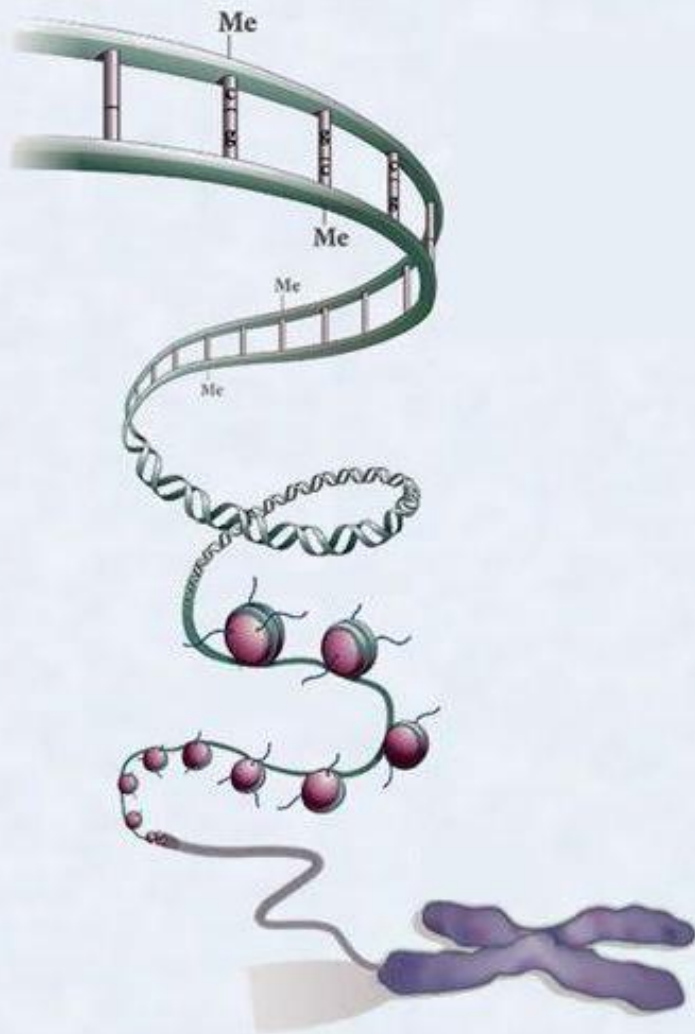


ЕПІГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ регуляції біологічних процесів



НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
«Чернігівський колегіум» імені Т.Г. Шевченка

Третяк О.П., Мехед О.Б., Ячна М.Г.

ЕПІГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РЕГУЛЯЦІЇ
БІОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ

Конспект лекцій
для здобувачів освіти за спеціальністю
229 Громадське здоров'я
закладів вищої освіти

Чернігів
2025

УДК 575(075.8)

Рецензенти:

Дейкун М.П. – к. мед. н., проф., професор кафедри біології Національного університету «Чернігівський колегіум» імені Т. Г. Шевченка, м. Чернігів, Україна

Пикалюк В.С. – д. м. н., проф., професор кафедри анатомії Волинського національного університету імені Лесі Українки, м. Луцьк, Україна

Костенко С.О. – д. б. н., проф., професор кафедри генетики, розведення і біотехнології тварин Національного університету біоресурсів і природокористування України, м. Київ, Україна

Третяк О.П., Мехед О.Б., Ячна М.Г.

Т 66 Епігенетичні механізми регуляції біологічних процесів : конспект лекцій для здобувачів освіти за спеціальністю 229 Громадське здоров'я закладів вищої освіти. Чернігів : НУЧК імені Т. Г. Шевченка, 2025. 212 с.

Видання містить систематизовану інформацію про фундаментальні основи епігенетики, включно з ключовими концепціями, механізмами регуляції та їх значенням у контексті різноманітних біологічних процесів і патологій. Ілюстративний матеріал (120 рисунків та 16 таблиць) в посібнику підібрано таким чином, щоб полегшити сприйняття складної теоретичної інформації та продемонструвати її практичне застосування. Навчальний посібник орієнтований на здобувачів освіти за спеціальністю «Громадське здоров'я» та водночас може бути корисним для ширшого кола науковців і практиків, які цікавляться епігенетикою та її застосуванням у різних галузях біології та медицини.

Рекомендовано на засіданні вченої ради
Національного університету
«Чернігівський колегіум» імені Т.Г. Шевченка
(протокол № 8 від 28.02.2025)

© Третяк О.П., Мехед О.Б., Ячна М.Г., 2025

ЗМІСТ

1. ВСТУП В ЕПІГЕНЕТИКУ 8

1.1. Визначення та основні концепції в епігенетиці 9

Основні терміни та поняття епігенетики 9

Основні концепції епігенетики 10

Шляхи передачі генетичної інформації у клітині 11

Зміна та успадкування клітинного фенотипу 15

1.2 Історія розвитку епігенетичних досліджень 17

Нобелівські премії за відкриття в області епігенетичних механізмів 23

Гарячі точки епігенетики 23

Основи передачі інформації у клітині 23

Епігенетичні механізми 25

1.3. Роль епігенетики в забезпеченні громадського здоров'я 26

2. ГЕНЕТИЧНІ ТА ЕПІГЕНЕТИЧНІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ 29

2.1 Геном та епігеном: відмінності та спільні риси 29

Геном: Основи генетичної інформації 29

Епігеном: Засіб регуляції генетичної експресії 30

Взаємодія геному та епігеному: Відкриття перетинів 30

2.2. Епігенетичні механізми 33

2.2.1 ДНК метилювання та його роль у регуляції генної експресії 36

Патерни метилювання 36

Метилтрансферази, їх функції та взаємозв'язок із здоров'ям та захворюваннями 37

Деметилювання ДНК 40

2.2.2 Гістонові модифікації та їх вплив на хроматинову структуру 40

Білки гістони	40
Нуклеосоми	42
Модифікації гістонових хвостів	48
Ацетилювання гістонів	50
Метилювання гістонів	52
Фосфорилування серіну та треоніну	55
Readers (білки, які здатні розпізнати відповідні модифікації)	56
Гістоновий код	58

2.2.3 Некодуючі регуляторні РНК (ncRNA) 63

МікроРНК (miRNAs)	63
Малі інтерферуючі РНК (siRNAs)	65
Довгі некодуючі РНК (lncRNAs)	66
піРНК (piRNAs, або piwi-interacting RNAs)	68

4

3. ЕПІГЕНЕТИКА ТА ЕКОЛОГІЯ 72

3.1 Вплив забруднення довкілля на епігенетичні механізми 72

Типи забруднень та їхні наслідки	73
Важкі метали, як забруднювачі	73
Свинець (Pb)	74
Арсен (As)	75
Кадмій (Cd)	76
Метилртуть (MeHg)	76
Хімічні речовини, що порушують роботу ендокринної системи (EDC)	77
Пестициди	80
Забруднення повітря	80
Ліки за рецептом	84

Речовини, що викликають залежність 85

Алкоголь	85
Кокаїн	88
Канабіноїди	90
Опіоїди	92
Нікотин	94

3.2 Адаптація популяцій і епігенетичний ландшафт 96

3.2.1 Механізми епігенетичної адаптації 99

Вплив зміни температури на епігенетичні механізми і експресію генів	100
---	-----

Вплив забруднення на епігенетичні механізми та експресію генів	101	Епігенетичні модифікації та їхній внесок в еволюцію	107
Вплив харчових обмежень на епігенетичні механізми та експресію генів	101	Механізми епігенетичної адаптації	107
3.2.2 Епігенетичні зміни та фенотипова пластичність	103	Еволюційні переваги епігенетичної пластичності	108
3.2.3 Трансгенераційні ефекти епігенетичних змін	104	Швидка адаптація без генетичних мутацій	108
Епігенетика та еволюція	107	Епігенетична пластичність та стійкість популяцій	108
		3.3 Роль епігенетики в екологічних кризах	109

4. ЕПІГЕНЕТИКА ТА ГРОМАДСЬКЕ ЗДОРОВ'Я 111

5

4.1 Вплив епігенетичних механізмів на хронічні захворювання	112	Вплив зовнішніх факторів на епігенетичні механізми старіння	143
Онкологічні захворювання	114	Стратегії уповільнення епігенетичних змін, пов'язаних зі старінням	144
Аутоімунні захворювання	118	Перспективні підходи до модифікації епігенетичних міток для продовження здорового життя	145
4.2 Епігенетика та спадковість: роль способу життя матері та успадкування епігенетичних змін	126	Можливості епігенетичної терапії для боротьби зі старінням та віковими захворюваннями	146
4.3 Трансгенераційне успадкування епігенетичних змін	132	4.4. Епігенетичні механізми, що забезпечують вплив елементів способу життя і середовища на здоров'я	148
4.4 Епігенетичні механізми старіння	139	Вплив елементів способу життя на епігенетичні зміни і здоров'я	148
Визначення старіння з епігенетичної точки зору	139		
Епігенетичний годинник	141		

5. ЕПІГЕНЕТИКА ТА ПРОГРАМИ ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я 167

5.1 Вплив громадських інтервенцій на епігенетичну пам'ять 167

Програми з покращення
харчування 167

Заходи щодо зниження рівня
забруднення повітря 167

Кампанії з підвищення фізичної
активності 169

Соціальні ініціативи 169

6 5.2 Епігенетичні аспекти профілактики та лікування захворювань 170

Епігенетичні механізми у
розвитку захворювань 170

Перспективи профілактики та
лікування 172

5.3 Роль епігенетики у стратегіях громадського здоров'я 172

Епігенетичний моніторинг та
скринінг 172

Персоналізовані інтервенції 173

Поліпшення якості
середовища 173

Підвищення ефективності
громадських програм
здоров'я 173

6. НОВІТНІ ДОСЛІДЖЕННЯ В ЕПІГЕНЕТИЦІ 175

6.1 Епігенетика та персоналізована медицина 175

Епігенетичні дослідження і
розвиток персоналізованої
медицини 175

1. Епігенетичні маркери та
діагностика 175

2. Прогнозування ризику
захворювань 175

Загальні превентивні заходи
для зниження епігенетичних
ризиків 181

3. Персоналізовані терапії 181

Загальні підходи щодо
персоналізованої терапії 183

4. Розуміння механізмів
захворювань 183

5. Індивідуалізація лікування 183

6. Епігенетичні дані та стратегії
профілактики 183

7. Трансгенераційна епігенетика	187	Виклики та перспективи	192
6.2 Клінічні аспекти епігенетичних досліджень	188	Використання епігенетичних даних у прогресі клінічних досліджень	193
Впровадження епігенетичних тестів у клінічну практику	188	Етапи використання епігенетичних даних у клінічних дослідженнях	193
Процес впровадження епігенетичних тестів	190	6.3. Етичні аспекти епігенетичних досліджень	194
Застосування епігенетичних тестів у клініці	190	Етичні виклики та проблеми, пов'язані з використанням епігенетичних даних	194
Переваги та виклики впровадження епігенетичних тестів	190	Захист конфіденційності та права пацієнтів у контексті епігенетичних досліджень	195
Розробка нових епігенетичних терапій для лікування захворювань	191	Соціальні та юридичні наслідки застосування епігенетичних технологій	196
Механізми дії епігенетичних терапій	191		
Приклади епігенетичних терапій	191		

ДОДАТКИ

1. Орієнтовний план програми громадського здоров'я з урахуванням епігенетичних аспектів 198
2. Орієнтовні теми для заключного проекту програми громадського здоров'я 200
3. Приклад виконаного проекту 201

ПОСИЛАННЯ НА ДЖЕРЕЛА ІЛЮСТРАЦІЙ 203

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ 208

ВСТУП

Посібник “Епігенетичні механізми регуляції біологічних процесів” є необхідним навчальним ресурсом для здобувачів освіти за спеціальністю 229 Громадське здоров'я в закладах вищої освіти. Цей матеріал спрямований на розуміння сучасних концепцій епігенетики, яка є невід'ємною частиною біологічних і медичних досліджень, що має великий вплив на розвиток персоналізованої медицини, лікування онкологічних захворювань та інших патологічних станів.

Епігенетика вивчає зміни експресії генів, які не супроводжуються змінами у самій послідовності ДНК, але відіграють ключову роль у регуляції біологічних процесів, включаючи розвиток, старіння, хвороби та адаптацію організму до умов середовища. Основними механізмами епігенетичної регуляції є метилювання ДНК, модифікації гістонів, ремоделювання хроматину та дія некодуючих РНК. Ці процеси дозволяють клітинам адаптувати свою генетичну активність до зовнішніх сигналів та середовищних змін без змін у генетичному коді.

