

Нарушения метаболизма глюкозы в гиппокампе взрослых крыс, переживших пренатальную гипоксию, опосредованы транскрипционным фактором HIF1

Научный руководитель – Ветровой Олег Васильевич

Потапова София Сергеевна

Студент (бакалавр)

Санкт-Петербургский государственный университет, Биологический факультет,
Санкт-Петербург, Россия

E-mail: st091608@student.spbu.ru

Индукцируемый гипоксией транскрипционный фактор HIF1 представляет собой ключевой регулятор энергетического метаболизма, обеспечивающий функционирование клеток в условиях недостатка кислородного снабжения. Ранее нами было показано, что во время постгипоксической реоксигенации мозга HIF1 оказывает дезадаптивный эффект, супрессируя пентозофосфатный путь и тем самым вызывая состояние окислительного стресса и последующую нейрональную гибель. Настоящая работа направлена на исследование эффектов пренатальной гипоксии (ПГ) на экспрессию HIF1 в структурах мозга крыс на протяжении жизни, а также на анализ активности пентозофосфатного пути (ПФП) и анаэробного гликолиза у взрослых интактных (контрольных и ПГ) животных и при их реакции на эмоциональный стресс.

Для создания гипоксии плода нами использована модель тяжелой гипобарической гипоксии (3 сеанса по 3 часа при 180 мм.рт.ст. с интервалами в 24 часа), которой подвергали беременных самок крыс на 14-16 сутки беременности. Контрольных и ПГ животных отсаживали от матерей в возрасте 30 дней, после чего содержали по 5 особей в клетке (каждая крыса из разного помета). Стрессирование взрослых животных осуществляли в модели «выученная беспомощность» в трехкратном режиме. Содержание белков HIF1 α и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ) определяли в гиппокампе методом вестерн блот. Количество мРНК HIF1-зависимых маркерных генов определяли методом количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени. Концентрацию лактата, НАДФН и глутатиона, а также активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) определяли с использованием колориметрических энзиматических методов. Для каждого измерения в каждой группе $n = 5$. Оценку статистической значимости проводили с использованием непараметрического теста Краскела-Уоллиса (The Kruskal-Wallis test). Результаты считали достоверными при $p < 0,05$. В качестве post-hoc процедуры использовали Данн тест (Dunn's test) для множественных выборок при уровне значимости $\alpha=0,05$.

В цитозольной и ядерной фракциях гиппокампа 1-дневных ПГ крысят выявлено статистически значимое увеличение количества HIF1 α , уменьшение количества мРНК HIF1-супрессируемого гена *g6fdg* и увеличение количества мРНК HIF1-индуцируемого гена *ldgA*. В гиппокампе 2-недельных ПГ крыс экспрессия HIF1 α достоверно снижается, но во взрослом возрасте (3 месяца) и в процессе старения (18 месяцев) происходит увеличение содержания HIF1 α . В опытах на взрослых животных показано, что повышенная белковая экспрессия HIF1 α , вызванная ПГ, сопровождается повышением эффективности анаэробного гликолиза, проявляющемся в достоверном увеличении активности ЛДГ и концентрации лактата. При этом количество Г6ФДГ, концентрация НАДФН и восстановленного глутатиона в гиппокампе ПГ крыс достоверно ниже по сравнению с контролем. В ответ на стрессирование контрольных крыс в гиппокампе происходит увеличение количества

HIF1 α , сопровождающееся повышением эффективности анаэробного гликолиза и уменьшением эффективности ПФП до значений, достоверно не отличающихся от показателей у интактных ПГ крыс. В свою очередь стрессирование ПГ крыс вызывает увеличение содержания HIF1 α без достоверных изменений эффективности анаэробного гликолиза и ПФП.

Таким образом, увеличение содержания и транскрипционной активности индуцируемого гипоксией транскрипционного фактора HIF1 α в гиппокампе крыс, переживших пренатальную гипоксию, сохраняется после рождения, снижаясь в ювенильном возрасте. При этом у взрослых и стареющих крыс, переживших пренатальную гипоксию, наблюдается стабильное увеличение количества этого белка, что вовлекается в нарушение баланса между гликолизом и пентозофосфатным путем.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (соглашение № 075-15-2020-921 от 13.11.2020) в рамках проекта Научные центры мирового уровня Павловский центр «Интегративная физиология - медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям стрессоустойчивости», направление: «Биологические и социальные основы инклюзии».