

УДК 577.21

С.А.Самсонов (6 курс, каф. БФ), А.В.Васин, асп., Н.А.Платонова, к.б.н.

СВЯЗЬ ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА CTR1 КРЫСЫ СО СТАТУСОМ МЕДИ В ОНТОГЕНЕЗЕ

Медь – микроэлемент, требующийся для реализации ряда жизненно важных функций в клетках организмов всех типов. У млекопитающих медьсодержащие белки, купроэнзимы, участвуют в таких фундаментальных клеточных процессах, как окислительное фосфорилирование, детоксикация свободных радикалов, формирование соединительной ткани, регуляция работы ЦНС, перенос железа через мембраны, свертывание крови. При недостатке меди в клетке происходят нарушения в работе вышеперечисленных ферментов, тогда как в свободном состоянии ионы меди являются токсичными агентами для всех типов биомолекул [1].

Поэтому все организмы содержат МСМ, обеспечивающие безопасный перенос ионов меди из окружающей среды к местам образования купроэнзимов. Ключевое звено в безопасном транспорте меди – это перенос ее через ПМ. Вероятным кандидатом на эту роль у млекопитающих является белок CTR1 [2], который в виде гомотримерного комплекса транспортирует ионы меди из окружающей среды у низших эукариот. “Нокаут” ортологичного гена Ctr1 млекопитающих приводит к ранней гибели эмбрионов. У жизнеспособных гетерозигот содержание меди в мозгу и селезенке резко снижено. При этом у Ctr1^{+/-} концентрация меди в печени такая же, как у нормальных животных [3]. Это означает, что у млекопитающих активность и биологическая функция гена Ctr1 органоспецифичны. Вероятно, это является следствием того, что МСМ высших эукариотов состоит из ряда автономных МСМ, обеспечивающих гомеостаз меди в отдельных органах (мозг, печень, плацента, желточный мешок и другие). Работа ни одной из этих систем детально не выяснена [4].

Цель данной работы состояла в сравнительном анализе тканеспецифической активности гена Ctr1 млекопитающих в течение развития. Для достижения цели был определен steady-state уровень Ctr1-мРНК в органах крысы (с автономными МСМ) – печени, мозгу и лактирующей молочной железе – в онтогенезе и сопоставлен со статусом меди (концентрация меди измерялась методом атомно-абсорбционной спектрометрии) и активностью гена церулоплазмينا (ЦП) – основного неклеточного транспортера меди [5].

Полученные данные показывают, что в печени при эмбриональном типе метаболизма (при прогрессивном накоплении меди), относительная активность гена Ctr1 меняется. В этот период происходит перераспределение меди между ядром и лизосомами. При достижении высоких концентраций меди в ядрах активность гена Ctr1 снижается, но при этом накопление меди в лизосомах продолжается. Внутриклеточное перераспределение меди осуществляется при низкой активности гена ЦП. У взрослых животных печень становится органом, в котором активно синтезируется ЦП крови, который транспортирует медь к клеткам негепатоцитарных рядов, а экспрессия гена Ctr1 вновь устанавливается на высоком уровне.

Сходные изменения относительной активности гена Ctr1 происходят и в сосудистом сплетении: в период накопления меди в клетках на фоне низкой активности гена ЦП содержание зрелых транскриптов гена Ctr1 примерно в три раза меньше, чем после падения концентрации меди и активации гена ЦП. В мозжечке активность гена Ctr1 выше в период дифференцировки нейронов. В это время ЦП-мРНК, кодирующая секреторный ЦП, является основным продуктом гена ЦП. У взрослых крыс соотношение молекулярных форм ЦП-

мРНК меняется. Вероятно, это связано с различными биологическими функциями ЦП и ГФИ-ЦП в мозгу. Известно, что в мозгу растворимый ЦП участвует в дифференцировке нейронов, а ГФИ-ЦП – в антиоксидантной защите и транспорте ионов железа, контролирует уровень оксида азота, и, возможно, регулирует поток сигналов в клетку[6]. Повышение концентрации меди в мозжечке в течение онтогенеза, по-видимому, связано с повышением в нем содержания купроэнзимов, в частности, ГФИ-ЦП.

В клетках молочной железы в течение беременности и лактации активность гена *Ctrl* полностью коррелирует с активностью гена ЦП, с которого в течение беременности образуется только ГФИ-ЦП мРНК, а в период лактации – в основном мРНК секреторного ЦП. Уровень экспрессии гена *Ctrl* в течение лактации пропорционален содержанию меди в молоке.

На основе полученных результатов сделаны следующие выводы.

1. *CTR1* является универсальным импортером меди в клетки млекопитающих, так как независимо от типа клеток и типа метаболизма меди активность этого гена изменяется в соответствии со статусом меди. 2. Транскрипционная активность гена *Ctrl* млекопитающих регулируется, по крайней мере, двумя разными механизмами: репрессируется при высоком содержании меди в клетке (печень, сосудистое сплетение) и активируется/инактивируется в зависимости от требуемого физиологическими условиями уровня синтеза купроэнзимов (молочная железа во время беременности и лактации, мозжечок).

ЛИТЕРАТУРА:

1. Linder M.C. *Mutation Res.*, 2001. 475. p. 141–152.
2. Sharp P.A. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2003. 35. p. 288–291.
3. Lee J., Prohaska J.R., Thiele D.J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2001. 98. p. 6842–6847.
4. Пучкова Л.В., Платонова Н.А. *Усп. Совр. Биол.*, 2003. 123. с.41-58.
5. Harvey L.J., Dainty J.R., Hollands W.J., Bull V.J., Beattie J.H., Venelinov T.I., Hoogewerff J.A., Davies I.M., Fairweather-Tait S.J. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005. 81. p. 807–813.
6. Jeong Y.S., David S. *J. Biol. Chem.*, 2003. 278. p. 27144–27148.