8

Особливе місце епігенетика займає в сучасній медицині, оскільки епігенетичні зміни можуть бути причиною або наслідком різних захворювань, таких як рак, серцево-судинні хвороби, метаболічні розлади та неврологічні захворювання. Епігенетичні маркери дедалі частіше використовуються для діагностики, прогнозування та вибору терапії пацієнтів. Наприклад, сучасні методи діагностики дозволяють досліджувати циркулюючі пухлинні клітини (СТС) для виявлення епігенетичних змін, що можуть слугувати біомаркерами раку.

Посібник систематизує та пояснює ключові поняття епігенетичних механізмів та їх вплив на фізіологічні і патологічні процеси в організмі людини. Кожна тема підкріплена сучасними науковими даними та клінічними прикладами, що робить цей матеріал не лише теоретично значущим, але й практично корисним для здобувачів освіти в галузі громадського здоров'я. Завдяки міждисциплінарному підходу, що поєднує біологію, медицину та громадське здоров'я, даний посібник сприятиме розвитку у студентів навичок аналізу і критичного мислення, необхідних для їхньої майбутньої професійної діяльності.

Запропоновані матеріали допоможуть не лише зрозуміти основи епігенетики, але й усвідомити їхнє значення для персоналізованої медицини та профілактики захворювань.

Тема 1. ВСТУП В ЕПІГЕНЕТИКУ

- 1.1. Визначення та основні концепції в епігенетиці.
- 1.2. Історія розвитку епігенетики.
- 1.3. Роль епігенетики в забезпеченні громадського здоров'я.

1.1. Визначення та основні концепції в епігенетиці

Епігенетика – це галузь біології, яка вивчає зміни в генетичній активності організму (експресії генів та фенотипу), які не змінюють генетичний код (не впливають на послідовність ДНК). Історія розвитку епігенетики має важливе значення для сучасної науки.

Зміни в експресії генів – це важливий аспект регуляції біологічних процесів, який включає в себе різноманітні механізми, такі як метилювання ДНК, модифікації “хвостів” гістонів та некодуючі РНК.

Основні терміни та поняття епігенетики

Хроматин – це складна структура, яка являє собою комплекс ДНК, білків та інших молекул, який утворює структуру хромосом в ядрі клітини. Цей комплекс включає в себе ДНК, що містить гени, а також різноманітні білки, які забезпечують упакування, організацію та регуляцію доступу до генетичної інформації. Хроматин утворює основну упаковку генетичної інформації в клітині.

Хроматин може бути двох типів: щільно упакований, або гетерохроматин, та упакований нещільно, який називають еухроматином. ДНК гетеро-

хроматину не доступна для транскрипції, що характерно для багатьох некодуючих ділянок, або генів, експресія яких не потрібна у конкретному типі клітин у цей момент клітинного циклу. Тоді як еухроматин містить гени, які у цьому стані більш доступні для різноманітних білків і зазвичай транскрипційно активний. Гени у складі еухроматину можуть бути активовані для синтезу РНК та білків.

Щільність упакування хроматину значною мірою визначається модифікаціями самої молекули ДНК а також хвостів білків-гістонів.

Регуляція стану упакування хроматину відіграє важливу роль у контролі генної експресії та інших клітинних процесах.

Хромосоми в клітині – це комплекс ДНК і білків, які можуть бути гістоновою і негістоновою природи. Основні гістони H2A, H2B, H3 і H4 утворюють нуклеосому, на яку намотується молекула ДНК.

Коли гістони та ДНК взаємодіють, вони утворюють структуру, яка нагадує намотану нитку навколо маленьких білкових глобул (нуклеосом). Що дозволяє значно скоротити довжину ДНК та впорядкувати її в клітині. Ця компактна структура забезпечує можливість утримувати та передавати велику кількість генетичної інформації у кожній клітині. У той же час, хроматин дозволяє клітині надійно управляти експресією своїх генів.

Гістони – головні структурні білки хроматину. Це прості білки, які утворюють основну структурну складову хромосом та взаємодіють з ДНК в ядрі клітин. Їх функції включають упакування та організацію ДНК в компактні структури, які називаються нуклеосомами.

Гістони збагачені на позитивно заряджені амінокислотні залишки. Невпорядковані ділянки гістонів (хвос-

ти) виходять за межі нуклеосоми, можуть піддаватися модифікаціям, що може впливати на структуру хроматину та рівень генної активності.

Модифікації гістонів – хімічні зміни в структурі хвостів гістонів, амінокислотні залишки яких (лізин, аргінін, серин та треонін), модифікуються – додаються ацетильна, метильна групи, залишок фосфатної кислоти тощо.

Епігеном включає всі епігенетичні зміни, які відбуваються в організмі.

Експресія генів – процес реалізації генетичної інформації, під час якого інформація, яка закодована у послідовності ДНК, транскрибується (переписується) у послідовності РНК (синтез РНК), які транслуються (переводяться) у послідовності амінокислот білків (тільки мРНК).

10

Регуляторні регіони – це різні області ДНК, які містять важливі елементи для контролю генної експресії.

Диференціація клітин – процес, під час якого недиференційовані клітини розвиваються у спеціалізовані типи клітин з унікальними функціями.

Епігенетичні маркери – це хімічні модифікації на ДНК та хвостах гістонів, які сигналізують про рівень генної активності.

Епігенетичні зміни та хвороби – епігенетичні механізми впливають на розвиток різних захворювань, включаючи рак та інші патології.

Геномний імпринтинг – епігенетичний процес, у якому експресія певних генів здійснюється залежно від того, від якого з батьків надійшли алелі. Гени, що імпринтуються, не успадковуються за Менделем.

Основні концепції епігенетики

Основні концепції – це ключові ідеї чи принципи, які узагальнюють основні аспекти певної галузі знань чи науки. Вони слугують фундаментом для розуміння та дослідження проблематики науки. В контексті епігенетики основні концепції визначають ключові принципи та явища, які формують основу цієї галузі біологічної науки.

Основні концепції епігенетики включають:

- **Метилування ДНК.** Додавання метильної групи до цитозинів в геномі може впливати на активність генів (рис. 1.1).
- **Модифікації гістонів.** Хімічні зміни в хвостах гістонах, такі як ацетилювання, метилування, фосфорилювання, можуть впливати на структуру хроматину та регулювати доступ до генетичної інформації (рис. 1.1).
- **Некодуючі РНК (ncRNA).** Деякі класи некодуючих РНК (не кодують білки), виконують регуляторні функції в клітині. Наприклад, мікроРНК (microRNA), можуть регулювати генетичну експресію, взаємодіючи з мРНК (рис. 1.1).
- **Епігенетичні мітки.** Хімічні знаки на геномі, які вказують на статус генів. Завдяки цьому відбувається регуляція активності генів та визначається клітинний фенотип.
- **Взаємодії з ДНК-зв'язуючими білками.** Епігенетичні модифікації можуть призводити до змін у взаємодії гістонів та інших білків з ДНК.
- **Епігенетична пам'ять.** Зміни в епігенетичних маркерах можуть зберігатися під час клітинних поділів і передаватися від одного покоління до іншого, забезпечуючи епігенетичну пам'ять (рис. 1.1).

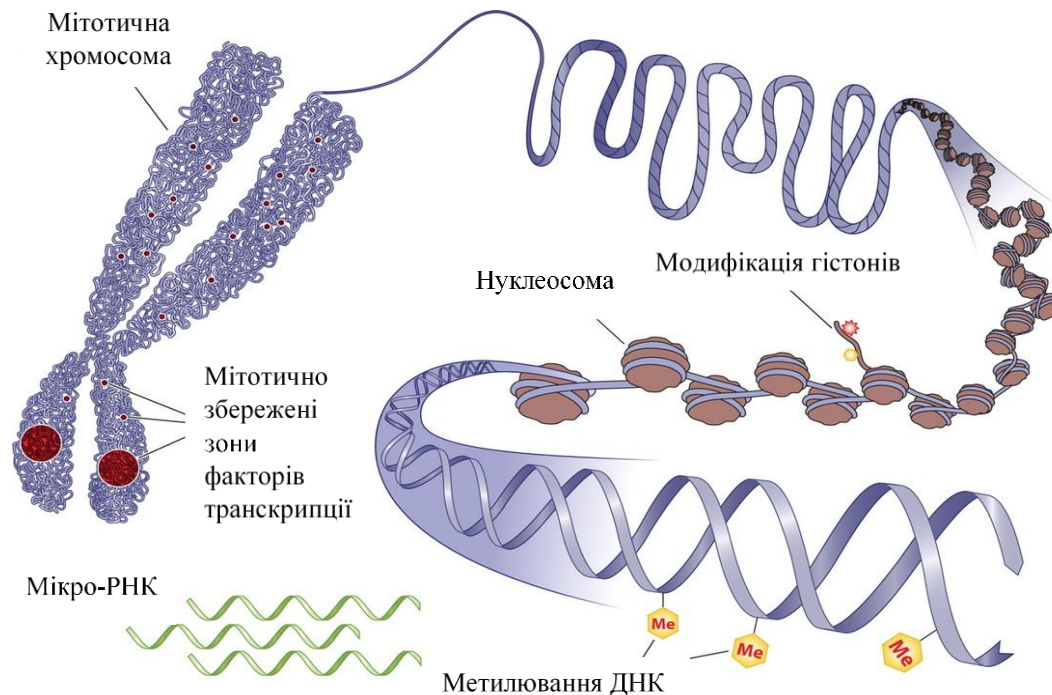


Рис. 1.1. Три основні механізми епігенетичної регуляції: метилювання ДНК, метилювання та ацетилювання гістонів та мікроРНК

11

- **Епігенетичні зміни під впливом зовнішніх факторів.** Довкілля та зовнішні фактори, такі як дієта, стрес, чинники оточення, можуть викликати епігенетичні зміни, які впливають на генетичну регуляцію.

Ці концепції вказують на складний характер епігенетичних процесів, які визначають генетичну регуляцію та фенотип клітин, і допомагають узагальнити та систематизувати знання в галузі епігенетики для подальших досліджень та застосувань. Зокрема, епігенетика важлива для розуміння розвитку, хвороб та взаємодії генетичних та середовищних чинників.

Шляхи передачі генетичної інформації у клітині

Після відкриття ДНК (1953) вчені стали краще розуміти механізми генетичного розвитку. В 1958 Френсіс Крік сформулював центральну догму молекулярної біології – загальне правило

передачі генетичної інформації в живих організмах, яке було уточнене у 1970 році для приведення у відповідність з накопиченими даними:

ДНК → РНК → білок.

Центральна догма молекулярної біології визначає основний порядок передачі генетичної інформації у клітині (рис. 1.2).

ДНК → РНК → Білок
генотип → фенотип
(згідно з класичною генетикою)

Рис. 1.2. Центральна догма молекулярної біології

Генотип – сукупність генів даного організму, які відповідають за зберігання, передачу і реалізацію спадкової інформації.

Фенотип – це зовнішній вигляд клітини / організму. Разом із факторами

зовнішнього та внутрішнього середовища генотип визначає фенотип.

Отже, загалом, центральна догма стверджує, що генетична інформація існує тільки у формі нуклеїнової кислоти і не може передаватися від амінокислотних послідовностей білка; передається з молекули ДНК на мРНК (транскрипція), а потім з мРНК до білків (трансляція), які визначають багато аспектів функціонування та розвитку клітини.

Склалося уявлення, що в основі всіх процесів розвитку організму лежить тільки ДНК та ніщо інше.

Усі клітини в організмі людини містять ідентичний набір ДНК, що виникає виключно з однієї клітини – зиготи, яка утворюється під час запліднення. Проте клітини в організмі мають різний фенотип внаслідок диференціації, тобто однаковий генотип дає різні клітинні фенотипи. Тому, що епігенетична інформація впливає на процеси реалізації генетичної інформації (рис. 1.3).

