

АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ MT2A И MT3 В ПЕЧЕНИ И ПОЧКАХ КРЫС В ОТВЕТ НА ОТРАВЛЕНИЕ ХЛОРИДОМ КАДМИЯ

М.М. Зиятдинова, Т.Г. Якупова,
Я.В. Валова, Г.Ф. Мухаммадиева,
Д.О. Каримов, Л.Ш. Назарова,
Д.А. Смолянкин

ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда
и экологии человека»
450106, г. Уфа, Российская Федерация

Цель работы - изучить экспрессию генов металлотионеина в печени и почках крыс при остром отравлении кадмием. Моделирование отравления хлоридом кадмия проводили на белых беспородных крысах женского пола, разделенных на 4 группы в зависимости от дозы введенного токсиканта. В качестве материалов исследования использовали образцы РНК, выделенные из печени и почек крыс. Кратность экспрессии гена MT3 в почках повышалась при наименьшей дозе CdCl_2 , которая была использована в данном эксперименте (0,029 мг/кг), с увеличением дозировки уровень экспрессии снижался, но не ниже показателей контроля. Анализ экспрессии этого же гена в печени показал наличие тенденции к снижению содержания транскриптов при увеличении дозы. Кратность экспрессии гена MT2A при более высоких дозах CdCl_2 повышалась как в печени, так и в почках. В представленной работе были выявлены статистически значимые дозозависимые изменения кратности экспрессии генов металлотионеина через 24 часа после введения CdCl_2 . Обнаруженные нами различия в уровне транскрипционной активности генов металлотионеина требуют дальнейшего исследования, так как вероятно, существуют различия в уровне экспрессии генов на более ранних и более поздних сроках действия токсиканта.

Ключевые слова: кадмий, металлотионеины, экспрессия генов, окислительный стресс, дозозависимое изменение экспрессии.

Цит: М.М. Зиятдинова, Т.Г. Якупова, Я.В. Валова, Г.Ф. Мухаммадиева, Д.О. Каримов, Л.Ш. Назарова, Д.А. Смолянкин. Анализ экспрессии генов MT2A и MT3 в печени и почках крыс в ответ на отравление хлоридом кадмия. Токсикологический вестник. 2020; 6:38-43

Введение. Кадмий (Cd), как фактор загрязнения окружающей среды, является одним из наиболее токсичных тяжелых металлов для большинства филогенетических групп позвоночных и оказывает негативное влияние на многие физиологические и биохимические процессы в организме. Вследствие высокой способности Cd накапливаться в тканях, активировать процессы генерации активных форм кислорода (АФК), индуцировать процессы перекисного окисления липидов, блокировать сульфгидрильные и аминокислотные группы белков, в том числе и ферментов-анти-

оксидантов, многие типы клеток обладают высокой чувствительностью к ионам кадмия даже в низких концентрациях [1]. У млекопитающих основными местами накопления кадмия являются почки, печень, легкие, кости, мозг и органы репродуктивной системы [2].

Точный механизм, посредством которого Cd накапливается в клетках, остается неясным, однако, считается, что важную роль в процессе клеточного поглощения Cd играют нарушение регуляции гомеостаза переходных металлов с использованием систем клеточной транспортировки.

Зиятдинова Мунира Мунировна (Ziatdinova Munira Munirovna), младший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», munira.munirovna@yandex.ru

Якупова Татьяна Георгиевна (Yakupova Tatyana Georgievna), младший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», tanya.kutlina92@mail.ru

Валова Яна Валерьевна (Valova Yana Valer'evna), младший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», q.juk@yandex.ru

Мухаммадиева Гузель Фанисовна (Mukhammadieva Guzel Fanisovna), кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», ufniimt@mail.ru

Каримов Денис Олегович (Karimov Denis Olegovich), кандидат медицинских наук, заведующий отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», karimovdo@gmail.com

