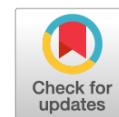


DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623277>

Увеличение ацетилирования гистонов способствует восстановлению слабой отставленной памяти у крыс

А.Х. Винарская*, А.Б. Зюзина, П.М. Балабан

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Согласно недавним исследованиям, ингибиторы гистондеацетилаз блокируют активность гистондеацетилаз и, таким образом, усиливают ацетилирование гистонов [1, 2], что способствует улучшению долговременной памяти и долговременной потенциации [3, 4], а также восстанавливает дефицит памяти [5]. Недавно мы продемонстрировали, что ингибитор гистондеацетилаз бутират натрия действует как когнитивный усилитель недавней памяти о страхе у крыс.

Цель работы. Изучение способности ингибитора гистондеацетилаз бутирата натрия улучшать ослабленную отставленную условно-рефлекторную память о страхе у крыс. Эксперимент проводили на самцах и самках крыс Wistar и Long Evans. Животных приучали к «рукам» ежедневно в течение 1 недели перед экспериментами. Затем животных обучали в модели условно-рефлекторного замирания: безусловный раздражитель (БС) — электрический ток — сочетался с условным раздражителем (УС) — контекст; рассчитывали продолжительность замирания (тестовая сессия Т0). Через 24 часа после процедуры обучения (тестовая сессия Т1) животные демонстрировали достоверно большую длительность замирания, что указывало на наличие успешного обучения. Затем измеряли реакцию замирания этих животных при тестировании через 6 месяцев после процедуры обучения (тестовая сессия Т2). Сразу после Т2 контрольным группам внутривентрикулярно вводили инъекции физиологического раствора, тогда как экспериментальные группы получали инъекции бутирата натрия. Продолжительность замирания во всех группах оценивали в последующем тестовом испытании (Т3) через 24 часа.

После обучения все группы крыс демонстрировали достоверно большую продолжительность замирания, что свидетельствовало о формировании контекстной памяти страха (тестовая сессия Т1 по сравнению с тестовой сессией Т0). При тестировании через 6 месяцев (тестовая сессия Т2) все группы показали достоверно меньшее замирание по сравнению с тестовой сессией Т1. Сразу после Т2 экспериментальным группам внутривентрикулярно вводили бутират натрия, тогда как контрольным группам вводили стерильный физиологический раствор. Спустя 24 часа (тестовая сессия Т3) мы обнаружили, что крысы, получавшие бутират натрия, демонстрировали значительно более сильную реакцию замирания на контекст, чем контрольная группа крыс, получавшая физиологический раствор. Кроме того, у групп, получавших бутират натрия, при тестировании Т3 уровни замирания достоверно не отличались от показателей замирания во время тестовой сессии Т1. Группы самок и самцов, которым вводили бутират натрия, демонстрировали схожий уровень замирания и не различались во всех тестовых сеансах. Таким образом, мы обнаружили, что введение ингибитора гистондеацетилаз бутирата натрия на фоне реактивации памяти приводило к восстановлению ослабленной отставленной памяти о страхе у крыс. На основании полученных результатов можно предположить, что повышенный уровень ацетилирования гистонов способствует улучшению памяти о страхе, что согласуется с более ранними исследованиями, демонстрирующими роль ингибиторов гистондеацетилаз в механизмах памяти.

Ключевые слова: бутират натрия; отставленная память; ацетилирование гистонов; эпигенетика.

Как цитировать:

Винарская А.Х., Зюзина А.Б., Балабан П.М. Увеличение ацетилирования гистонов способствует восстановлению слабой отставленной памяти у крыс // Гены и клетки. 2023. Т. 18, № 4. С. 739–741. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623277>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kelly W.K., Marks P.A. Drug insight: Histone deacetylase inhibitors – development of the new targeted anticancer agent suberoylanilide hydroxamic acid // Nature Reviews Clinical Oncology. 2005. Vol. 2, N 3. P. 150–157. doi: 10.1038/ncponc0106
2. Marks P.A., Dokmanovic M. Histone deacetylase inhibitors: discovery and development as anticancer agents // Expert Opinion on Investigational Drugs. 2005. Vol. 14, N 12. P. 1497–1511. doi: 10.1517/13543784.14.12.1497

Рукопись получена: 30.03.2023

Рукопись одобрена: 26.11.2023

Опубликована online: 20.01.2024

3. Guan Z., Giustetto M., Lomvardas S., et al. Integration of long-term-memory-related synaptic plasticity involves bidirectional regulation of gene expression and chromatin structure // *Cell*. 2002. Vol. 111, N 4. P. 483–493. doi: 10.1016/s0092-8674(02)01074-7
4. Vecsey C.G., Hawk J.D., Lattal K.M., et al. Histone deacetylase inhibitors enhance memory and synaptic plasticity via CREB:CBP-dependent transcriptional activation // *Journal of Neuroscience*. 2007. Vol. 27, N 23. P. 6128–6140. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0296-07.2007
5. Alarcon J.M., Malleret G., Touzani K., et al. Chromatin acetylation, memory, and LTP are impaired in CBP+/- mice: a model for the cognitive deficit in Rubinstein-Taybi syndrome and its amelioration // *Neuron*. 2004. Vol. 42, N 6. P. 947–959. doi: 10.1016/j.neuron.2004.05.021

