

6. Structural basis for receptor recognition of vitamin-B12–intrinsic factor complexes / C. Andersen, M. Madsen, T. Storm [et al.] // *Nature*. – 2010. – №464. – P. 445-448.
7. Kozyraki R. Cubilin, the Intrinsic Factor-Vitamin B12 Receptor in Development and Disease / R. Kozyraki, O. Cases // *Current Medicinal Chemistry*. – 2020. – Vol. 27. – № 19. – P. 3123-3150.
8. B12 deficiency and impaired expression of amnionless during aging / A. Pannerec, E. Migliavacca, A. De Castro, J. Michaud, S. Karaz, L. Goulet, S. Rezzi, N. Bosco, A. Larbi // *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. – 2017. – Vol. 9. – №1. – P. 41-52.
9. Krzemien G. Vit. B12 deficiency in children (Imerslund-Gräsbeck syndrome in two pairs of siblings) / G. Krzemien, A. Turczyn, A. Szmigielska, M. Roszkowska-Blaim // *Developmental Period Medicine*. – 2015. – Vol. 19. – №3. – P. 351-355.
10. Elshinawy M. Clinical and molecular characteristics of imerslund-gräsbeck syndrome: First report of a novel Frameshift variant in Exon 11 of AMN gene / M. Elshinawy, H. H. Gao, D. M. Al-Nabhani, K. A. Al-Thihli // *The International Journal of Laboratory Hematology*. – 2021. – № 1. – P. 1-7.
11. Bargehr C. Cabot rings and other peripheral blood features of Imerslund-Gräsbeck syndrome / C. Bargehr, R. Crazzolaro // *The British Journal of Haematology*. – 2020. – Vol. 191. – №1. – P. 11.

УДК 577.24

**Екенин Д.В., Салко В.И., Десятова М.А.
РОЛЬ АЦЕТИЛИРОВАНИЯ ГИСТОНОВ В ВОЗРАСТНЫХ
НАРУШЕНИЯХ ПАМЯТИ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА**

Кафедра медицинской биологии и генетики
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Ekenin D.V., Salko V.I., Desyatova M.A.
ROLE OF HISTONE ACETYTION IN AGE-RELATED MEMORY
IMPAIRMENT IN ALZHEIMER'S DISEASE**

Department of medical biology and genetics
Ural State Medical University
Ekaterinburg, Russian Federation

E-mail: mardesyatova@yandex.ru

Аннотация. В статье описано влияние ацетилирования гистонов на мозг в целом и на отдельный его участок – гиппокамп и прямая связь ацетилирования гистонов с болезнью Альцгеймера.

Annotation. The article describes the effect of histone acetylation on the brain and on its separate area - the hippocampus and the direct connection of acetylation with Alzheimer's disease.

Ключевые слова: гистоны, ацетилирование, гиппокамп, метилирование, когнитивный процесс.

Keywords: histones, acetylation, hippocampus, methylation, cognitive process.

Введение

Болезнь Альцгеймера является серьезной геронтологической проблемой и причиной инвалидности у пожилых людей. В ходе многочисленных исследований были выявлены генетические детерминанты возраст-зависимых заболеваний. Обнаружены ассоциации нейродегенерации при болезни Альцгеймера с изменением экспрессии более 100 генов. В данной статье изложены основные генетические и эпигенетические аспекты, лежащие в основе данного заболевания.

Цель исследования – установить зависимость в ацетилировании гистонов при болезни Альцгеймера.

Материалы и методы исследования

Исследование базируется на анализе материалов зарубежных исследователей, которым удалось достаточно полно описать роль ацетилирования гистонов при возрастном ухудшении памяти.

Результаты исследования и их обсуждение

Как известно, в человеческом мозгу процессы обучения и памяти опосредуются нейронной сетью, содержащей около 10¹⁴ соединений в виде синапсов. Помимо того, формирование долгосрочных воспоминаний в значительной степени зависят от экспрессии генов и синтеза белка *de novo*.

В большинстве экспериментальных настроек удалось определить довольно точное временное окно, в котором экспрессия генов и синтез белка *de novo* необходимы для успешной консолидации памяти.

