

Эпигенетические эффекты экспериментальной гипергомоцистеинемии в плаценте, мозге плода и потомства

Юлия П. Милютина¹, Валентина А. Дудина¹, Зиравард Н. Тонян¹, Ирина В. Залозня¹, Анастасия В. Михель¹, Глеб О. Керкешко¹, Александр В. Арутюнян¹

¹ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта

milyutina1010@mail.ru

Известно, что помимо нейротоксических эффектов, гомоцистеин способен негативно влиять на процессы метилирования в клетках. Воздействие материнской гипергомоцистеинемии (ГГЦ) на процессы эпигенетической регуляции экспрессии различных генов в тканях плаценты и плода может вносить свой вклад в дезорганизацию программы развития мозга. Показано, что животные, подвергшиеся негативным воздействиям в пренатальный период развития, отличаются от животных с нормально протекающей беременностью характером изменений метилирования ДНК и модификации гистонов в структурах мозга при постнатальной жизни. В связи с этим целью нашего исследования явилась оценка эпигенетических эффектов воздействия материнской ГГЦ на плаценту, мозг плода и потомства.

ГГЦ у самок крыс линии Wistar вызывали ежедневным пероральным введением метионина (0,6 г/кг массы тела), начиная с 4-го дня беременности. Посттрансляционную модификацию гистонов (метилование и ацетилование) оценивали в плаценте, мозге плода на E14 и E20, а также в коре головного мозга потомства на P5 и P20. По уровню 5-метилцитозина (5mC) судили о степени общего метилирования ДНК. В плаценте были проанализированы уровни экспрессии ряда важных для ее функционального состояния микроРНК.

При пренатальной ГГЦ выявлено снижение уровня 5mC в мозге плода на E20. Показано, что экспрессия miR-210, ответственной за гипоксию, и miR-155, регулирующей ангиогенез, были снижены в центральной плаценте на E14 при ГГЦ, но повышены в базальной зоне (БЗ) на сроке E20. В плаценте на E14 при ГГЦ также снижена экспрессия miR-126a и miR-195, связанной с инвазией трофобласта. На E20 ГГЦ вызывает увеличение H3K9me3 в мозге и БЗ плаценты, а также снижение H3K4me3 в зоне лабиринта. В БЗ было также выявлено снижение H4acK16. При этом перенесенная пренатальная ГГЦ не приводила к значимому изменению метилирования и ацетилирования гистона H3 по лизину-9 в коре головного мозга потомства на P5 и P20.

Таким образом, материнская ГГЦ способна изменять эпигенетический профиль плаценты и нервной ткани плода, что, в свою очередь, может сделать их более чувствительными к различным повреждениям. Вместе с тем, отсутствие ряда эпигенетических изменений (модификаций гистона H3) в коре головного мозга в раннем постнатальном периоде указывают на необходимость дополнительных исследований механизмов влияния перенесенной пренатальной ГГЦ на постнатальное развитие мозга потомства.

Исследование проведено при поддержке:

1. "РНФ", грант № 22-15-00393