

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623460>

# Хронический социальный стресс изменяет чувствительность к дексаметазону генов-мишеней глюкокортикоидного рецептора

П.Э. Кисаретова<sup>1,2\*</sup>, А.С. Шулюпова<sup>1</sup>, Н.П. Бондарь<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация;<sup>2</sup> Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

Глюкокортикоидные гормоны известны своим участием в адаптации к различным видам физического и психоэмоционального стресса. Префронтальная кора (ПФК) является важной тканью-мишенью глюкокортикоидного рецептора (ГР), которая координирует реакцию на стресс.

В данной работе мы проанализировали транскриптом ПФК самцов мышей линии C57Bl/6 с опытом 30-дневного хронического стресса социальных поражений (CSDS — chronic social defeat stress), которым за 6 часов до экстракции тканей вводили 2 мкг/г дексаметазона или физиологический раствор. В результате мы получили 4 группы: CSDS+sal, CSDS+dex, control+sal, control+dex.

Чтобы выявить роль ГР в реакции на стресс в префронтальной коре, мы провели поиск генов, регулируемых ГР, среди дифференциально экспрессирующихся генов (ДЭГ) транскриптома, используя опубликованные ChIPseq эксперименты, проведённые на ГР ткани головного мозга грызунов (5 наборов данных). Были проанализированы сайты связывания ГР, расположенные в регуляторных областях генов (–5k+1 kbp от tss). Для дальнейшего анализа мы взяли 3023 гена, идентифицированных как регулируемые ГР не менее чем в 2 исследованиях. Было показано, что 320 из них экспрессируются в ПФК на основании наших транскриптомных данных.

В результате мы обнаружили обогащение сайтами связывания ГР в ДЭГ, ответивших на обработку дексаметазоном в контрольной группе (control+sal vs control+dex: OddsRatio=2,17,  $p < 0,001$ ), а также в CSDS (CSDS+sal vs CSDS+dex: OddsRatio=1,86,  $p < 0,001$ ), тогда как хронический стресс сам по себе не приводил к обогащению генами, регулируемые ГР. Однако гены, которые по-разному реагировали на обработку дексаметазоном в CSDS и контроле, имели более высокое обогащение генами-мишенями ГР (dex\*CSDS: OddsRatio=2,32,  $p < 0,01$ ).

Общие гены-мишени ГР между контролем и CSDS имели одинаковое направление изменения экспрессии, за исключением гена *Sft2d2*, кодирующего везикулярный транспортный белок. Эти гены участвуют в связывании PDZ домена (*Fzd2*, *Mpp3*), активности серин/треонинкиназы (*Rps6ka5*, *Akt2*, *Camkk1*), активности оксидоредуктазы (*Prodh*, *Smoх*). Регулируемые ГР гены, специфичные для группы CSDS, характеризуются участием в продукции цитокинов (*Ltbp1*, *P2rx7*, *Dhx33*, *Hdac9*, *Bcl6*, *Lgr4* и др.) и модуляции химической синаптической передачи (*Arc*, *Syt12*, *Cacng3* и др.), в том числе компонентов глутаматергического синапса (*Magi2*, *Erc2*, *Dnm1*, *Clstn2*, *Itgb1*). Специфическая реакция контрольной группы на введение дексаметазона связана с изменением экспрессии генов структурных компонентов, таких как гены мембранных липидных рафтов (*Cavin1*, *Smpd2*, *Slc2a1*) и якорного соединения клеток (*B4gal1*, *Gjb6*, *Fzd4*, *Limk1*). 14 генов демонстрировали противоположную реакцию на ГР в CSDS и контроле. Среди них гены, участвующие в удлинении аксонов (*Link1*, *Rasgrf1*), синаптической морфологии (*Clstn2*) и эндоцитозе везикул (*Dnm1*), а также гены, необходимые для регенерации аксонов (*Tubb3*), нейропротекции (*Hspb8*) или участвующие в регуляции апоптоза (*Bugalt1*) и активации микроглии (*Cavin1*).

Таким образом, пути регуляции генов-мишеней ГР, вызванные социальным стрессом и введением дексаметазона в ПФК, различаются. Хронический стресс привёл к специфическим изменениям регуляторных сетей ГР, которые затрагивают процессы, связанные с функцией синапсов и воспалительной реакцией.

**Ключевые слова:** глюкокортикоидный рецептор; хронический стресс социальных поражений; дексаметазон; префронтальная кора; RNA-seq.

## Как цитировать:

Кисаретова П.Э., Шулюпова А.С., Бондарь Н.П. Хронический социальный стресс изменяет чувствительность к дексаметазону генов-мишеней глюкокортикоидного рецептора // Гены и клетки. 2023. Т. 18, № 4. С. 491–493. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623460>

Рукопись получена: 31.03.2023

Рукопись одобрена: 26.11.2023

Опубликована online: 20.01.2024

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (№ 21-15-00142).