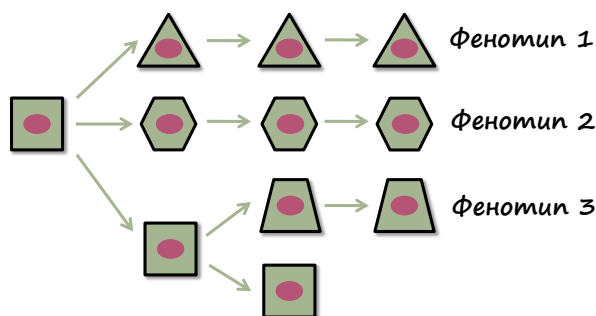


Рис. 1.3. Однаковий генотип дає різні клітинні фенотипи в процесі диференціації

При цьому клітинний фенотип може епігенетично успадковуватися.

Фактори навколишнього середовища можуть викликати епігенетичні зміни у фенотипі особин, так звану сезонну мінливість. Наприклад, забарвлення у *Araschnia levana* – весняної рябокрилки (рис. 1.4).

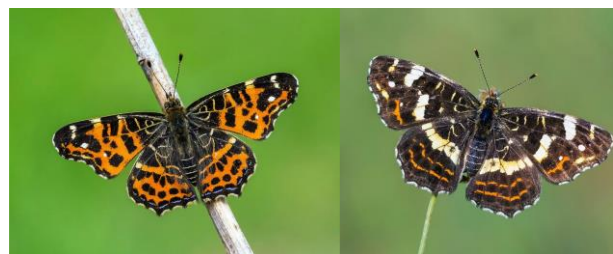


Рис. 1.4. Сезонна мінливість у весняної рябокрилки – *Araschnia levana*: весняне покоління (ліворуч), літнє покоління (праворуч)

Забарвлення зазначеного виду метеликів залежить від факторів навколишнього середовища та сезону, у який відбувається їх розвиток.

Певні генетичні механізми чи епігенетичні модифікації можуть бути активовані або пригнічені в залежності від певних екологічних чинників або сезону, що призводить до різної експресії генів, відповідальних за забарвлення. Таким чином, можуть спостерігатися відмінності у забарвленні *Araschnia levana* через епігенетичні зміни, викликані умовами навколишнього середовища.

Визначення статі у морського черв'яка *Bonellia viridis* є складним процесом, який залежить від умов середовища, що оточує личинку, при цьому велику роль відіграють епігенетичні та гормональні механізми. Визначення статі у *Bonellia viridis* пов'язане із змінами в експресії генів за впливу гормонів на личинку (рис. 1.5).

На стадії вільного плавання личинки, які вільно плавають, стають самками тому, що не відбувається контакт з гормонами, виділеними дорослою самкою.

Якщо личинка прикріплюється до самки, вона піддається маскулінізуючій дії гормонів, які виділяє самка. Це призводить до змін у генетичних і епігенетичних програмах розвитку личинки, що спричиняє трансформацію у самця.

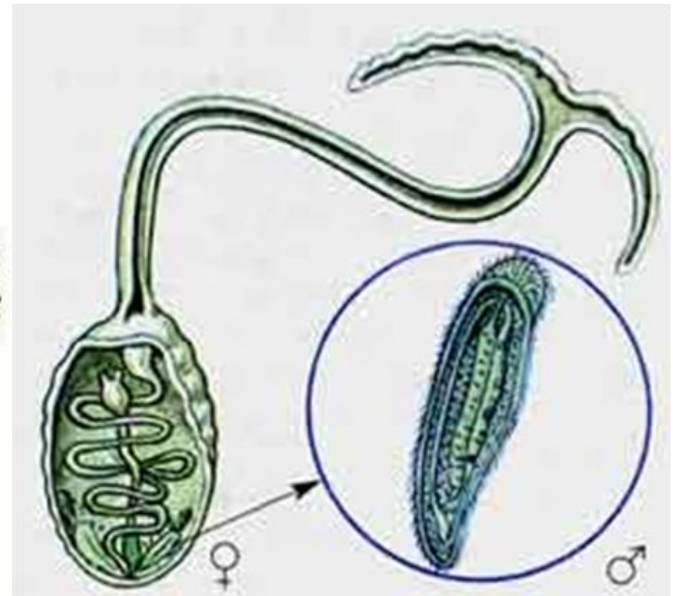
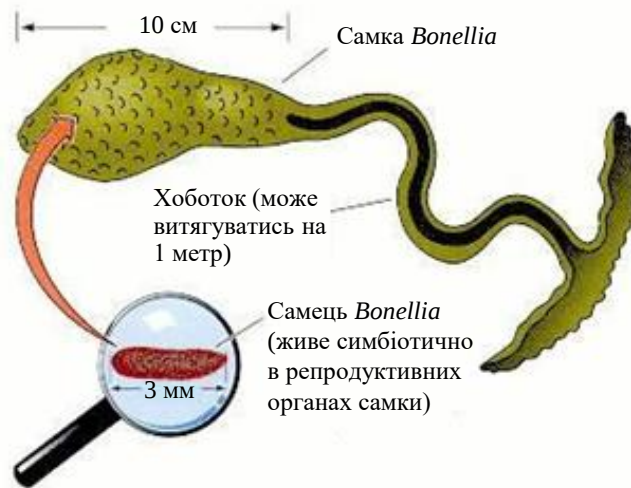


Рис. 1.5. Визначення статі у морського черв'яка *Bonellia viridis*

13

Самці, які мають довжину не більше 3 мм, живуть як симбіонти у статевих шляхах самок. Це може бути стратегією для максимізації шансів на запліднення у певних умовах існування виду.

Цей процес визначення статі включає генетичні, епігенетичні та гормональні компоненти, що робить його дуже цікавим прикладом взаємодії між різними рівнями регуляції в розвитку.

У людини однайцеві (монозиготні) близнюки мають один генотип, але різні фенотипи: різні маса, зріст, тощо. Ці відмінності посилюються з віком (рис. 1.6).

Фенотипові відмінності між однайцевими близнюками можуть бути дуже невеликими, оскільки у них однаковий генетичний матеріал. Однак, епігенетичні впливи, такі як метилювання ДНК, модифікації хвостів гістонів та інші епігенетичні чинники, можуть призводити до деяких фенотипових відмінностей.

Деякі можливі фенотипові відмінності, які можуть виявитися між монозиготними близнюками:

- **Експресія генів.** Різниці в епігенетичних маркерах, таких як метилювання ДНК, можуть впливати на експресію генів, що призводить до різниці у функціях та характеристиках органів і тканин.
- **Розвиток мозку.** Епігенетичні зміни можуть впливати на розвиток мозку та когнітивні функції. Це може призводити до різниці у розумовому розвитку, навичках та інших аспектах поведінки.
- **Схильність до захворювань.** Епігенетичні зміни можуть впливати на схильність до різних захворювань. Наприклад, вони можуть збільшувати чи зменшувати ризик розвитку захворювань, таких як рак чи серцево-судинні захворювання.
- **Відгук на середовище.** Різниці в епігенетичних маркерах можуть зумовлювати різний відгук на зовнішнє середовище, включаючи реакції на стрес чи інші фактори.

Важливо відзначити, що ці відмінності можуть бути досить невеликими, і не завжди вони призводять до помітної фенотипової різниці між близнюками.

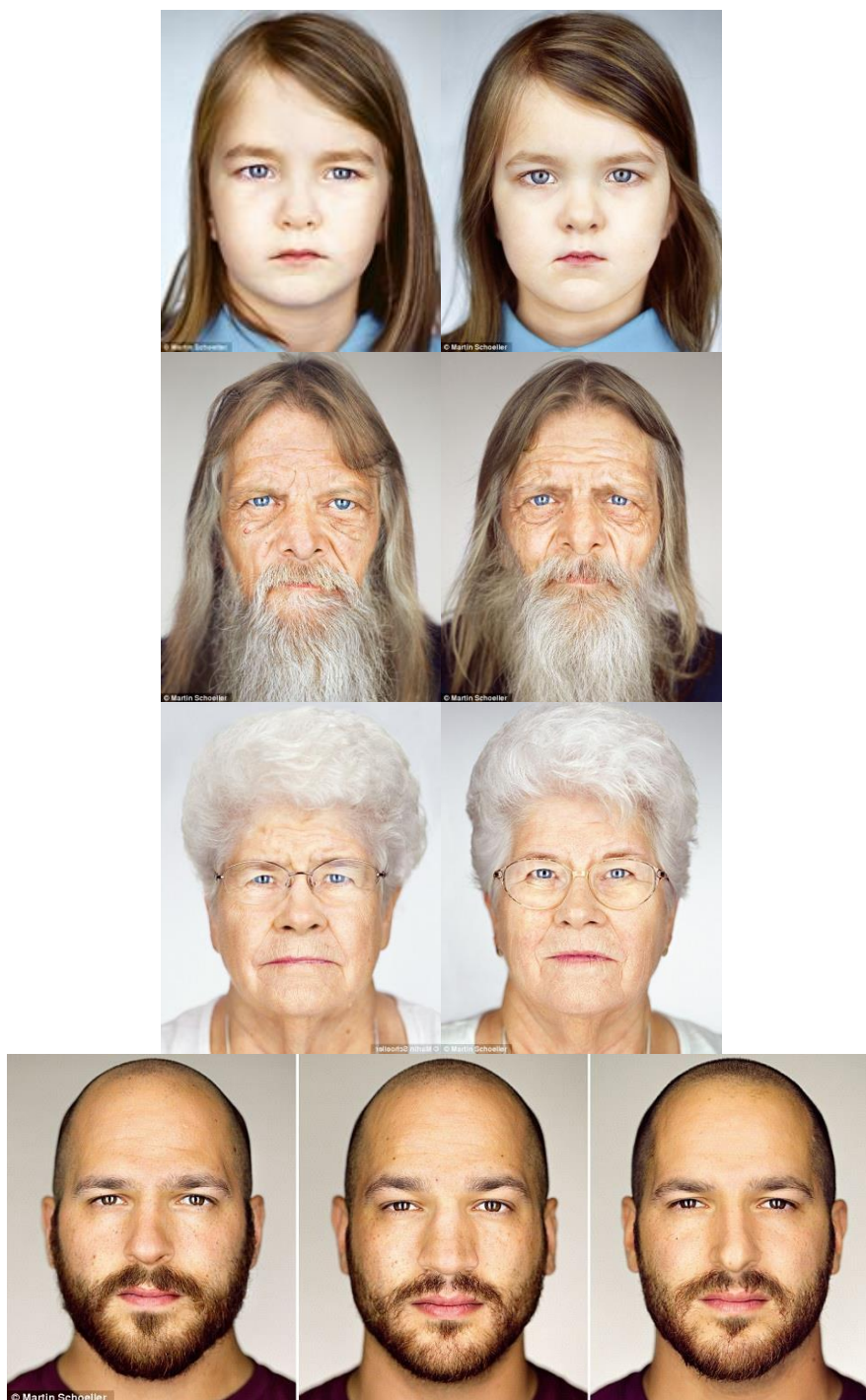


Рис. 1.6. Фенотипові відмінності між однайцевими близнюками

Багато факторів, таких як спільне середовище, генетика та інші взаємодії, також грають роль у визначенні фенотипів у близнюків.

У кожної клітини реалізується своя програма експресії генів, яка визначає, які гени активні і на якому рівні. Ця програма визначає фенотип клітини, її функції та характеристики (рис. 1.7).



Рис. 1.7. ДНК зиготи (ліворуч) містить програму розвитку для всіх різних типів клітин

Основні чинники, які визначають програму експресії генів в клітині, включають:

- **Генетичний код (ДНК).** Кожна клітина багатоклітинного організму має ідентичний генетичний код у своїй ДНК. Однак різні клітини використовують різні частини генетичного коду в залежності від їхньої спеціалізації.
- **Епігенетичні маркери,** такі як метилювання ДНК та модифікації хвостів гістонів, регулюють доступність генів для транскрипції. Різні клітини можуть мати різні епігенетичні підписи, що визначає їхню програму генної експресії.
- **Транскрипційні фактори** – білки, які взаємодіють з ДНК та іншими білками для регуляції транскрипції генів. Різні клітини можуть мати різні транскрипційні фактори, які специфічно активують чи пригнічують конкретні гени.
- **МікроРНК** та інші види РНК впливають на експресію генів, регулюючи стабільність мРНК та інші аспекти транскрипції.
- **Взаємодія з оточуючим середовищем.** Сигнали від оточуючого середовища, такі як сигнали від сусідніх клітин чи гормони, можуть впливати на про-

граму експресії генів, активуючи чи заглушуючи певні гени.