Назарова Лилия Шамильевна (Nazarova Liliya Shamilevna), кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», lilinaz19@mail.ru

Смолянкин Денис Анатольевич (Smolyankin Denis Anatol'evich), младший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», smolyankin.denis@yandex.ru

ки жизненно-важных элементов [3]. В силу того, что ионы кадмия проявляют высокое сродство к сульфгидрильным группам их потенциальными мишенями могут являться белки «цинкового пальца». Они представляют собой семейство белков, где цинк образует комплекс через четыре инвариантных остатка цистеина и / или гистидина, образуя домен цинкового пальца, который в основном участвует в связывании ДНК и в межбелковых взаимодействиях [4]. Было выявлено, что взаимодействие ионов токсичных металлов с цинк-связывающими белковыми доменами может привести к вытеснению цинка (Zn) ионами Cd, образованию смешанных комплексов, неполной координации ионов Cd, а также окислению остатков цистеина в металлсвязывающем домене [5].

Поглощенный Cd связывается с металлотионеином (MT) - богатым цистеином белком, образующим комплекс Cd-MT в печени. Образовавшийся комплекс медленно выделяется из печени в кровотоки и достигает почек; из-за небольшого размера MT, комплекс легко фильтруется через клубочки и реабсорбируется эпителиальными клетками проксимального отдела канальцев посредством эндоцитоза. MT разлагается в эндосомах, и высвобождающийся свободный кадмий в цитозоле генерирует АФК [7]. Известно, что модификации ДНК происходят из-за окислительного повреждения, вызванного кадмием [8].

В работе ряда авторов было показано, что при воздействии CdCl_2 в дозе от 15 до 30 мг/кг он влияет на пролиферацию и дифференцировку клеток, прогрессирование клеточного цикла, синтез ДНК и апоптоз. Кроме того, было обнаружено, что важным геномным эффектом кадмия является ингибирование репарации ДНК, приводящее к нестабильности генома, активации протоонкогенов, изменению метилирования ДНК, дисрегуляции экспрессии генов и, как следствие,

к окислительному стрессу и канцерогенезу [9, 10, 11].

Целью данного исследования явилось изучение экспрессии генов металлотионеина в печени и почках крыс при остром отравлении хлоридом кадмия.

Материалы и методы исследования. Всего в опытах использовано 35 белых беспородных крыс (30 голов в экспериментальной группе и 5 - в контрольной) массой 210–280 г. Условия содержания и кормления были одинаковы для всех групп животных. При уходе за животными, питании и проведении экспериментов руководствовались базисными нормативными документами: Рекомендациями комитета по экспериментальной работе с использованием животных при Минздраве России, рекомендациями ВОЗ, рекомендациями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей. Острое отравление кадмием моделировали путем однократного перорального введения крысам водного раствора CdCl_2 (дихлорид кадмия) в дозе 0,029 мг/кг, 0,29 мг/кг и 2,9 мг/кг массы тела. Животным контрольной группы перорально вводили воду. Кусочки печени и почек сразу после декапитации и вскрытия замораживали жидким азотом и заливали ExtractRNA (ЗАО Евроген). Для определения функционального состояния печени и почек использовались следующие методы: экстракция тотальной РНК тризолом, обратная транскрипция и анализ экспрессии генов проводили методом ПЦР-амплификации в режиме реального времени на приборе RotorGene (QIAGEN) с использованием олигонуклеотидных специфичных праймеров фирмы «Евроген», содержащих интеркалирующий краситель SYBRGreen. Нормирование уровня экспрессии проводили по гену GAPDH. Сравнительный анализ количественных данных проводили с помощью критерия (t) Стьюдента и однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Анализ представленности транскриптов гена MT2A в почках при пероральном введении CdCl_2 показал следующие результаты. При введении минимальной дозы CdCl_2 (0,029 мг/кг) кратность экспрессии снижается ($-0,54 \pm 0,66$; $-1,81 \pm 0,41$; $F=0,68$; $p=0,74$), однако, в интервале доз от 0,029 мг/кг до 2,9 мг/кг экспрессия плавно повышается ($-1,81 \pm 0,41$; $-1,06 \pm 0,87$; $-0,45 \pm 0,88$; $p=0,883$).

