**ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА ГЕНОМ**

Медушевский К. С., Денисенко С. А.

Наряду с функциями регулятора циркадных ритмов и антиоксиданта, мелатонин также является важным модулятором транскрипционной активности генов. Экспрессия рецепторов мелатонина в тканях весьма существенна для реализации его избирательного действия. Выявлен довольно широкий спектр рецепторов мелатонина, локализующихся как на поверхности клеточных мембран (Mel1a (Mt1), Mel1b (Mt2), Mel1c), так и в клеточном ядре (RZR/RORa и NR1F2 (RZR/RORb)), что обеспечивает многообразие и комплексность эффектов этого гормона в организме. Полагают, что существование множественных изоформ рецепторов мелатонина обеспечивает избирательность его взаимодействия с естественными лигандами, имеются различия в регуляции экспрессии рецепторов как в отдельных тканях, так и в процессе развития организма. В последние годы было установлено, что мелатонин влияет на активность многих генов в ЦНС, прежде всего в супрахиазматическом ядре гипоталамуса (СХЯ), в pars tuberalis гипофиза и некоторых периферических тканях. Взаимодействие мелатонина с так называемыми «часовыми» генами (Per, Clock, Bmal, Cry и др.) определяет фотопериодический контроль циркадных и сезонных изменений физиологических функций организма. Прогресс в развитии методов молекулярной биологии (в частности, метод микрочипов ДНК) оказал существенное влияние на понимание механизма действия мелатонина. В одном из первых исследований, основанных на этом методе, было изучено влияния мелатонина на экспрессию генов в пигментном эпителии сетчатки и ретинальных нейронах. Было установлено, что в нейронах сетчатки мелатонин стимулирует экспрессию 6 и подавляет экспрессию 8 генов из 8000 изученных, тогда как в пигментном эпителии 15 генов стимулировались, а 2 подавлялись. В сердце мышей линии СВА анализ позволил идентифицировать 212 транскриптов (<1,4% от всех исследованных клонов) с существенно измененной экспрессий клонов. Среди них экспрессия 146 генов стимулировалась, а 66 генов угнеталась более чем в 2 раза. Среди этих генов были прежде всего гены, контролирующие клеточный цикл, адгезию и транспорт. Эти данные соответствуют сведениям о влиянии мелатонина на клеточную пролиферацию, апоптоз и адгезию. Примечательно, что мелатонин существенно влиял на экспрессию генов, относящихся к онкогенезу (e.g. Mybl1, Rasa1, Mllt3 and Enigma homolog 2) и обмену кальция.

Выяснено существенное влияние мелатонина на экспрессию некоторых митохондриальных генов, в частности, генов, кодирующих 16S рибосомальную РНК (mt-Rnr2), субъединицы I и III цитохрома с оксидазы (mt-Co1, mt-Co3) и NADH-дегидрогеназы 1 (mt-Nd1), которую он стимулировал, и субъединицу 6 ATФ синтазы, активность которой он угнетал. При изучении эффекта мелатонина в мозге мышей выявлено, что его введение модифицирует экспрессию лишь 38 из почти 17000 изученных генов (<0,3%). Среди них стимулировалась активность 5 генов и угнеталась – 33 генов. Обнаружен только один ген, на который мелатонин оказывал действие как в сердце, так и в мозге – это ген NADH дегидрогеназы 4 (mt-Nd4), кодируемый митохондриальным геномом. Сравнительный анализ действия мелатонина на генную экспрессию в сердце и мозге мыши соответствует наблюдениям о тканеспецифическом характере биологических эффектов мелатонина и свидетельствует о важной роли митохондриальных генов в действии мелатонина на ткани-мишени.