Реалізація програми експресії генів у кожній клітині дозволяє клітинам різних типів та органів виконувати свої специфічні функції у складі організму. Цей процес є ключовим у визначенні різноманітності клітин та їхньої ролі у підтримці життєдіяльності організму.

Зміна та успадкування клітинного фенотипу

Один генотип може давати різні клітинні фенотипи під час диференціювання клітин (епігенетична зміна) (рис. 1.8).

Епігенетичні зміни зберігаються в ряду мітотичних поділів соматичних клітин (епігенетичне успадкування).

Соматичні клітини – це клітини, що складають тіло багатоклітинних організмів і не беруть участі в статевому розмноженні.

Епігенетичні зміни охоплюють різноманітні модифікації, які відбуваються на рівні геному та хроматину, що може призводити до зміни активності генів, визначати структуру хроматину і регулювати доступність генів для транскрипції. Ці зміни можуть бути спричинені різними факторами, такими

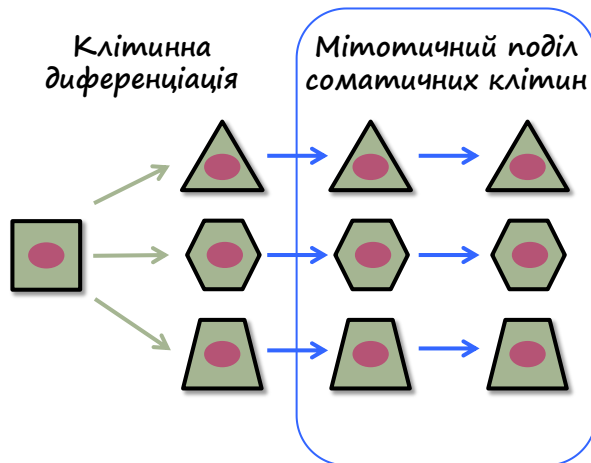


Рис. 1.8. Зміна та успадкування клітинного фенотипу

як середовище, стрес, чи інші впливи, і вони визначають клітинний відгук та фенотип. Розуміння цих епігенетичних змін допомагає розкрити складні механізми регуляції генетичної інформації та клітинної функції.

Епігенетичні зміни відіграють вирішальну роль у таких процесах, як:

- запліднення,
- ембріонального розвитку,
- формування первинних статевих клітин,
- клітинного диференціювання,
- інактивації Х-хромосоми,
- імпринтингу,
- раковій трансформації клітин,
- пріонних хворобах,
- одержання індукованих плюрипотентних (iP) клітини, тощо.

В організмі існує безліч епігенетичних модифікацій, які впливають на генетичну регуляцію та клітинний фенотип. Епігенетичні зміни можуть виникати і під час розвитку організму, впливаючи на процеси диференціації клітин та формування різноманітних тканин та органів (рис. 1.9). Ці явища відіграють ключову роль у забезпеченні точного регулювання генетичної інформації під час різних фізіологічних процесів та процесу розвитку організму.

16

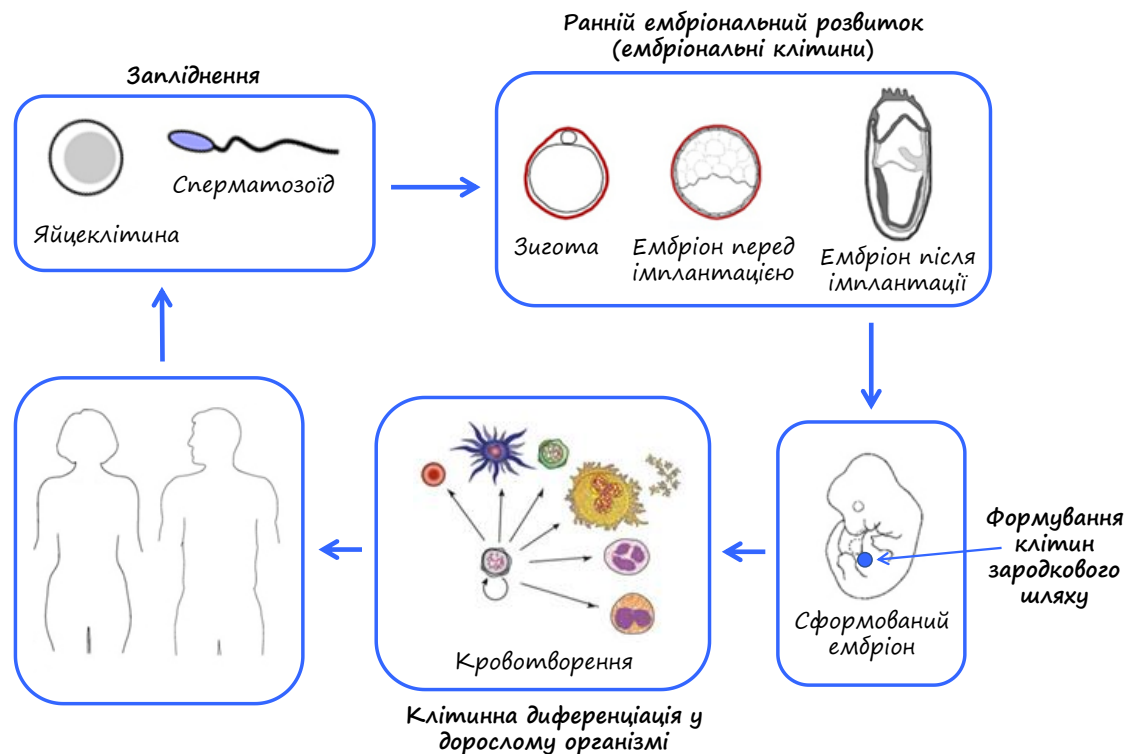


Рис. 1.9. Епігенетичні зміни на різних етапах розвитку організму

Клітини в організмі можуть перебувати на різних стадіях диференціювання.

- Тотипотентна клітина (зигота) – клітина, здатна диференціюватися в будь-який тип клітин організму та клітин позазародкових органів. Тотипотентна клітина здатна дати початок створенню цілого організму.
- Плюрипотентна клітина (ембріональна клітина, стовбурова клітина) – клітина, здатна диференціюватися у всі типи клітин, крім клітин позазародкових органів (плаценти та жовткового мішка). Плюрипотентна клітина здатна диференціюватися на спеціалізовані клітини, тобто перетворюватися на клітини різних органів і тканин.
- Спеціалізована клітина (статева клітина, дозріла клітина) – клітина, диференційована і призначена для виконання цілком певних функцій. Один тип диференційованих клітин відрізняється від іншого, як зовні, так і за тими генами, які в ньому експресуються.

Епігенетичні зміни – успадкована зміна у фенотипі клітини / організму без зміни послідовності ДНК.

Епігенетичні зміни не пов'язані з перемиканням функцій клітини у процесі нормальної життєдіяльності, наприклад, засмага або переключення функцій однієї клітини у зв'язку з різними гормональними сигналами. При епігенетичному явищі зміна у фенотипі переключається між станами та успадковується, навіть якщо початкові умови, що спричинили це переключення, зникають.

1.2 Історія розвитку епігенетичних досліджень

Історія розвитку епігенетики має важливе значення для сучасної науки. Початок ХХ століття був ключовим

періодом у виявленні епігенетичних явищ, коли вчені виявили спадкову передачу певних властивостей без змін у генетичній послідовності.

Розвиток епігенетики як окремого напрямку молекулярної біології почалося в сорокових роках минулого століття.

В 1947 році англійський генетик Конрад Халл Уоддінгтон запропонував термін “епігенетика” для опису змін у фенотипі, які не можуть бути пояснені змінами в генотипі (рис. 1.10). Його роботи того часу стосувалися вивчення впливу середовища на експресію генів та успадкування цих змін.

У 1957 р. Уоддінгтон сформулював концепцію “епігенетичного ландшафту”, яка пояснює процес формування організму.



Рис. 1.10. Конрад Уоддінгтон

Ландшафт відображає ймовірну спеціалізацію різних клітин в процесі диференціювання: вона може потрапити в одну з долин цього ландшафту (це різні стани цієї ж клітини). На вершині хребта – нестабільний стан, з якого вона скочується в залежності від впливів саме на цю клітину. Чим вище хребет, тим глибше долина, тим більше стабільний стан (рис. 1.11).

Нормальний процес розвитку людини від заплідненої яйцеклітини до дорослого організму ілюструє концепцію однозначного напрямку розвитку.

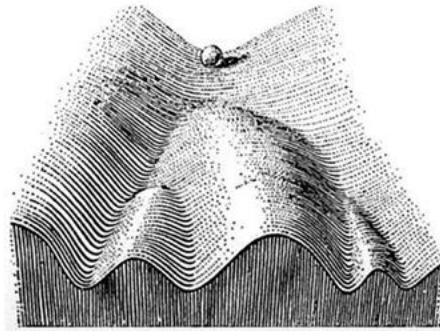


Рис. 1.11. Епігенетичний ландшафт Уоддінгтона

У контексті процесу клітинної диференціації “епігенетичний ландшафт” визначає шлях, яким проходить кожна клітина у процесі диференціації (спеціалізації), при цьому повернення “назад” є неможливим або дуже ускладненим.

Основна ідея епігенетичного ландшафту полягає в тому, що кожна клітина, в процесі свого розвитку, проходить етапи від тотипотентної (здатної стати будь-якою клітиною організму; найвища точка ландшафту) до вузькоспеціалізованої клітини (один із локальних мінімумів).

За Уоддінгтоном процес онтогенезу – це набір епігенетичних траєкторій, що ведуть від зиготи до дорослого стану організму. Епігенетичні траєкторії в певній мірі пов'язані між собою.

Після того, як клітинні лінії набувають певних “епігенетичних траєкторій” вони вже не можуть ухилитися від них, незалежно від впливу оточення.

Таким чином, концепція Уоддінгтона пояснює, як з однієї клітини (зиготи) утворюється багатоклітинний організм, що складається з клітин, які кардинально різняться між собою за видом та функціональним навантаженням.

Під час диференціації клітини, що відбувається під впливом епігенетичного ландшафту, в клітинах відбуваються зміни в епігенетичних мітках, таких як метилювання ДНК та моди-

фікації гістонів. Ці зміни регулюють доступ до генетичної інформації та визначають, які гени будуть активовані чи репресовані в конкретних клітинних типах.

На ранніх стадіях розвитку ембріона клітини можуть бути наївними та плюрипотентними, здатними диференціюватися у будь-які клітини організму. Проте, під впливом сигналів від навколишнього середовища певні гени можуть бути активовані чи репресовані, залежно від потреб та умов оточуючого середовища, що призводить до змін в епігенетичному ландшафті. Ці зміни можуть визначати подальшу спеціалізацію клітини та її реакцію на зміни, переходячи в інші стани або “долини” епігенетичного ландшафту.

Наприклад, мутації можуть призвести до порушень у регуляції генів та диференціації клітин. В результаті цього також може виникнути неправильна траєкторія в епігенетичному ландшафті, що впливає на розвиток та функцію клітини (рис. 1.12).

Епігенетичні зміни, викликані мутаціями, також можуть сприяти розвитку захворювань або викликати захворювання, включаючи рак та інші хвороби. Таким чином, взаємодія між мутаціями та епігенетичним ландшафтом є важливим аспектом для розуміння біологічних процесів та захворювань.

Епігенетичний ландшафт допомагає клітині визначити свою ідентичність та фенотип, а також відповідає на зовнішні сигнали та умови середовища. Це важливий аспект регуляції геному, який визначає, як клітини реагують на зміни та адаптуються до різноманітних умов.

Одні клітини “скотилися” до самого підніжжя пагорба Уоддінгтона у певну долину, наприклад, кардіоміоцити (рис. 1.13).

У серці відсутні клітини-попередники, які б перетворилися на нові кардіоміоцити. Після серцевого нападу



Рис. 1.12. Вплив середовища на епігенетичний ландшафт.

загинувши кардіоміоцити заміщаються сполучною тканиною, що впливає на функціонування цього органу.

Розглянемо вплив зовнішнього середовища на епігенетичний ландшафт на прикладі талідоміду.

З точки зору епігенетичного ландшафту Уоддінгтона, можна розглядати вплив талідоміду на ембріогенез як зміну ландшафту, яка призводить до дефектів у розвитку плоду. Це може включати епігенетичні зміни в генах, відповідальних за розвиток конкретних тканин та органів.