Анализ кратности экспрессии того же гена в печени показал несколько иную картину в виде скачкообразного сни-

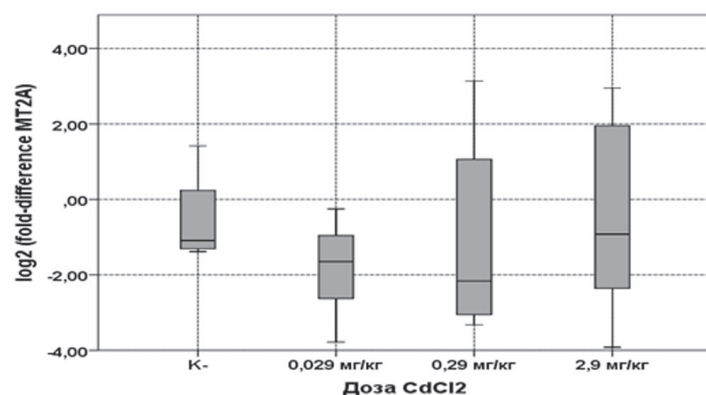


Рис. 1. Кратность экспрессии гена MT2A в почках при пероральном введении раствора CdCl_2 через 24 часа

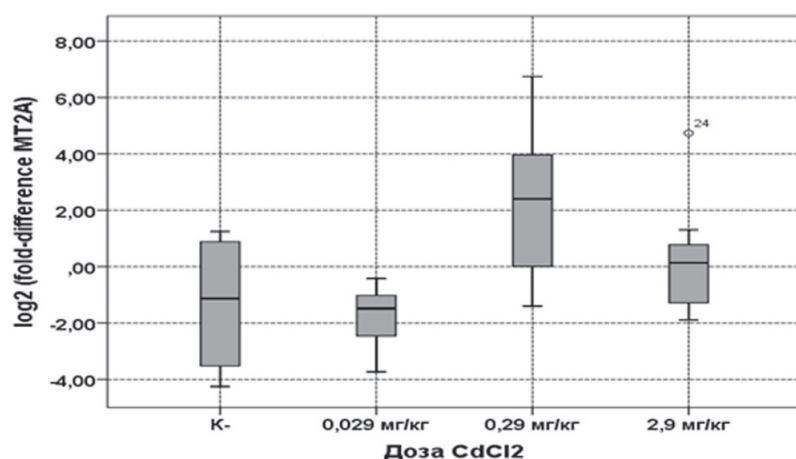


Рис. 2. Кратность экспрессии гена MT2A в печени при пероральном введении раствора CdCl₂ через 24 часа

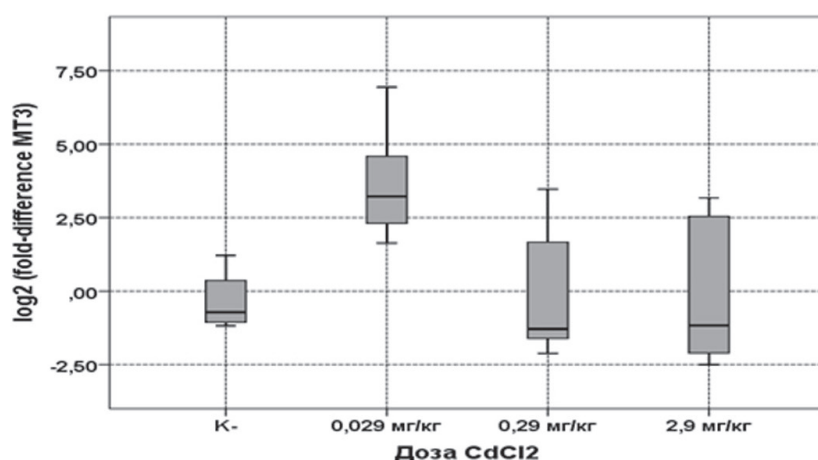


Рис. 3. Кратность экспрессии гена MT3 в почках при пероральном введении раствора CdCl₂ через 24 часа

