorsal Root Ganglia After Sciatic Nerve Transection. *J Mol Neurosci.* 2021;71(4):826-835. doi:10.1007/s12031-020-01705-

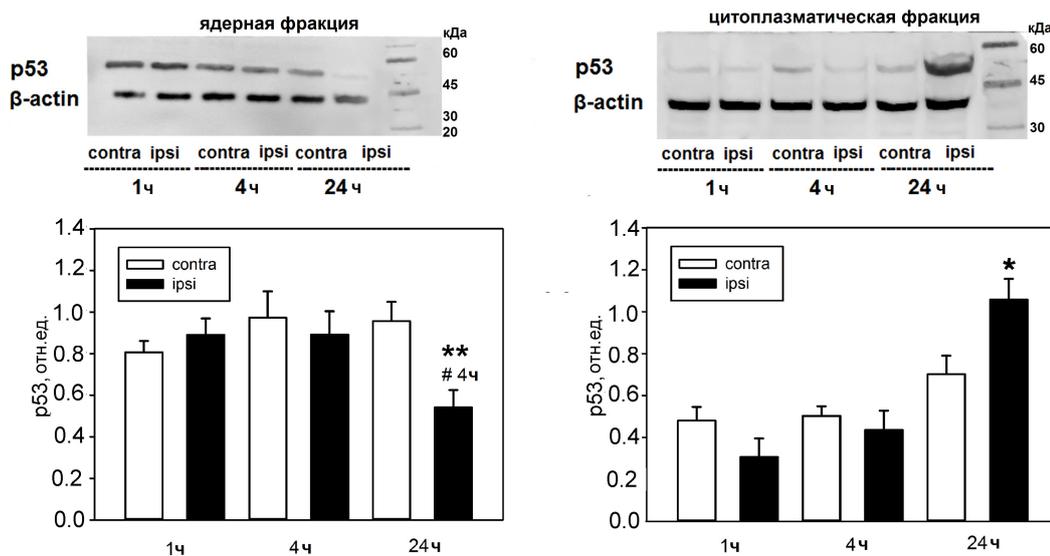
### Иллюстрации



**Рис. 1.** Иммуноблоттинг: влияние перерезки седалищного нерва на экспрессию белка HDAC1 в ядерной и цитоплазматической фракциях ипсилатерального (ipsi) и интактного контралатерального ганглиев DRG (contra) после аксотомии. \*  $p < 0.05$



**Рис. 2.** Иммуноблоттинг: влияние перерезки седалищного нерва на экспрессию белка E2F1 в ганглиях DRG (contra) после аксотомии. \* p < 0.05



**Рис. 3.** Иммуноблоттинг: влияние перерезки седалищного нерва на экспрессию белка p53 в ядерной и цитоплазматической фракциях ипсилатерального (ipsi) и интактного контралатерального ганглиев DRG (contra) после аксотомии. \* p < 0.05

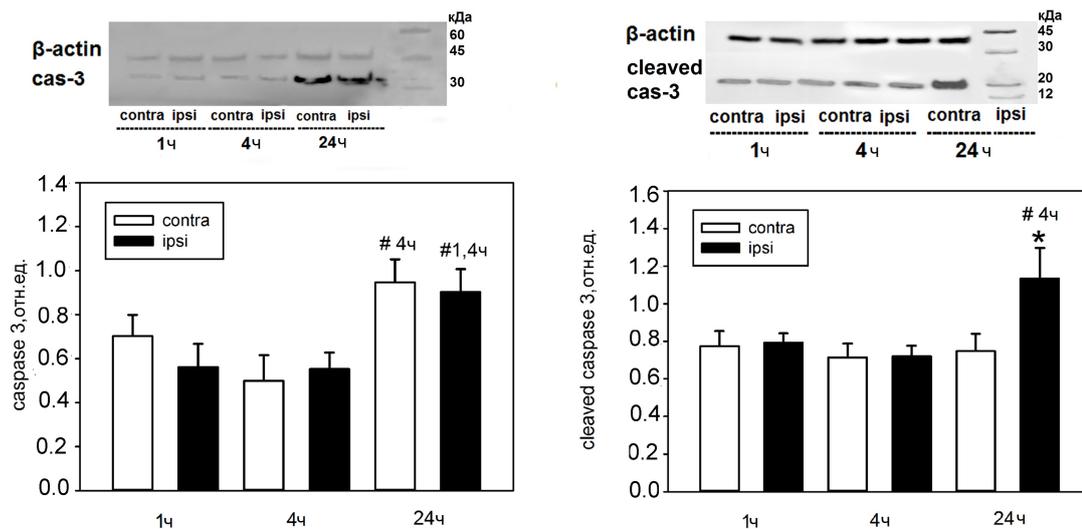


Рис. 4. Иммуноблоттинг: влияние перерезки седалищного нерва на экспрессию каспазы 3 и активной каспазы 3 в ганглиях DRG (contra) после аксотомии. \*  $p < 0.05$