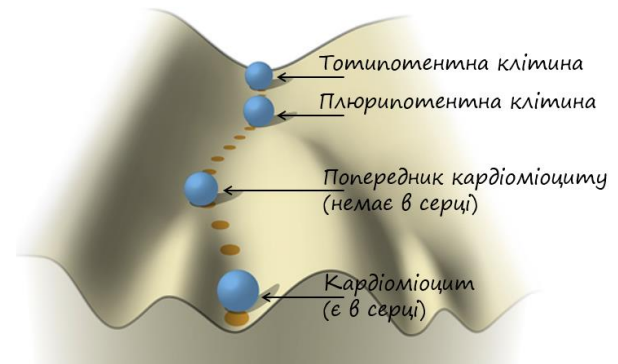


Рис. 1.13. Диференціація кардіоміоцита.

Талідомід викликає епігенетичні порушення, впливаючи на роботу генів, що регулюють процеси диференціації та формування органів у ембріона. Це може впливати на різноманітні шляхи розвитку, призводячи до вад розвитку, таких як фокомелія (відсутність чи деформація кінцівок).

У таких дітей були відсутні довгі кістки кінцівок (рис. 1.14). Пізніше з'ясувалося, що талідомід має велику спорідненість до гуаніну. Взаємодіючи з ДНК, він може призводити до функціональних порушень. Промотор гена, що відповідає за ріст і розвиток довгих кінцівок, містить велику кількість гуаніну, таким чином, талідомід порушує роботу цих генів, і клітини-попередники зачатків кісток довгих кінцівок не починають розвиватися.

Іноді клітина може пройти перепрограмування – процес зміни її фенотипу та функцій (тобто, програми експресії генів) за допомогою епігенетичних механізмів (рис. 1.15). Перепрограмування клітин є ключовим аспектом в розвитку та диференціації організму. Наприклад, важливими є процеси репрограмування при розвитку зиготи в ембріон, а також у процесі індукції плюрипотентних стовбурових клітин (iPS) з диференційованих клітин.



Рис. 1.14. Діти з патологією кінцівок, як наслідок вживання талідоміду під час вагітності.

20

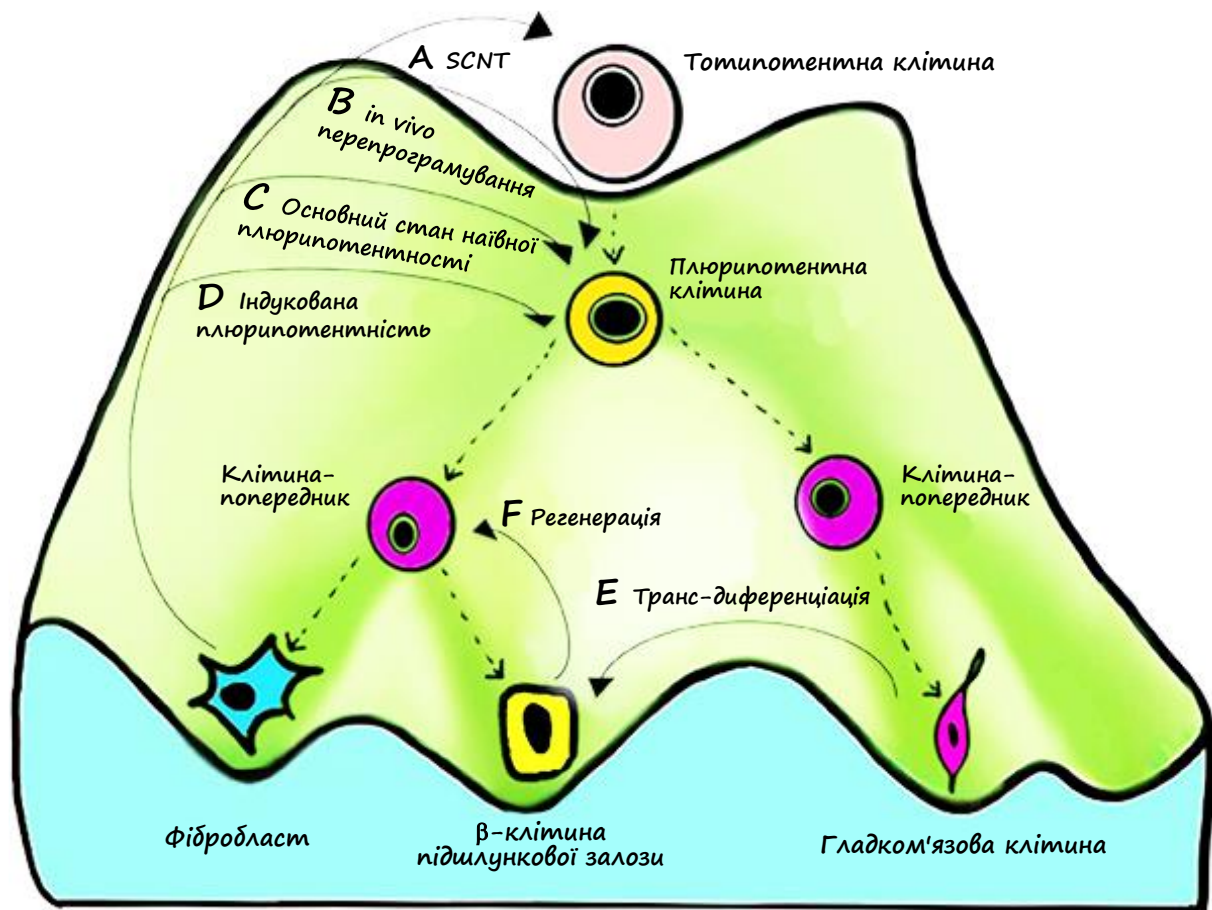


Рис. 1.15. Важливість епігенетичного ландшафту в клітинному перепрограмуванні

Епігенетичний ландшафт є графічним зображенням складних регуляторних мереж, які представляють процес прийняття рішень про диференціацію клітини під час розвитку.

Вершина пагорба демонструє тотипотентну клітину, яка є повністю недиференційованою та є максимальною стовбуровою, тоді як у нижній частині розташовані диференційовані клітини –

результат диференціації клітин-попередників. Просуваючись від верхньої частини ландшафту до нижньої, клітина змінюється від недиференційованої (тотипотентної та плюрипотентної) до частково диференційованої (попередник), до кінцево диференційованої (наприклад, фібробласт) (рис. 1.15).

На рисунку 1.15, А–F представляють різні способи та їхній перебіг на епігенетичному ландшафті, демонструючи повернення клітинної ідентичності до більш примітивного стану. Наразі відомі чотири типи способів перепрограмування на тотипотентність (А), майже тотипотентність (В, С) і плюрипотентність (D).

Технологія SCNT (англ. Somatic Cell Nuclear Transfer – техніка клонування, при якій ядро соматичної клітини вводиться в ооцит (яйцеклітину) без ядра) дає початок тотипотентній клітині, здатній утворити повний організм (рис. 1.15, А).

Перепрограмування *in vivo* з використанням OSKM (чотири гени: *Oct4*, *Sox2*, *Klf4* та *c-Myc* – ключові фактори перепрограмування для одержання індукованих плюрипотентних стовбурових клітин) генерує iPS клітини, які додатково здатні сприяти розвитку лінії трофоектодерми та експресувати ембріональні та екстраембріональні маркери (рис. 1.15, В).

Перепрограмування *in vitro* до початкової плюрипотентності з використанням середовища NHSM (Naive Human Stem Cell Medium) генерує iPS клітини, більш схожі на початкові ембріональні стовбурові клітини миші (рис. 1.15, С).

Індукування плюрипотентності генерує iPS клітини, подібні до (А–С), але менш плюрипотентні (рис. 1.15, D).

Інші процеси, які також передбачають маніпуляцію епігенетичними регуляторними мережами, включають трансдиференціацію (Е) – один

тип диференційованої клітини (міоцит) перетворюється на інший (бета-клітина підшлункової залози) та регенерацію (F) – походження клітини-попередника з диференційованої клітини під час загоєння рани.

Сучасні завдання в епігенетиці включають пошук ефективних методів зворотного перепрограмування клітини з вузькоспеціалізованого стану до тотипотентного.

Епігенетика виникала поступово у зв'язку з накопиченням фактів, що не мали пояснення в класичній генетиці.

Зокрема, початок епігенетичних досліджень був обумовлений виявленням фактів, що вказували на те, що зміни в генетичній активності та фенотипі можуть відбуватися без змін в самій послідовності ДНК.

Епігенетичні механізми стали об'єктом інтенсивного дослідження для кращого розуміння ролі епігенетики у регуляції генетичної інформації та розвитку організмів.

Історія епігенетики включає ряд важливих відкриттів, серед яких варто виділити:

- Меллер (1941) – великі хромосомні перебудови призводять до мозаїчної експресії генів поблизу точки розриву.
- МакКлінток (1951) – хромосомні ефекти положення призводять до відмінності в “мутабельних локусах” кукурудзи.
- Бейсон і Соннеборн (1965) – у *Paramecium* та інших інфузорій нова картина розташування вії після зміни мікрохірургічним шляхом передається новим поколінням.
- Солтер, Каттанах та Кірк (1985) – розробка техніки ядерних пересадок у мишей призвела до відкриття хромосомного імпринтингу – епігенетичного механізму регуляції активності генів, який визначає який з

батьківських алелів (материнський чи батьківський) буде взаємодіяти з клітинними механізмами в конкретній клітині. У процесі хромосомного імпринтингу певні гени можуть бути марковані епігенетичними змінами, які вказують клітині, який з алелів експресувати, що необхідно для нормального розвитку ембріона.

- Аріель, Лі, Тілгман і Віллард (1993) – у ссавців багато локусів схильні до імпринтингу: у диплоїдних клітинах експресується лише один алель, а який – залежить від кого з батьків вона походить. Дослідження локусу Igf2-H19 показали, що механізм імпринтингу залежить від метилювання CpG на батьківській хромосомі “проти течії” від обох генів.
- Фейнберг (1994) – відкриття у пацієнтів із синдромом Беквіта-Відеманна (хромосомні порушення) та пухлинами Вілмса (онкологічне захворювання) “втрати імпринтингу” (LOI – loss of imprinting).
- Паннетьер і Мостославський (1999) – моноалельна експресія в локусах імуноглобулінів ссавців.

Прогрес у методах молекулярної біології відіграв вирішальну роль у відкритті та розкритті епігенетичних явищ. Впровадження технологій рекомбінантної ДНК, методів швидкого секвенування, імунологічних та біохімічних аналізів дозволило дослідникам детально вивчати метилювання ДНК, модифікації хвостів гістонів та інші епігенетичні події на молекулярному рівні. Ці відкриття розширили наше розуміння того, як епігенетичні механізми взаємодіють з генетичною інформацією та впливають на клітинні процеси, сприяючи розвитку сучасної епігенетики:

- Лайон (1961) та Гартлер, Бойтлер, Нанс (1964) – випадкова природа

інактивації Х-хромосоми у самок ссавців.

- Жакоб і Моно (1961) – негативні зворотні зв'язки між двома оперонами створюють двооперонний тригер – систему з двома успадкованими стійкими функціональними станами.
- Гріффіт та Малер (1969) – гіпотеза про роль метилювання ДНК у підтримці клітинної пам'яті.
- Корнберг і Томас (1974) – відкриття структури нуклеосом – фундаментальної субодиниці хроматину.
- Робін Холлідей і Джон П'ю (1975) – відкриття пар рестриктаз, які впізнають одні і ті ж послідовності ДНК в метильованому і неметилюваному стані.
- Ріггс (1988) – взаємозв'язок інактивації Х-хромосоми та метилювання ДНК.

Цедар, Доерфлер, ЛяВольп, Шапіро і Мохандас (1983) – рівень метилювання цитозинів у специфічних ділянках ДНК у хребетних може успадковуватися через мітоз і служить засобом транскрипційної “пам'яті” у процесі розподілу клітин та в ході розвитку.

- Берд (1993) – очищення білкового комплексу, що зв'язує метильовані цитозини ДНК.
- Грунштейн, Волліс, Дюррін, Томпсон (1980-1993) – модифікації гістонових хвостів пов'язані з формуванням гетерохроматину, що “мовчить”, і виключенням експресії генів.
- Віллард (1993) – дослідження центру Х-інактивації призвели до відкриття гена *Xist* (некодує РНК розміром 17 т. о.), який експресується лише на неактивній Х-хромосомі.
- Черепахове забарвлення кішок – результат випадкової інактивації Х-хромосоми. Гени, які відповідають за колір, розташовані на Х-хромосомі,

тобто успадкування забарвлення зчеплене зі статтю.