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

\* П.Э. Кисаретова; адрес: Российская Федерация, 630090, Новосибирск, пр-т Лаврентьева, д. 10; e-mail: [kisaretova@bionet.nsc.ru](mailto:kisaretova@bionet.nsc.ru)

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623460>

# Chronic social stress alters dexamethasone sensitivity of glucocorticoid receptor target genes

P.E. Kisaretova<sup>1,2\*</sup>, A.S. Shulyupova<sup>1</sup>, N.P. Bondar<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation;<sup>2</sup> Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation

## ABSTRACT

Glucocorticoids are well-known for their role in adapting to physical and psycho-emotional stress. The prefrontal cortex (PFC) is a crucial target-tissue for glucocorticoid receptors (GR) that coordinates the stress response.

Transcriptome sequencing was conducted on the prefrontal cortex of male C57Bl/6 mice subjected to 30 days of chronic social defeat stress (CSDS). Prior to tissue extraction, the mice were injected with either 2 µg/g dexamethasone or saline, resulting in four groups: CSDS+sal, CSDS+dex, control+sal, and control+dex.

The study sought to identify genes regulated by GR within the differentially expressed genes (DEG) by analyzing five public GR ChIPseq experiments performed on rodent brain tissue. This endeavor aimed to elucidate the role of GR in the PFC stress response. GR binding sites that were situated -5k to +1k bp from tss were categorized as regulatory regions. The closest genes were then identified. For further analysis, 3023 genes recognized as GR-regulated by at least two studies were selected. Of these, 320 genes were demonstrated to be expressed in the PFC based on our RNAseq data.

We found a significant increase in GR sites among PFC DEGs that responded to DEX treatment in both the control group (control+sal vs control+dex: OR=2.17,  $p < 0.001$ ) and CSDS (CSDS+sal vs CSDS+dex: OR=1.86,  $p < 0.001$ ). However, chronic stress alone did not result in enrichment of genes regulated by GR. Notably, genes that responded differently to DEX treatment in CSDS and control showed a higher OR value (dex\*CSDS: OR=2.32,  $p < 0.01$ ).

Common GR-target genes between DEX-con and DEX-csds exhibited the same expression change direction, except for the *Sft2d2* gene, which encodes a vesicle transport protein. These genes are involved in PDZ domain binding (*Fzd2*, *Mpp3*), serine/threonine kinase activity (*Rps6ka5*, *Akt2*, *Camkk1*), and oxidoreductase activity (*Prodh*, *Smax*). GR-regulated genes specific to the CSDS group participate in cytokine production (e.g., *Ltbp1*, *P2rx7*, *Dhx33*, *Hdac9*, *Bcl6*, *Lgr4*, etc.) and modulate chemical synaptic transmission (e.g., *Arc*, *Syt12*, *Cacng3*, etc.), including components of the glutamatergic synapse (e.g., *Magi2*, *Erc2*, *Dnm1*, *Clstn2*, and *Itgb1*). Changes in expression of structural component genes, including those involved in membrane raft (*Cavin1*, *Smpd2*, and *Slc2a1*) and anchoring junction (*B4galt1*, *Gjb6*, *Fzd4*, and *Limk1*) genes, indicate the control group's response to DEX treatment. A total of 14 genes showed differential regulation by GR in both CSDS and control groups. Among these genes are those involved in axon elongation (*Link1*, *Rasgrf1*), synaptic morphology (*Clstn2*), and vesicle endocytosis (*Dnm1*). Additionally, vital genes for axonal regeneration (*Tubb3*), neuroprotection (*Hspb8*), regulation of apoptosis (*Bugalt1*), and microglia activation (*Cavin1*) are included.

In conclusion, we aimed to decipher the pathways of GR regulation triggered by social stress and DEX treatment in the PFC. Chronic stress resulted in alterations in GR regulatory networks in the PFC that impacted processes related to synapse function and the inflammatory response.

**Keywords:** glucocorticoid receptor; chronic social defeat stress; dexamethasone; prefrontal cortex; RNA-seq.

## To cite this article:

Kisaretova PE, Shulyupova AS, Bondar NP. Chronic social stress alters dexamethasone sensitivity of glucocorticoid receptor target genes. *Genes & Cells*. 2023;18(4):491–493. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623460>

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding sources.** The study was supported by the Russian Science Foundation (21-15-00142).

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, and final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

## AUTHORS' CONTACT INFO

\* P.E. Kisaretova; address: 10 Lavrentiev avenue, 630090 Novosibirsk, Russian Federation; e-mail: [kisaretova@bionet.nsc.ru](mailto:kisaretova@bionet.nsc.ru)

Received: 31.03.2023

Accepted: 26.11.2023

Published online: 20.01.2024