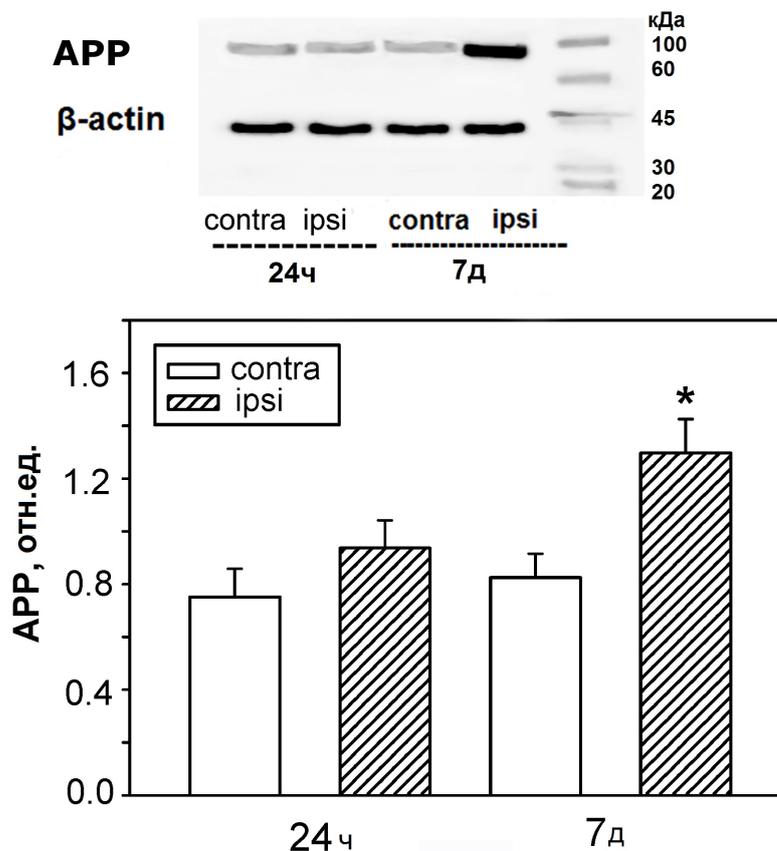
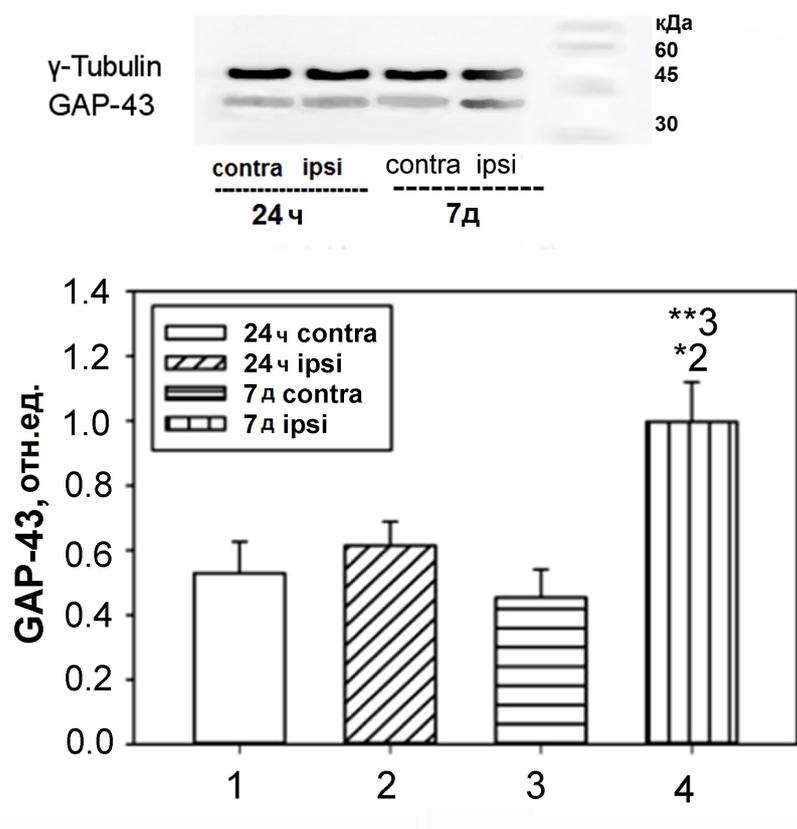