- Вайд (1998) – відкриття ферменту, що деацетилює хвости гістонів.
- Файрроу та Мелло (1998) – відкриття ролі малих некодуючих РНК (Small non-coding RNAs) у процесах генетичного регулювання.

Нобелівські премії за відкриття в області епігенетичних механізмів

Наукові відкриття в області епігенетичних механізмів були визнані Нобелівською премією з фізіології або медицини (рис. 1.16). Ці нагороди свідчать про важливість епігенетичних досліджень у розкритті основ клітинної регуляції та молекулярних механізмів, що лежать в основі фізіології та медицини.

- Стенлі Прузінер (1997) – за відкриття пріонів (білків, які підтримують та відтворюють свій альтернативний стан фолдингу у дочірніх клітинах) – нового біологічного джерела інфекції.
- Ендрю Фаєр, Крейг Меллоу (2006) – за відкриття РНК-інтерференції – ефекту гасіння активності певних генів.
- Роберт Едвардс (2010) – за технологію штучного запліднення *in vitro*.
- Джон Гердон, Сін'я Яманака (2012) – за відкриття перепрограмування “зрілих” клітин в плюрипотентні.

Розвиток методів досліджень на молекулярному рівні та нові досягнення повністю трансформували підходи до вивчення епігенетичних феноменів і дозволили визначити основних учасників епігенетичних процесів на молекулярному рівні:

- Розробка технології рекомбінантних ДНК, відкриття ферментів рестрикції.

Стенлі Прузінер



Крейг Меллоу



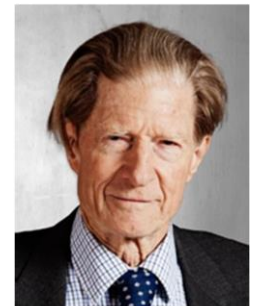
Ендрю Фаєр



Роберт Едвардс



Джон Гердон



Сін'я Яманака



Рис. 1.16. Лауреати Нобелівської премії за наукові відкриття в області

- Розділення білків та нуклеїнових кислот, застосування Саузерн- і Норзерн-блотингу.
- Швидке визначення первинної структури (сиквенування) ДНК та РНК.
- Імунофлуоресценція на хромосомах.
- Відкриття сплайсингу.
- Дослідження структури хроматину.
- Розробка технологій інсерційного мутагенезу.

Гарячі точки епігенетики

Гарячі точки епігенетики часто асоціюються з важливими клітинними процесами та функціями. Гарячі точки епігенетики можуть вказувати на ті регіони геному, де ці епігенетичні модифікації є особливо активними чи змінюються за різних умов чи в певних клітинних типах. Що розширює розуміння того, як епігенетичні зміни впливають на біологічні процеси та відіграють роль у фізіології та захворюваннях.

Останнім часом з'являються дані про те, що у ссавців епігенетичні явища можуть лежати в основі таких процесів, як:

- вплив навколишнього середовища, лікарських препаратів та шкідливих речовин на функціонування організму та старіння,
- вплив дієти матері під час вагітності на ембріональний розвиток та хвороби нащадків,
- вплив материнської турботи на стресостійкість нащадків,
- зв'язок соціального стану в групі ссавців з епігенетичним профілем,
- розвиток онкологічних та спадкових захворювань,
- вплив метилювання мРНК на розвиток діабету (РНК-епігенетика).

Основи передачі інформації у клітині

Передача інформації в клітині враховує як генетичні (статичні), так і епігенетичні (динамічні) аспекти (рис. 1.17). Важливо зазначити, що генетика та епігенетика взаємодіють і впливають одна на одну в регулюванні клітинних функцій і процесів. Нижче подано загальний огляд того, як відбувається передача інформації в клітині з урахуванням обох аспектів:



Рис. 1.17. Передача інформації в клітині

Генетична інформація – це закодована у ДНК програма створення живого організму, а епігенетична інформація визначає як, де і коли має бути реалізована генетична інформація. Кожен вид інформації забезпечений своїми системами:

- кодування,
- зберігання,
- зміни.

Взаємодія генетичних та епігенетичних механізмів відіграє важливу роль у розвитку, диференціації, адаптації та функціонуванні клітин в організмі. Передача інформації в клітині є складним процесом, який обумовлений взаємодією генетичних та епігенетичних чинників.

Зміни інформації в клітинах можуть бути генетичними та епігенетичними і виникають з різних причин та мають різноманітні властивості (рис. 1.18).

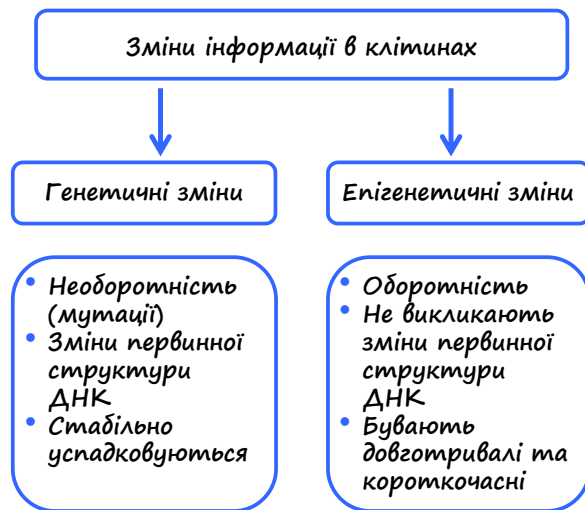


Рис. 1.18. Зміни інформації в клітинах

Зміни інформації в клітинах можуть бути генетичними та епігенетичними і виникають з різних причин та мають різноманітні властивості.

Генетична інформація закодована в первинній структурі ДНК (послідовності чотирьох нуклеотидів – А, Т, С, G). Зміни генетичної інформації можуть бути результатом мутацій, які включають точкові зміни, делеції, інсерції та інші зміни в послідовності ДНК, які передаються від батьків до нащадків при розмноженні. Цей процес забезпечує стабільне успадкування та передачу основних характеристик організму.

Епігенетична інформація являє собою модифікації структури хроматину, такі як метилювання ДНК, ацетилювання та інші модифікації хвостів гістонів, які не порушують первинну структуру ДНК.

Епігенетичні зміни бувають довгостроковими та короточасними. Епігенетичні зміни, хоча і можуть бути успадкованими, але не впливають на послідовність нуклеотидів у ДНК. Замість цього, вони виникають як зміни у хроматині. Ці зміни можуть бути передані від одного покоління до іншого, але їхній вплив не є настільки стабільним і прогнозованим, як вплив генетичної інформації.

Епігенетична інформація впливає на регуляцію генетичної активності – впливає на активність генів, регулюючи доступність хромосом для транскрипції.

Обидва типи інформації можуть бути об'єктом змін, що виникають внаслідок внутрішніх чи зовнішніх впливів.

Як генетична, так і епігенетична інформація впливає на фенотип організму, тобто на його вигляд, розвиток і функції.

Важливо відзначити, що генетична та епігенетична інформація взаємодіють та впливають одна на одну. Зміни в епігенетичному маркерному ландшафті можуть впливати на активність генів та відбуватися внаслідок взаємодії з послідовностями ДНК. Також генетичні мутації можуть викликати зміни в епігенетичних маркерах. Ця взаємодія визначає генетичну та фенотипову різноманітність в організмах.

Епігенетичні механізми

Епігенетичні механізми регулюють активність генів, впливають на доступність хромосом та формують клітинний фенотип (рис. 1.19).

Ці зміни в генетичній активності, не впливають на послідовність ДНК, але

регулюються за допомогою хімічних модифікацій ДНК, хвостів гістонів та інших молекул, визначаючи доступність генів та впливаючи на фенотип клітини чи організму.

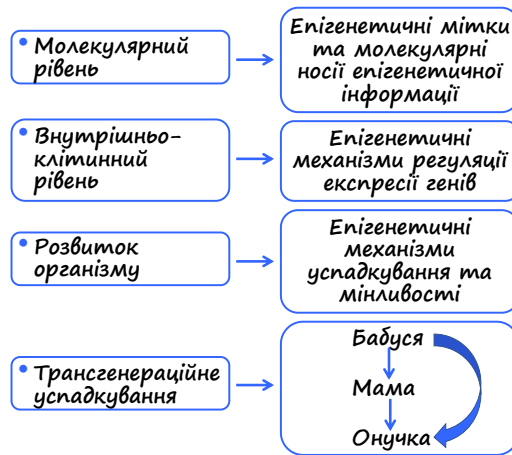


Рис. 1.19. Епігенетичні механізми

26

На молекулярному рівні епігенетичні мітки, такі як метилування ДНК та різноманітні хімічні модифікації хвостів гістонів, є хімічними змінами, які впливають на активність генів. Вони слугують молекулярними “позначками” (епігенетичними “слідами”) на геномі та регулюють доступність генетичної інформації для транскрипції (рис. 1.20).

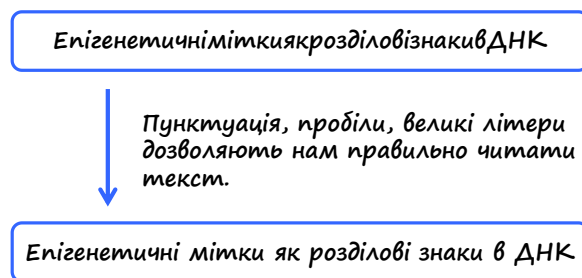


Рис. 1.20. Епігенетичні мітки як розділові знаки в ДНК

Епігенетичні мітки виконують функцію “розділових знаків” в послідовності (тексті) ДНК: таких як пунктуація, пробіли, великі літери, що дозволяють нам правильно читати текст, так і метилування ДНК та модифікації гісто-

нових хвостів дозволяють “правильно” зчитувати і реалізовувати інформацію, закодовану в послідовностях ДНК.

На клітинному рівні епігенетичні механізми регулюють транскрипцію генів, визначають структуру хроматину та впливають на клітинний фенотип, забезпечуючи гнучкий відгук клітини на зміни в середовищі та розвиток організму.

Динамічні зміни в епігенетичних маркерах під час розвитку організму регулюють експресію генів на різних етапах розвитку та забезпечують формування специфічних клітинних фенотипів. Некодуючі РНК та “історична пам'ять” клітин також відіграють певну роль у передачі та зберіганні епігенетичної інформації під час клітинних поділів та розвитку організму.

Трансгенераційне успадкування – це явище, коли зміни або модифікації генетичної інформації передаються з одного покоління на інше, але не через класичний шлях успадкування ДНК. Це може включати передачу епігенетичних змін, які виникають внаслідок модифікацій хвостів гістонів, метилування ДНК та інших епігенетичних механізмів. Трансгенераційне успадкування може відбуватися через різноманітні механізми, такі як вплив навколишнього середовища або експозиція різним чинникам під час розвитку організму.

1.3. Роль епігенетики в забезпеченні громадського здоров'я

Епігенетика відіграє ключову роль у забезпеченні громадського здоров'я через свій вплив на різноманітні аспекти функціонування клітини та експресії генів. Деякі з них варто розглянути.

Схильність організму до різних захворювань можна описати як властивість організму реагувати на зовнішні та внутрішні фактори, що впливають на

його здоров'я. Ця схильність часто визначається генетичними та епігенетичними чинниками. Організм може мати певну генетичну конституцію, яка робить його більш чутливим чи стійким до певних захворювань.

- Якщо в родоводі спостерігається певне захворювання, то особа може мати генетично обумовлену схильність до нього.
- Зміни в епігенетичних маркерах, таких як метилювання ДНК чи модифікації гістонів, можуть впливати на активність генів, що регулюють системи захисту організму від захворювань.
- Особистий стиль життя, такий як харчування, фізична активність, рівень стресу, а також середовище проживання, можуть змінювати схильність до захворювань.

27

Наприклад, якщо особа має високий рівень фізичної активності та здоровий спосіб життя, це може знизити її схильність до захворювань, навіть якщо є генетичні або епігенетичні фактори, які сприяють певним захворюванням.