жения и повышения уровня экспрессии. При дозе 0,029 мг/кг она была ниже значения контроля ($-1,32 \pm 1,32$; $-1,76 \pm 0,38$; $F=5,22$; $p=0,987$). Затем при дозе 0,29 мг/кг уровень экспрессии резко возрастает, достигая своего максимального значения ($-1,76 \pm 0,38$; $2,26 \pm 0,97$; $p=0,005$). При увеличении дозировки от 0,29 мг/кг до 2,9 мг/кг вновь происходит уменьшение кратности экспрессии ($2,26 \pm 0,97$; $0,26 \pm 0,74$; $p=0,276$), однако ее уровень остается выше показателей контроля ($p=0,636$).

Анализ представленности транскриптов гена MT3 в почках показал следующие результаты. При воздействии CdCl₂ в дозе 0,029 мг/кг уровень экспрессии был гораздо выше значения контроля ($-0,35 \pm 0,54$; $3,60 \pm 0,62$; $F=6,66$; $p=0,019$). Однако на промежутке доз от 0,029 мг/кг до 0,29 мг/кг происходит спад ($3,60 \pm 0,62$; $-0,14 \pm 0,75$; $p=0,006$) с последующим повышением представленности транскриптов при достижении дозы 2,9 мг/кг ($-0,14 \pm 0,75$; $-0,1 \pm 0,86$; $p=1,000$).

При анализе изменения экспрессии гена MT3 в печени было отмечено, что с увеличением дозы CdCl₂ происходит снижение содержания соответствующих транскриптов ($3,64 \pm 0,62$; $-7,07 \pm 0,46$; $-12,88 \pm 1,34$; $-14,48 \pm 0,91$; $F=17,59$; $p=0,001$).

Согласно данным литературы, кадмий вызывает истощение глутатионовой и белково-связанной сульфгидрильных групп, что приводит к ускоренному образованию АФК, таких как супероксидный ион, гидроксильные радикалы и пероксид водорода, которые в свою очередь вызывают повреждение мембранного белка и нарушение работы антиоксидантной системы клеточных органелл (необходимо вставить ссылки). Воздействие кадмия приводит также к повреждению ДНК, и соответственно может оказывать влияние на экспрессию генов и апоптоз. Если клетки не восстанавливаются после воздействия Cd-индуцированных АФК, они подвергаются различным видам деструкции. Микромолекулярные концентрации кадмия приводят к пролиферации или замедленному апоптозу, промежуточные концентрации Cd (10 мкМ) вызывают различные типы апоптотической гибели клеток, а концентрации более > 50 мкМ Cd приводят к некрозу [3, 12].

Повреждение ДНК, вызванное Cd-индуцированными АФК, нелегко исправить, так как кадмий вмешивается во все системы репарации ДНК. Многие белки, участвующие в системах репарации ДНК, содержат Zn-связывающие белки, которые могут непосредственно разрушаться кадмием [3]. Разрушение структур «цинкового пальца» может привести к вмешательству во множественные клеточные процессы, вовлеченные в экспрессию генов, регуляцию роста и поддержание целостности генома [5].

Изучая кратность экспрессии гена MT2A, мы наблюдали снижение ее уровня относительно контроля при малых дозах CdCl₂ как в почках ($p=0,573$), так и в печени ($p=0,006$). Однако было отмечено, что с последующим повышением дозы CdCl₂ увеличивалась и кратность экспрессии MT2A, что, может быть, связано с началом работы антиоксидантной системы в ответ на окислительный стресс, либо с нарушением нормального функционирования клетки [6].

