

Якубович Н. А

ВЛИЯНИЕ ГИСТОНДИМЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ G9a НА НАРКОТИЧЕСКУЮ ЗАВИСИМОСТЬ

Научный руководитель канд. мед. наук, доц. Наумов А. В.

Кафедра биологической химии

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно

Наркотическая зависимость является нервно-психическим расстройством, которое не имеет эффективных методов лечения. Трудности в лечении зависимых пациентов усугубляются высокой связью зависимости с другими психиатрическими синдромами, такими как расстройство настроения и тревога. Поэтому важно понять роль определенных медикаментозных нейрорадапторов во множественных поведенческих изменениях, чтобы в полной мере оценить их влияние на наркоманию. Примером служит *гистон диметилтрансфераза G9a*, которая входит в группу ферментов(метилтрансфераз), метилирующих определенные субстраты, влияющие на транскрипцию и стабильность генов. G9a действует на белки гистоны H2A и H2B, которые составляют структура хроматина в эукариотических клетках.

Известно, что повторное воздействие кокаина вызывает длительные эпигенетические изменения в нейронах, которые способствуют развитию зависимости. Одним из изменений является снижение уровней G9a в прилегающем ядре полосатого тела(NAcSh) после длительного употребления кокаина.

Сверхэкспрессия G9a в оболочке полосатого тела уменьшает потребление кокаина и тягу к нему, однако вместо этого обнаружено, что с увеличением диметилирования лизина в составе H2A и H2B при помощи G9a начинает повышаться чувствительность и абстинентное состояние к наркотику. Также выявлено, что снижение уровня фосфорилированного цАМФ, связывающего белок, вызывает повышенную тревогу. У человека наблюдается снижение дневной активности, внимания, скорости реакции.

Чтобы непосредственно исследовать роль понижающей регуляции G9a в усиленной экспрессии генов, наблюдаемой после повторного приема кокаина, был проведен эксперимент на мышах. Мыши получали внутривенные инъекции векторов вируса простого герпеса (HSV), экспрессирующих либо GFP, либо G9a, и обрабатывались физиологическим раствором или повторным применением кокаина, чтобы определить, была ли избыточная экспрессия G9a достаточной для блокирования повышенной экспрессии генов в клетке. Из набора 12 случайно выбранных генов, демонстрирующие повышенные уровни экспрессии, после повторного употребления кокаина, G9a значительно снижал повышенную экспрессию 50% этих генов. Снижение уровней G9a с помощью вирусно - опосредованной РНК-интерференции (AAV-RNAi) в нейронах NAcSh снижает тягу к кокаину у мышей.

Локальное снижение G9a в нейронах усиливает обусловленную кокаином зависимость, предполагая, что вызванное кокаином снижение уровня G9a может способствовать повышению чувствительности к наркотику.

Таким образом, G9a является ферментом подавляющим зависимость, при достаточном количестве ее в клетке. При недостатке тяга к кокаину возрастает.