Рис. 5. Иммуноблоттинг: влияние перерезки седалищного нерва на экспрессию белка APP в ганглиях DRG (contra) после аксотомии. \*  $p < 0.05$



**Рис. 6.** Иммуноблоттинг: влияние перерезки седалищного нерва на экспрессию маркера регенерации аксона GAP-43 в ганглиях DRG (contra) после аксотомии. \*  $p < 0.05$

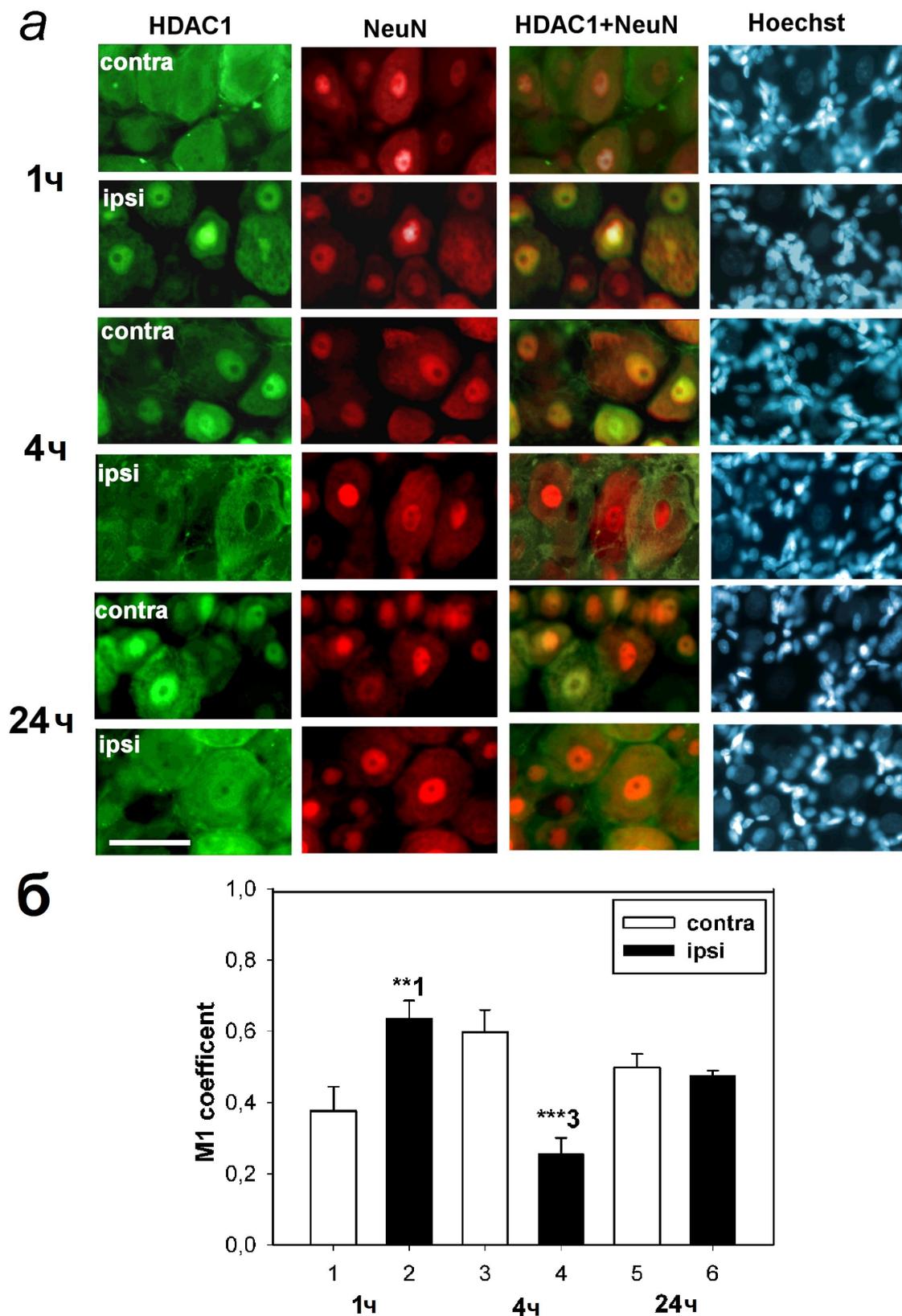


Рис. 7. Иммунофлуоресцентная микроскопия: а) локализация HDAC1 в нейронах DRG ганглия крысы через 1, 4 и 24 часа после перерезки седалищного нерва; б) колокализация HDAC1 с апоптотическими клетками (коэффициент Мандерса)