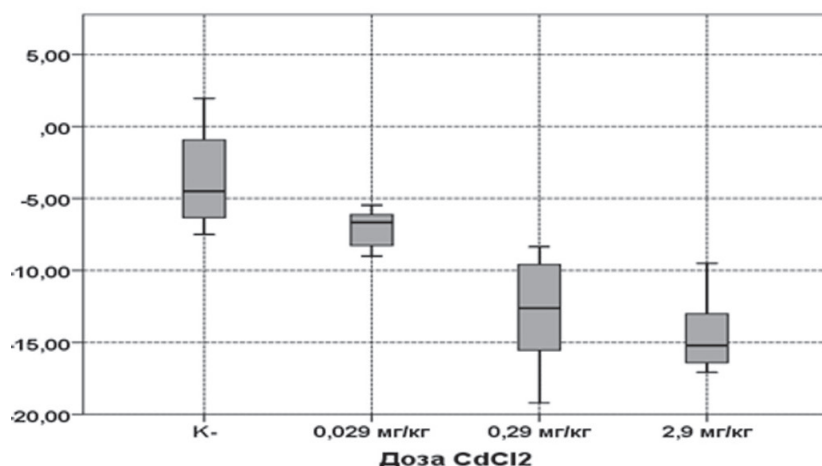


Рис. 4. Кратность экспрессии гена MT3 в печени при пероральном введении раствора CdCl₂ через 24 часа

Кадмий обладает способностью изменять активность биологических молекул, связываясь с азот-, кислород- или серосодержащими группами, что в конечном итоге приводит к нарушению нормальной работы клеток [13]. Дисфункция MT2A может быть связана с блокировкой высвобождения цинка и снижением его внутриклеточной концентрации, что приводит к повышенному риску окислительного повреждения [14].

При анализе кратности экспрессии гена MT3 в почках было установлено резкое повышение уровня экспрессии при дозе 0,029 мг/кг CdCl₂ и небольшие повышения при более высоких дозах ($p=0,002$). Вероятно, при дозе 0,029 мг/кг CdCl₂ повреждения клеточных структур не достигают критического уровня и еще поддаются репарации, однако с увеличением дозы это стано-

вится невозможным, и в клетке запускается процесс апоптоза.

Анализ гена MT3 в печени позволил установить неуклонное снижение содержания транскриптов с повышением дозы CdCl₂ ($p=0,001$).

Печень, в связи с существенной ролью в детоксикации кадмия особенно уязвима для повреждений, вызванных этим ксенобиотиком. Последние эпидемиологические и экспериментальные данные показывают, что даже низкое (1-5 мг Cd/кг) воздействие кадмия создает риск повреждения печени [15, 16]. Клеточные и внутриклеточные мембраны были признаны мишенями для повреждающего действия данного тяжелого металла,

а перекисное окисление липидов рассматривается, как важный механизм его гепатотоксичности. Окислительное повреждение клеточных макромолекул способно привести к серьезному повреждению гепатоцитов, а в последующем к морфологическим и функциональным изменениям в печени, что может иметь пагубные последствия для организма [17].