Гистоны вместе с геномной ДНК образуют основную структуру - это ядерный хроматин. Самыми распространенными являются посттрансляционные модификации гистонов, например, метилирование ДНК и ацетилирование гистонов, которые протекают на конкретных остатках лизина на N-концевых хвостах гистонов и выступают от окатмерного ядра нуклеосомы.

Далее необходимо обратить внимание на ацетилирование гистонов, поскольку - это довольно временная ковалентная модификация, и обычно она связана с активной транскрипцией гена. Ацетилирование гистонов может приводить к активации экспрессии генов. Химическое присоединение ацетильной группы к остатку лизина, который в физиологических условиях заряжен положительно, нейтрализует этот положительный заряд и тем самым приводит к измененным электростатическим взаимодействиям как с

отрицательно заряженной ДНК, так и положительной. Таким образом, структура хроматина открывается, и ДНК становится более доступной для транскрипции.

Следует признать, что точные механизмы, посредством которых конкретное ацетилирование гистонов влияет на структуру хроматина, только появляются.

Например, определенный белковый домен, называемый бромодоменом, связывается с ацетилированными лизинами. Бромодомен-содержащие белки как бы «вербуют» других членов транскрипционного аппарата, тем самым, обеспечивая связь между ацетилированными гистонами и активацией транскрипции. Вполне вероятно, что данный механизм - это структурные изменения набора кофакторов, способствующие зависимой от ацетилирования гистонов регуляции экспрессии генов.

Ряд недавних исследований указывают на тот факт, что ацетилирование гистонов является важным механизмом образования долговременных воспоминаний. Например, мы можем обратиться к исследованиям проведенным на крысах, потому что у них ассоциативное обучение вызывает временное увеличение гистонов в гиппокампе. Но проблема с этими данными заключается в том, что обучение может вызвать изменения ацетилирования гистонов в гиппокампе, которые были обнаружены с помощью иммуноблот-анализа, что позволяет предположить, что этот тип формирования памяти приводит к очень значительной реорганизации структуры хроматина. Кроме того, это указывает на то, что изменения в ацетилировании гистонов были временными. То есть повышенное ацетилирование H3-гистонового белка наблюдалось только через 1 час, а через 24 часа после тренировки изменений не было. Обнаружение того, что ацетилирование гистонов временно увеличивается во время формирования памяти, было воспроизведено на крысах и имело большое значение.

Последующие данные также показали, что повышенный уровень гистона не ограничивается ацетилированием гистона H3. Более конкретные экспериментальные подходы показали, что у крыс формирование памяти приводит к временному увеличению ацетилирования различных остатков лизина в гистоновых белках.

Как указано выше, открытие, что ацетилирование гистонов имеет решающее значение для нормальной когнитивной функции, в свою очередь, привело к открытию того, что нарушение регуляции ацетилирования гистонов может быть вовлечено в патогенез различных когнитивных заболеваний.

Теперь же необходимо конкретно сосредоточиться на возрастном ухудшении памяти и на том факте, что старение является основным фактором риска спорадической болезни Альцгеймера (БА). Как и было написано ранее о крысах, в мозге млекопитающих был идентифицирован гиппокамп. Поэтому неудивительно, что дисфункция этой структуры мозга была связана с различными невропатологическими состояниями, такими как БА.

Болезнь Альцгеймера возникает на патологическом фоне бета-амилоидных (Ab) бляшек, то есть нейрофибриллярных клубков(NFT). Аб-бляшки состоят из внеклеточных агрегатов малых Ab-пептидов, которые отщепляются от APP-белок-предшественников. У пациентов с БА, обычно наблюдается, сдвиг в сторону производства более токсичных Ab-пептидов, таких как Ab42. Точный механизм, посредством которого Ab в конечном итоге способствует синаптической дисфункции и потере нейронов, все еще остается открытым.

Современная точка зрения состоит в том, что во время патогенеза БА Ab-пептиды начинают образовывать токсичные олигомеры, которые влияют на целостность нейронов через несколько механизмов. Нейрофибриллярные клубки (Нфт, NFT) представляют собой внутриклеточные агрегаты, которые в основном состоят из гиперфосфорилированного связывающего микротрубочки белка *Tau*. Подобно амилоидной патологии, текущие данные предполагают, что растворимые формы белка *Tau* – это нерастворимые части NFT, по крайней мере первоначально, являются фактическими токсичными видами, которые приводят к снижению когнитивных функций. Сейчас появляется все больше доказательств того, что патология Ab и *Tau* связана, и самые последние данные показывают, что присутствие тау-белка имеет решающее значение для Ab-патологии.