Вплив середовища на схильність організму до захворювань визначається різноманітними зовнішніми факторами, які можуть модифікувати генетичну та епігенетичну інформацію. Цей вплив може бути як позитивним, сприяючи здоров'ю, так і негативним, збільшуючи ризик розвитку захворювань. Декілька ключових аспектів впливу середовища на схильність до захворювань:

Забруднення навколишнього середовища. Експозиція токсичними речовинами, які забруднюють повітря, воду чи ґрунт, може призвести до розвитку захворювань, таких як респіраторні проблеми, рак чи захворювання нирок.

Якість харчових продуктів може суттєво впливати на здоров'я людини. Дефіцит або надмірна кількість певних харчових компонентів можуть призводити до ризику розвитку хвороб, таких

як серцево-судинні захворювання або цукровий діабет.

Рівень фізичної активності також впливає на схильність до захворювань. Регулярні фізичні вправи знижують ризик ряду захворювань.

Психосоціальні фактори, такі як стрес чи депресія, можуть впливати на імунну систему та збільшувати ризик розвитку різних захворювань, включаючи хронічні.

Експозиція сонячного випромінювання може викликати захворювання шкіри та інші проблеми, особливо в разі неправильного захисту від сонця.

Урахування цих факторів та прийняття заходів для покращення якості навколишнього середовища та способу життя можуть значно впливати на зменшення ризиків захворювань та підтримку загального здоров'я.

Епігенетичні маркери можуть слугувати індикаторами ризику або ранніх стадій захворювань. Розробка методів діагностики та лікування, які враховують епігенетичні аспекти, може поліпшити результати лікування та попередження захворювань.

Розуміння епігенетичних механізмів може допомогти враховувати генетичну схильність у індивідуалізованому лікуванні та розробці персоналізованих підходів у медицині.

Наявність певних епігенетичних міток на геномі може вказувати на ключові аспекти здоров'я населення та сприяти розробці програм громадського здоров'я для покращення епігенетичних чинників у конкретних групах населення.

Таким чином, епігенетичні модифікації являють собою відповідь на зовнішні фактори, такі як харчування, забруднення, стрес, і впливають на те, як ці фактори взаємодіють з генами. Розуміння цього взаємозв'язку може призвести до створення рекомендацій для здорового способу життя та захисту

населення від негативного впливу оточуючого середовища.

Епігенетичні зміни можуть впливати на схильність організму до різних захворювань, включаючи серцево-судинні захворювання, рак, діабет, та інші. Розуміння цих змін дозволяє розробляти більш ефективні стратегії профілактики та лікування.

Епігенетичні дослідження важливі для розуміння взаємозв'язку генетичних та епігенетичних факторів, що впливають на здоров'я та способи покращення громадського здоров'я.

Тема 2: ГЕНЕТИЧНІ ТА ЕПІГЕНЕТИЧНІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ

- 2.1 Геном та епігеном: відмінності та спільні риси
- 2.2. Епігенетичні механізми
 - 2.2.1 ДНК метилювання та його роль у регуляції генної експресії
 - 2.2.2 Гістонові модифікації та їх вплив на хроматинову структуру
 - 2.2.3 Некодуючі регуляторні РНК (ncRNAs)

2.1 Геном та епігеном: відмінності та спільні риси

Сучасна біологія розвивається на фоні неймовірних відкриттів, розширюючи наше розуміння та пізнання складності генетичної та епігенетичної природи життя. У цьому розділі ми розглянемо дві ключові концепції – геном та епігеном, розкриваючи їхні відмінності та неочікувані перетини.

Геном, цей унікальний архів нашої генетичної інформації, який визначає наші особливості та спадкову передачу ознак через покоління. Ми розглянемо структуру геному, його основні компоненти, які керують нашою біологічною спадковістю та визначимо ключові поняття.

Паралельно геному функціонує ще одна надзвичайно важлива система – епігеном. Цей рівень регуляції генетичної експресії визначає, як гени активуються чи пригнічуються в конкретних умовах. Ми розглянемо різноманіття епігенетичних механізмів та їхню роль у формуванні фенотипу.

Нарешті, розглянемо, як геном та епігеном взаємодіють, утворюючи унікальний ландшафт нашої генетичної спадковості. Провідні дослідження та відкриття вказують на важливість цієї взаємодії для розуміння біологічних процесів та визначення факторів, що впливають на громадське здоров'я.

Розглянемо особливості генетичних та епігенетичних взаємозв'язків, які визначають не лише нашу унікальність, але й здоров'я наших наступних поколінь.

Геном: Основи генетичної інформації

Геном є комплексною молекулярною структурою, що містить у собі повну генетичну інформацію організму – дезоксирибонуклеїнову кислоту (ДНК) – невід'ємний компонент клітини, який визначає всі аспекти розвитку, функціонування та спадковості живих систем (рис. 2.1, а). ДНК містить інструкції для синтезу біологічних продуктів, таких як білки чи рибонуклеїнові кислоти (РНК), є основним носієм генетичної інформації. Ця інформація передається від одного покоління до іншого, визначаючи характеристики та властивості нащадків.

Кожна елементарна одиниця геному, відома як ген, працює як інструкція для синтезу певного біологічного продукту. Загальна сума всіх генів, яку містить організм, складає його геном.

Вивчення геному та його функцій за допомогою сучасних методів та технологій входить в область геноміки. Геномні проекти розкривають структурні та функціональні аспекти генетичного матеріалу, що сприяє глибокому розумінню різноманітних біологічних процесів.

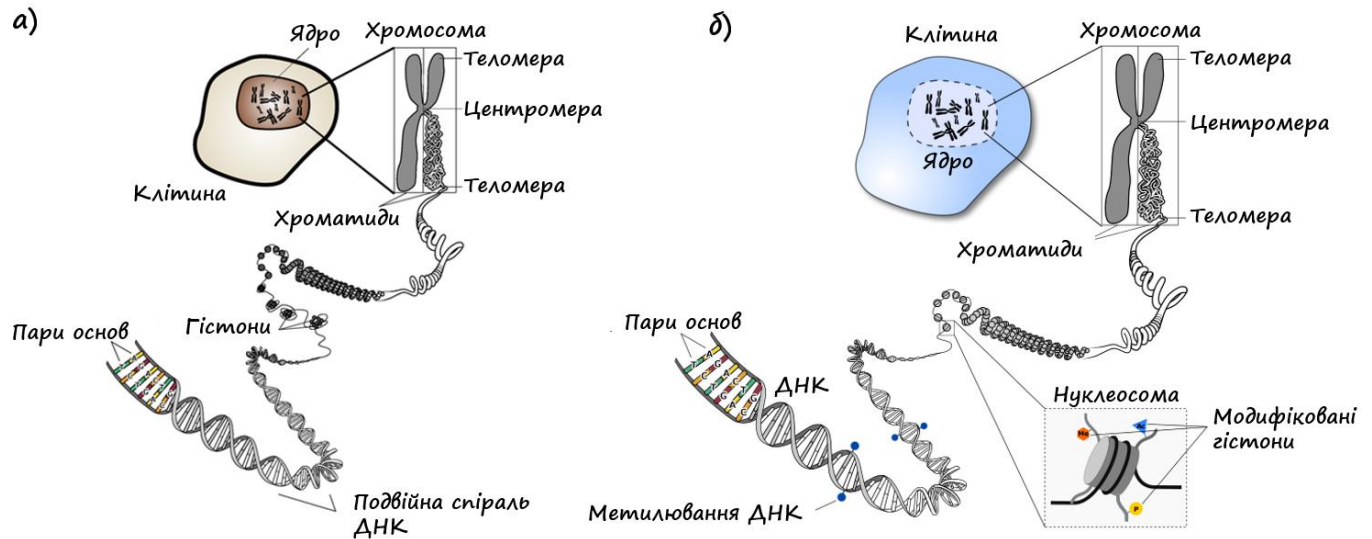


Рис. 2.1 Геном (а) і епігеном (б)

Епігеном: Засіб регуляції генетичної експресії

30

Паралельно генетичній інформації, епігенетика досліджує зміни у експресії генів, які не пов'язані із змінами у послідовності ДНК.

Епігеном (всі епігенетичні зміни, які відбуваються в організмі) є важливим засобом регуляції генетичної експресії в клітині (рис. 2.1, а). Він визначає, як гени взаємодіють з навколишнім середовищем та як контролюється їхня активність. Епігенетичні механізми включають різні види хімічних змін, які можуть відбутися в послідовностях, які фланкують гени (*upstream*, *downstream* – послідовностях біля генів) і впливати на їхню функцію.

Одним із ключових епігенетичних механізмів є метилування ДНК, яке впливає на активність генів шляхом додавання метильних груп до азотистої основи – цитозину. Іншим важливим аспектом є модифікація гістонів, які є білками, що утворюють структурну основу хромосом. Зміни в гістонах можуть відкривати або закривати доступ до генетичної інформації.

Епігенетичні зміни можуть успадковуватися і впливати на розвиток та функціонування організму. Розуміння епігеномів є важливим для розкриття механізмів розвитку різних захворювань та вдосконалення стратегій лікування, що робить цю галузь біології надзвичайно цікавою та перспективною для досліджень у галузі громадського здоров'я.

Епігенетичні регулятори, такі як метилування та ацетилювання хроматину, впливають на спадковість та фенотип, розширюючи наше розуміння біологічних механізмів на рівні геному та його епігеномного контексту.

Взаємодія геному та епігеному: Відкриття перетинів

Взаємодія геному та епігеному визначає ключові аспекти регуляції генетичної експресії та функцій організму. Зокрема, це включає в себе вивчення того, як епігенетичні зміни, такі як метилування ДНК чи модифікації гістонів, впливають на взаємодію генів із різними ділянками геному.

Перетини між геномом і епігеномом можуть проявитись і визначити різ-

номанітні аспекти біологічних процесів. Наприклад:

- Метилування промоторів генів: метилування ДНК в послідовностях промоторів генів може пригнічувати їхню експресію, таким чином регулюючи доступ до генетичної інформації.
- Модифікації гістонів: зміни в гістонах, такі як ацетилювання чи деацетилювання, можуть впливати на конформацію хромосом та доступність генів для транскрипції.
- Некодуючі РНК: епігенетичні механізми, пов'язані із некодуючими РНК, можуть взаємодіяти з генетичною інформацією та впливати на її експресію.
- Інтерації (безпосередня взаємодія) з факторами навколишнього середовища: зовнішні фактори, такі як дії стресу чи харчові звички, можуть впливати на епігенетичний ландшафт, визначаючи, які гени активуються або пригнічуються.
- Механізми перепрограмування клітин: такі процеси як перепрограмування клітин можуть змінювати епігенетичний стан клітин, змінюючи їхню спеціалізацію та функції.

Таким чином, існують різноманітні способи взаємодії між геномом та епігеномом у визначенні фенотипу та реакції організму на зміну умов існування.

Відкриття перетинів між геномом і епігеномом розкриває важливі механізми, які дозволяють регулювати генетичну інформацію без змін в самій послідовності ДНК. Це сприяє глибшому розумінню того, як геном та епігеном взаємодіють для формування фенотипу та відповіді організму на зовнішні чинники.

Геном та епігеном виступають у якості двох важливих аспектів біологічної інформації, але вони відрізняються за своєю природою та функціо-

нальністю. Розглянемо відмінності та спільні риси між ними табл. 2.1.

Загалом, геном та епігеном взаємодіють, створюючи складний мережевий вузол, який детермінує розвиток та функціонування живих організмів.

Після появи нових методів секвенування та біоінформатичних підходів стало можливим визначити епігеном як сукупність епігенетичних характеристик геному на молекулярному рівні.

Епігеном – це сукупність всіх епігенетичних змін, що відбуваються в геномі клітини чи організму. Епігенетичні зміни включають в себе метилування ДНК, модифікації гістонів, експресію мікроРНК та інші епігенетичні механізми, які визначають, як гени вмикаються чи вимикаються, а також які з них мають бути активні протягом певного часу чи за конкретних умов.

Епігеном є динамічним та реагує на зовнішні впливи, такі як середовище, харчування та стрес. Він обумовлює клітинний фенотип і може бути успадкований від одного покоління до іншого. Епігеном є важливим аспектом регуляції генетичної інформації та визначає, як гени взаємодіють з оточуючим середовищем для формування різноманітності клітин та їхніх функцій у організмі.

Міжнародний проект ENCODE (*ENCyclopedia Of DNA Elements*) – це масштабна ініціатива, спрямована на розкриття та розуміння функції геному людини. Цей проект був запущений у 2003 році та є спільною роботою науковців з усього світу.