Заключение. В представленной работе были выявлены статистически значимые дозозависимые изменения кратности экспрессии генов металлотионеина через 24 часа после введения CdCl₂. Обнаруженные нами различия в уровне транскрипционной активности генов металлотионеина требуют дальнейшего исследования, так как, вероятно, существуют различия в уровне экспрессии генов на более ранних и более поздних сроках действия токсиканта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сухаренко Е.В., Максимов В.И. Возрастные изменения экспрессии глиального фибриллярного кислого белка в мозге крыс при хроническом воздействии кадмия. Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. 2015; 2(30): 85-93.
2. Polykretis P., Cencetti F., Donati C., Luchinat E., Banci L. Cadmium effects on superoxide dismutase 1 in human cells revealed by NMR. Redox Biol. 2019; 21:101102. doi: 10.1016/j.redox.2019.101102.
3. Nair A.R., Degheselle O., Smeets K., Van Kerkhove E., Cuypers A. Cadmium-Induced Pathologies: Where is the oxidative balance lost (or not)? International journal of molecular sciences. 2013 Mar; 14(3): 6116-6143. doi: 10.3390/ijms14036116.
4. Hartwig A., Asmuss M., Ehleben I., Herzer U., Kostelac D., Pelzer A. et al. Interference by Toxic Metal Ions with DNA Repair Processes and Cell Cycle Control: Molecular Mechanisms. Environmental Health Perspectives. 2002;110 Suppl 5:797-9. doi: 10.1289/ehp.02110s5797.
5. Hartwig A. Zinc finger proteins as potential targets for toxic metal ions: differential effects on structure and function. Antioxid Redox Signal. 2001; 3(4):625-34. doi: 10.1089/15230860152542970.
6. Xue-Bin Ling et al. Mammalian Metallothionein-2A and Oxidative Stress. Int J Mol Sci. 2016 Sep; 17(9): 1483. doi: 10.3390/ijms17091483.
7. Ravindran G., Chakraborty D., Sarkar A. Cell specific stress responses of cadmium-induced cytotoxicity. Animal cells and systems. 2017; 21(1): 23-30. doi: 10.1080/19768354.2016.1267041.
8. Yang H., Shu Y. Cadmium Transporters in the Kidney and Cadmium-Induced Nephrotoxicity. International journal of molecular sciences. 2015 Jan; 16(1): 1484-1494. doi: 10.3390/ijms16011484.
9. Кривошеев А.Б., Потеряева Е.Л., Кривошеев Б.Н., Куприянова Л.Я., Смирнова Е.Л. Токсическое действие кадмия на организм человека. Медицина труда и промышленная экология. 2012; 6: 35-42.
10. Andjelkovic M., Buha Djordjevic A., Antonijevic E. et al. Toxic effect of acute cadmium and lead exposure in rat blood, liver and kidney. Int J Environ Res Public Health. 2019 Jan; 16(2): 274. doi: 10.3390/ijerph16020274.
11. Valerio Branca J.J., Morucci G., Alessandra Pacini A. Cadmium-induced neurotoxicity: still much ado. Neural Regen Res. 2018; 13(11): 1879-1882. doi: 10.4103/1673-5374.239434.
12. El-Tarras Ael-S., Attia H.F., Soliman M.M., El Awady M.A., Amin A.A. Neuroprotective effect of grape seed extract against cadmium toxicity in male albino rats. Int J Immunopathol Pharmacol. 2016; 29(3): 398-407. doi: 10.1177/0394632016651447.
13. Wang H., Liu Z., Zhang W., Yuan Z., Yuan H., Liu X. et al. Cadmium-induced apoptosis of Siberian tiger fibroblasts via disrupted intracellular homeostasis. Biol Res. 2016; 49(1):42. doi:10.1186/s40659-016-0103-6.
14. Liu D., Wang M., Tian T., Wang X.J., Kang H.F., Jin T.B. et al. Genetic polymorphisms (rs10636 and rs28366003) in metallothionein 2A increase breast cancer risk in Chinese Han population. Aging. 2017; 9(2): 547-555. doi: 10.18632/aging.101177.
15. Mezynska, M., Brzowska, M.M. Environmental exposure to cadmium—a risk for health of the general population in industrialized countries and preventive strategies. Environ Sci Pollut Res 25, 3211-3232 (2018). doi.org/10.1007/s11356-017-0827-z.
16. Magdalena Mezyrska, Matgorzata M. Brzowska, Joanna Rogalska and Barbara Piłat-Marcinkiewicz. Extract from Aronia melanocarpa L. Berries Prevents Cadmium-Induced Oxidative Stress in the Liver: A Study in A Rat Model of Low-Level and Moderate Lifetime Human Exposure to this Toxic Metal. Nutrients. 2019 Jan; 11(1): 21. doi: 10.3390/nu11010021.
17. Mezyrska M., Brzowska M.M., Rogalska J., Galicka A. Extract from Aronia melanocarpa L. Berries Protects Against Cadmium-induced Lipid Peroxidation and Oxidative Damage to Proteins and DNA in the Liver: A Study using a Rat Model of Environmental Human Exposure to this Xenobiotic. Nutrients. 2019 Apr; 11(4): 758. doi: 10.3390/nu11040758.