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

* А.Х. Винарская; адрес: Российская Федерация, 117485, Москва, ул. Бутлерова, д. 5А; e-mail: aliusha1976@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623277>

Histone acetylation increase rescues a weak remote fear memory in rats

A.Kh. Vinarskaya*, A.B. Zuzina, P.M. Balaban

Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

According to multiple studies, inhibitors of histone deacetylases (HDACs) hinder the activity of HDACs, thus enhancing histone acetylation [1, 2]. This process can promote long-term memory and potentiation [3, 4], and even alleviate memory deficits [5]. Our recent findings demonstrate that sodium butyrate (an HDAC inhibitor) improves rat's recent fear memory and serves as a cognitive enhancer.

The aim of this study was to investigate the potential of HDAC inhibitor sodium butyrate to improve the weakening of remote fear memory in rats. The experiment was conducted on both male and female Wistar and Long Evans rats. The animals were routinely handled for a week prior to the start of the experiment. They underwent contextual fear conditioning, where the unconditioned stimulus (US) — an electrical shock to the foot — was connected with a conditioned stimulus (CS), a particular context. The duration of their freezing behavior was assessed during the test session T0. At 24 hours after conditioning (test session T1), the animals that were conditioned froze when in the conditioning environment, providing evidence of successful learning. Subsequently, their freezing responses were measured during retrieval sessions six months after conditioning (test session T2). Following T2, the control groups were administered sham injections of saline, while the experimental groups were given injections of sodium butyrate. Freezing duration was then evaluated in all groups during a subsequent trial (T3) 24 hours later. After completing the training, all groups of rats displayed a longer duration of freezing, indicating the formation of context fear memory during the test session T1 compared to the test session T0. After six months (test session T2), all groups demonstrated a significant decrease in the duration of freezing compared to the T1 test session. The experimental groups were intraperitoneally injected with sodium butyrate immediately after T2, while the control groups received a vehicle injection of sterile saline. 24 hours after the third test session, results showed that rats treated with sodium butyrate had significantly higher freezing responses to the context compared to those receiving vehicle treatment. Additionally, the sodium butyrate-treated groups in the third test session exhibited similar levels of freezing as seen in the first test session. Male and female groups injected with sodium butyrate showed similar levels of freezing and did not display any differences throughout all test sessions. Thus, retrieving weakened remote contextual fear memory followed by immediate administration of the HDAC inhibitor sodium butyrate resulted in a significant improvement of memory. Our findings demonstrate that the reactivated remote fear memory was enhanced when exposed to the HDAC inhibitor sodium butyrate. This aligns with previous studies suggesting the role of HDAC inhibitors in facilitating contextual fear.

Keywords: sodium butyrate; remote memory; histone acetylation; epigenetics.

To cite this article:

Vinarskaya AKh, Zuzina AB, Balaban PM. Histone acetylation increase rescues a weak remote fear memory in rats. *Genes & Cells*. 2023;18(4):739–741. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623277>

REFERENCES

1. Kelly WK, Marks PA. Drug insight: Histone deacetylase inhibitors – development of the new targeted anticancer agent suberoylanilide hydroxamic acid. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2005;2(3):150–157. doi: 10.1038/nrponc0106
2. Marks PA, Dokmanovic M. Histone deacetylase inhibitors: discovery and development as anticancer agents. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2005;14(12):1497–1511. doi: 10.1517/13543784.14.12.1497
3. Guan Z, Giustetto M, Lomvardas S, et al. Integration of long-term-memory-related synaptic plasticity involves bidirectional regulation of gene expression and chromatin structure. *Cell*. 2002;111(4):483–493. doi: 10.1016/s0092-8674(02)01074-7
4. Vecsey CG, Hawk JD, Lattal KM, et al. Histone deacetylase inhibitors enhance memory and synaptic plasticity via CREB:CBP-dependent transcriptional activation. *Journal of Neuroscience*. 2007;27(23):6128–6140. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0296-07.2007
5. Alarcon JM, Malleret G, Touzani K, et al. Chromatin acetylation, memory, and LTP are impaired in CBP+/- mice: a model for the cognitive deficit in Rubinstein-Taybi syndrome and its amelioration. *Neuron*. 2004;42(6):947–959. doi: 10.1016/j.neuron.2004.05.021

AUTHORS' CONTACT INFO

* A.Kh. Vinarskaya; address: 5A Butlerov street, 117485 Moscow, Russian Federation; e-mail: aliusha1976@mail.ru

Received: 30.03.2023

Accepted: 26.11.2023

Published online: 20.01.2024