Пока что большая часть исследования, направлена на поиск терапевтических подходов к борьбе с БА, либо на амилоидный каскад, либо на патологию тау-белка. Обещается прогресс налицо, но в любом случае эффективной терапии пока нет.

Один из самых убедительных аргументов в пользу роли амилоида бета-патологией в патогенезе БА является то, что мутации в гене *App* приводит к редкой форме знакомой болезни Альцгеймера, которая характеризуется очень ранним началом. Более того, у пациентов, страдающих синдромом Дауна и, то есть имеющих дополнительную копию хромосомы 21, на которой закодировано приложение, развивается болезнь Альцгеймера. Предполагая эффект дозирования гена.

Хотя эти данные показывают, что генетические факторы играют важную роль в этиологии БА, но подавляющее большинство случаев болезни (до 95%) носят спорадический характер. Полногеномные исследования ассоциации (GWAS) неоднократно Развитие БА связано с вовлечением в патогенный процесс множества генов, тем не менее, в настоящее время главным известным генетическим фактором риска, роль которого в развитии патологии подтверждена с помощью многочисленных независимых исследований, является ген белка аполипопротеина E (APOE), участвующего в метаболизме и транспорте липидов. Тем не менее, благодаря применению различных подходов был сформирован обширный список локусов с небольшим генетическим эффектом (OR 1,1 – 1,5): ABCA7, CLU, CR1, CD33, CD2AP, ERHA1, BIN1, PICALM, MS4A.

Будут ли технологии, такие как полногеномное секвенирование, приводить к выявлению редких вариантов с высокой пенетрантностью для прогрессирования болезни Альцгеймера, еще предстоит узнать. Несмотря на роль мутаций, однонуклеотидные полиморфизмы и количество копий и вариаций, есть существенные доказательства того, что дерегуляция генов, вовлеченная в патогенез нарушения памяти, связанного с БА, является обычным явлением во время начала и прогрессирования заболевания. Таким образом, болезнь Альцгеймера коррелирует с измененной экспрессией генов в тех областях мозга, которые затронуты первыми, например, гиппокамп.

Выводы:

1. Процесс ацетилирования гистонов играет важную роль в формировании нашей памяти.

2. Нарушение регуляции ацетилирования и деацетилирования может привести к гибели нейронов и атрофии мозга.

3. Необходимы дополнительные исследования, чтобы понять точные механизмы, задействованные в изменении памяти. Хотя некоторые полиморфизмы могут не вносить существенного вклада в прогностическую ценность генетических результатов, они улучшат понимание механизмов заболевания и потенциальных мишеней для разработки лекарственных средств в терапии и профилактике болезни Альцгеймера.

Список литературы:

1. Alarcon, J. M., Malleret, G., Touzani, K., Vronskaya, S., Ishii, S., Kandel, E. R., et al. (2004). Chromatin acetylation, memory, and LTP are impaired in CBP mice: A model for the cognitive deficit in Rubinstein-Taybi syndrome and its amelioration. *Neuron*, 42, 947–959

2. Fischer, A., Sananbenesi, F., Mungenast, A., et al. (2010) Targeting the Correct HDAC(s) to Treat Cognitive Disorders. *Trends in Pharmacological Sciences*, 31, 605-617.

3. Bousiges, O., Vasconcelos, A. P., Neidl, R., Cosquer, B., Herbeaux, K., Panteleeva, I., et al. (2010). Spatial memory consolidation is associated with induction of several lysine-acetyltransferase (histone acetyltransferase) expression levels and H2B/H4 acetylation-dependent transcriptional events in the rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology*, 35, 2521–2537

УДК 61: 001.891.32

Завражный М.А., Гайнетдинов М.Р., Гаврилова К.А., Макеев О.Г.

ПАРАЗИТАРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ АВСТРАЛИИ

Кафедра медицинской биологии и генетики

Уральский государственный медицинский университет

Екатеринбург, Российская Федерация