REFERENCES:

1. Sukharensko E.V., Maximov V.I. Age changes in expression of glial fibrillar acid protein in rat brains under chronic exposure to cadmium. Journal of the Ulyanovsk State Agricultural Academy. 2015; 2(30): 85-93 (in Russian).
2. Polykretis P., Cencetti F., Donati C., Luchinat E., Banci L. Cadmium effects on superoxide dismutase 1 in human cells revealed by NMR. Redox Biol. 2019; 21:101102. doi: 10.1016/j.redox.2019.101102.
3. Nair A.R., Degheselle O., Smeets K., Van Kerkhove E., Cuypers A. Cadmium-Induced Pathologies: Where is the oxidative balance lost (or not)? International journal of molecular sciences. 2013 Mar; 14(3): 6116-6143. doi: 10.3390/ijms14036116.
4. Hartwig A., Asmuss M., Ehleben I., Herzer U., Kostelac D., Pelzer A., Schwerdtle T., and Bürkle A. Interference by Toxic Metal Ions with DNA Repair Processes and Cell Cycle Control: Molecular Mechanisms. Environmental Health Perspectives. 2002;110 Suppl 5:797-9. doi: 10.1289/ehp.02110s5797.
5. Hartwig A. Zinc finger proteins as potential targets for toxic metal ions: differential effects on structure and function. Antioxid Redox Signal. 2001; 3(4):625-34. doi: 10.1089/15230860152542970.
6. Xue-Bin Ling et al. Mammalian Metallothionein-2A and Oxidative Stress. Int J Mol Sci. 2016 Sep; 17(9): 1483. doi: 10.3390/ijms17091483.
7. Ravindran G., Chakrabarty D., Sarkar A. Cell specific stress responses of cadmium-induced cytotoxicity. Animal cells and systems. 2017; 21(1): 23-30. doi: 10.1080/19768354.2016.1267041.
8. Yang H., Shu Y. Cadmium Transporters in the Kidney and Cadmium-Induced Nephrotoxicity. International journal of molecular sciences. 2015 Jan; 16(1): 1484-1494. doi: 10.3390/ijms16011484.
9. Krivosheev A.B., Lost E.L., Krivosheev B.N., Kupriyanova L.J., Smirnova E.L. Toxic effects of cadmium on the human body. Occupational health and industrial ecology. 2012; 6: 35-42 (in Russian).
10. Andjelkovic M., Buha Djordjevic A., Antonijevic E. et al. Toxic effect of acute cadmium and lead exposure in rat blood, liver and kidney. Int J Environ Res Public Health. 2019 Jan; 16(2): 274. doi: 10.3390/ijerph16020274.
11. Valerio Branca J.J., Morucci G., Alessandra Pacini A. Cadmium-induced neurotoxicity: still much ado. Neural Regen Res. 2018; 13(11): 1879-1882. doi: 10.4103/1673-5374.239434.
12. El-Tarras Ael-S., Attia H.F., Soliman M.M., El Awady M.A., Amin A.A. Neuroprotective effect of grape seed extract against cadmium toxicity in male albino rats. Int J Immunopathol Pharmacol. 2016; 29(3): 398-407. doi: 10.1177/0394632016651447.
13. Wang H., Liu Z., Zhang W., Yuan Z., Yuan H., Liu X., Yang C., Guan W. Cadmium-induced apoptosis of Siberian tiger fibroblasts via disrupted intracellular homeostasis. Biol Res. 2016; 49(1):42. doi:10.1186/s40659-016-0103-6.
14. Liu D., Wang M., Tian T., Wang X.J., Kang H.F., Jin T.B., Zhang S.Q., Guan H.T., Yang P.T., Liu K., Liu X.H., Xu P., Zheng Y., Dai Z.J. Genetic polymorphisms (rs10636 and rs28366003) in metallothionein 2A increase breast cancer risk in Chinese Han population. Aging. 2017; 9(2): 547-555. doi: 10.18632/aging.101177.
15. Mezynska, M., Brzóska, M.M. Environmental exposure to cadmium—a risk for health of the general population in industrialized countries and preventive strategies. Environ Sci Pollut Res 25, 3211-3232 (2018). doi.org/10.1007/s11356-017-0827-z.
16. Magdalena Meżyńska, Małgorzata M. Brzóska, Joanna Rogalska and Barbara Piłat-Marcinkiewicz. Extract from Aronia melanocarpa L. Berries Prevents Cadmium-Induced Oxidative Stress in the Liver: A Study in A Rat Model of Low-Level and Moderate Lifetime Human Exposure to this Toxic Metal. Nutrients. 2019 Jan; 11(1): 21. doi: 10.3390/nu11010021.
17. Meżyńska M., Brzóska M.M., Rogalska J., Galicka A. Extract from Aronia melanocarpa L. Berries Protects Against Cadmium-induced Lipid Peroxidation and Oxidative Damage to Proteins and DNA in the Liver: A Study using a Rat Model of Environmental Human Exposure to this Xenobiotic. Nutrients. 2019 Apr; 11(4): 758. doi: 10.3390/nu11040758

M.M. Ziatdinova, T.G. Yakupova, Ya.V. Valova, G.F. Mukhammadiyeva, D.O. Karimov, L.Sh. Nazarova, D.A. Smolyankin

ANALYSIS OF MT2A AND MT3 GENE EXPRESSION IN RAT'S LIVER AND KIDNEY IN RESPONSE TO CADMIUM CHLORIDE POISONING

Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, 450106, Ufa, Russian Federation

The aim of this study was to investigate the expression of metallothionein genes in the liver and kidneys of rats with acute cadmium poisoning.

Simulation of poisoning with cadmium chloride was carried out on white outbred female rats, divided into 4 groups depending on the dose of the injected toxicant. RNA samples isolated from rat liver and kidneys were used as research materials.

The multiplicity of expression of the MT3 gene in the kidneys increased at the lowest dose of CdCl₂, which was used in this experiment (0.029 mg / kg); with increasing dosage, the expression level decreased, but not lower than the control values. Analysis of the expression of the same gene in the liver showed a tendency towards a decrease in the content of transcripts with increasing dose. The frequency of expression of the MT2A gene at higher doses of CdCl₂ increased both in the liver and in the kidneys.

In the present work, statistically significant dose-dependent changes in the expression multiplicity of metallothionein genes were detected 24 hours after CdCl₂ administration. The revealed differences in the level of transcriptional activity of metallothionein genes require further investigation, since there are probably differences in the level of gene expression at earlier and later periods of toxicant action.

Keywords: cadmium, metallothioneins, gene expression, oxidative stress, dose-dependent change in expression.

Quote: M.M. Ziatdinova, T.G. Yakupova, Ya.V. Valova, G.F. Mukhammadiyeva, D.O. Karimov, L.Sh. Nazarova, D.A. Smolyankin. Analysis of MT2A and MT3 gene expression in rat's liver and kidney in response to cadmium chloride poisoning. Toxicological Review. 2020; 6:38-43

Переработанный материал поступил в редакцию 09.11.2020 г.