Основна мета проекту ENCODE – це вивчення та інтерпретація елементів ДНК, які регулюють функції генів та визначають клітинний фенотип. ENCODE допомагає зрозуміти, як різні частини геному взаємодіють між собою та як це впливає на розвиток, функціонування та характеристики клітин.

Таблиця 2.1

Відмінності та спільні риси між геномом та епігеномом

	Геном	Епігеном
Природа інформації	Являє собою комплекс ДНК, який містить генетичну інформацію, що кодує білки та інші біомолекули	Включає всі молекулярні зміни та модифікації, які відбуваються на рівні ДНК та гістонів, визначаючи доступність генетичної інформації
Стабільність	Зазвичай сталий та майже незмінний протягом життя організму	Може бути динамічним та змінюватися в залежності від впливів навколишнього середовища та розвитку організму
Специфічність	Кодує основну генетичну інформацію та послідовності білків	Визначає, як генетична інформація інтерпретується та використовується в конкретний момент часу
Взаємозв'язок	Геном та епігеном тісно взаємопов'язані, оскільки епігенетичні механізми впливають на функції генів	
Визначення фенотипу	Як геном, так і епігеном відіграють важливу роль у визначенні фенотипу організму, тобто його зовнішніх властивостей та характеристик	
Регуляція генетичної експресії	Епігенетика визначає, які гени будуть активовані чи пригнічені в певний час, що регулює рівень генної експресії	
Спадковість	Як геном, так і епігеном можуть передаватися від покоління до покоління та впливати на успадкування характеристик організму	

32

Ключові завдання проекту ENCODE включають в себе:

- Картування функціональних елементів геному: вивчення та побудова карт елементів, які взаємодіють з генами та впливають на їхню роботу.
- Визначення епігенетичних маркерів: дослідження метилювання ДНК, модифікацій гістонів та інших епігенетичних змін, які визначають активність генів.
- Аналіз транскриптоміки: вивчення та аналіз різноманітних форм РНК, які виникають в процесі транскрипції генів.
- Вивчення взаємодії генів та їхніх регуляторів: дослідження взаємодії між генами та іншими регуляторними елементами.

Проект ENCODE містить інформацію щодо більш ніж 150 різних типів клітин людини та їх епігенетичних характеристик (рис 2.2).

Проект ENCODE надає важливі дані та інструменти для розуміння складності генетичної регуляції та функцій геному людини. Він важливий для подальшого розвитку генетичних досліджень та медичної науки.

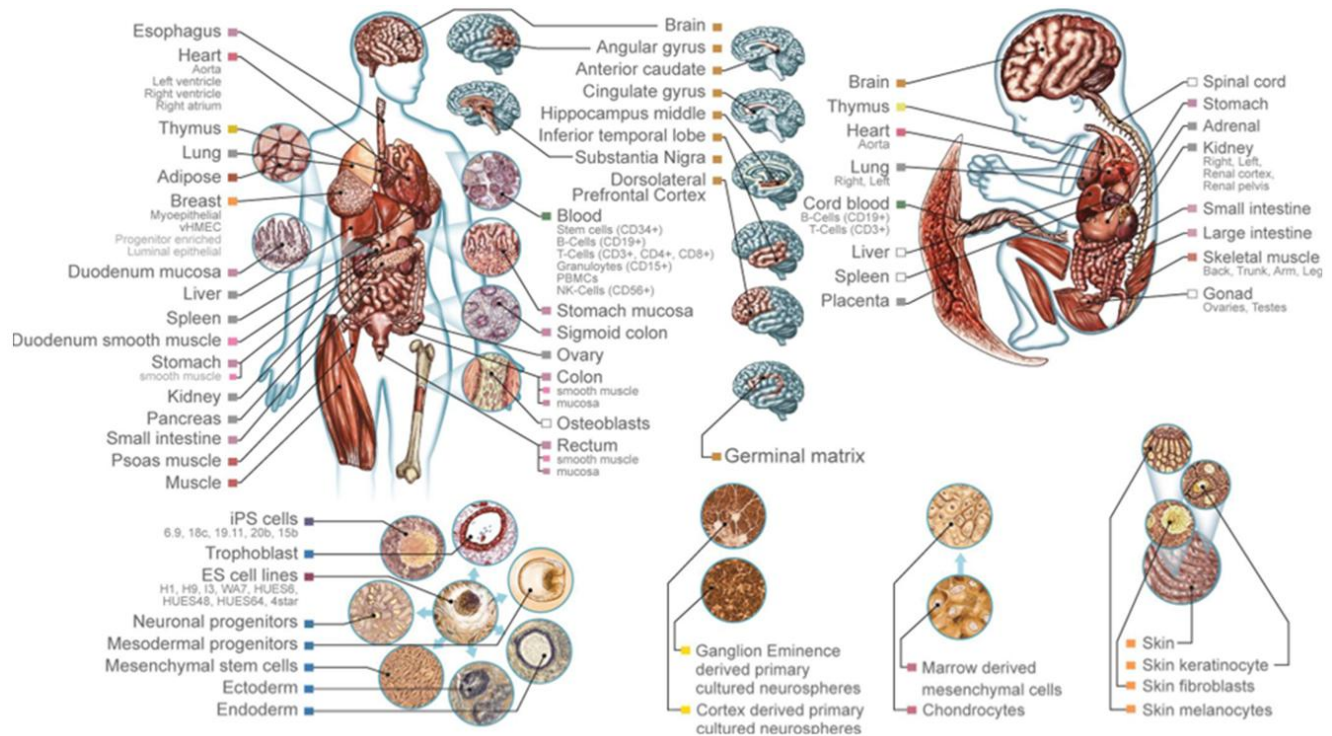


Рис 2.2 Типи тканин і клітин, профільовані консорціумом Roadmap Epigenomics

Первинні тканини та типи клітин, показані для всіх основних ліній клітин в організмі людини, були наведені, включаючи кілька зразків мозку, серця, м'язів, шлунково-кишкового тракту, жирової тканини, шкіри та репродуктивних клітин, а також лінії імунних клітин, ESC (*embryonic stem cells*) та індуковані плюрипотентні стовбурові (iPS) клітини та диференційовані лінії, одержані з ESC.

2.2. Епігенетичні механізми

Всі клітини організму мають однаковий геном, але їхні індивідуальні характеристики визначаються різноманітністю епігенетичних міток (рис. 2.3, 2.4). Ці мітки не змінюють послідовність ДНК, але впливають на експресію генів, є ключовим елементом в утворенні унікального фенотипу клітин. В контексті епігенетики, вивчається та усвідомлюється природа цих модифікацій, які передаються від клітини до клітини та успадковуються від покоління до покоління. Ці механізми є важливими, оскільки вони визначають різноманіття функцій та властивостей клітин, сприяючи глибшому вивченню загальних закономірностей біологічного розвитку та здоров'я.

Основні епігенетичні механізми включають (рис. 2.5):

1. Метилування ДНК: модифікація цитозину у геномі може впливати на експресію генів.
2. Модифікації гістонів: модифікації амінокислотних залишків у гістонів впливають на доступність генетичної інформації.
3. Некодуючі РНК: мікро-РНК та інші види некодуючих РНК можуть взаємодіяти з мРНК і регулювати її стабільність та ефективність трансляції.

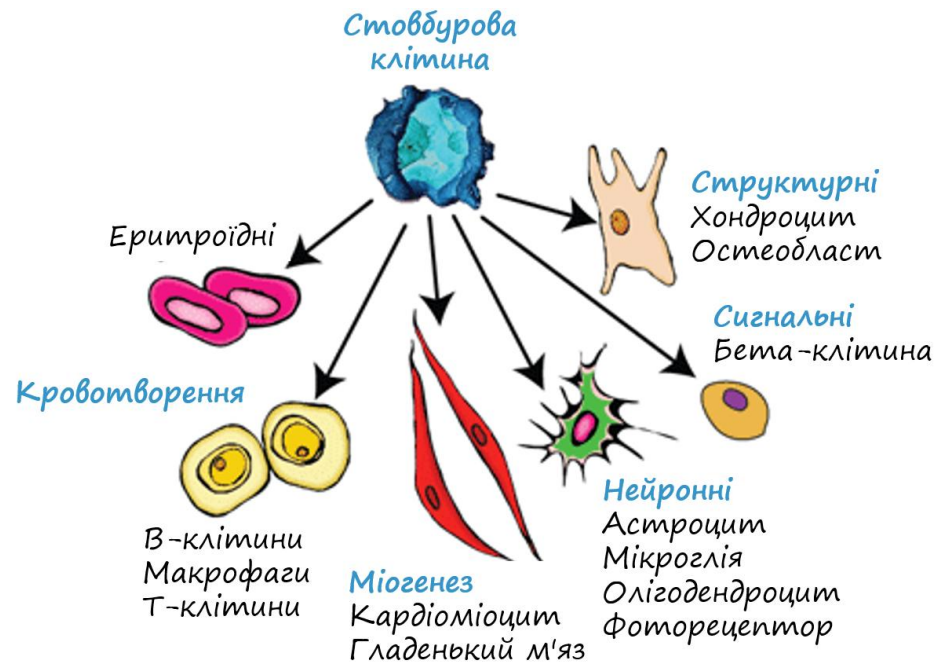


Рис 2.3 Всі клітини організму мають однаковий геном. Однак вони відрізняються одна від одної, оскільки мають різний епігеном

34

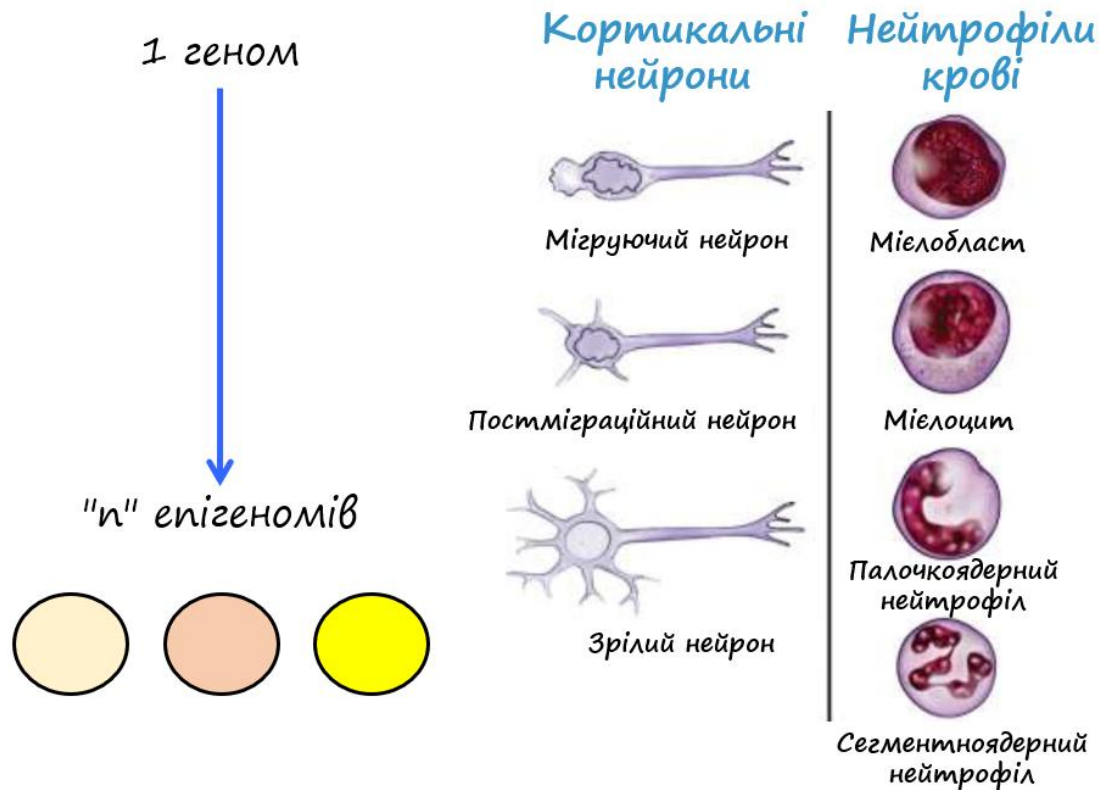


Рис 2.4 Епігенетичні механізми задають транскрипційні програми в часі та просторі

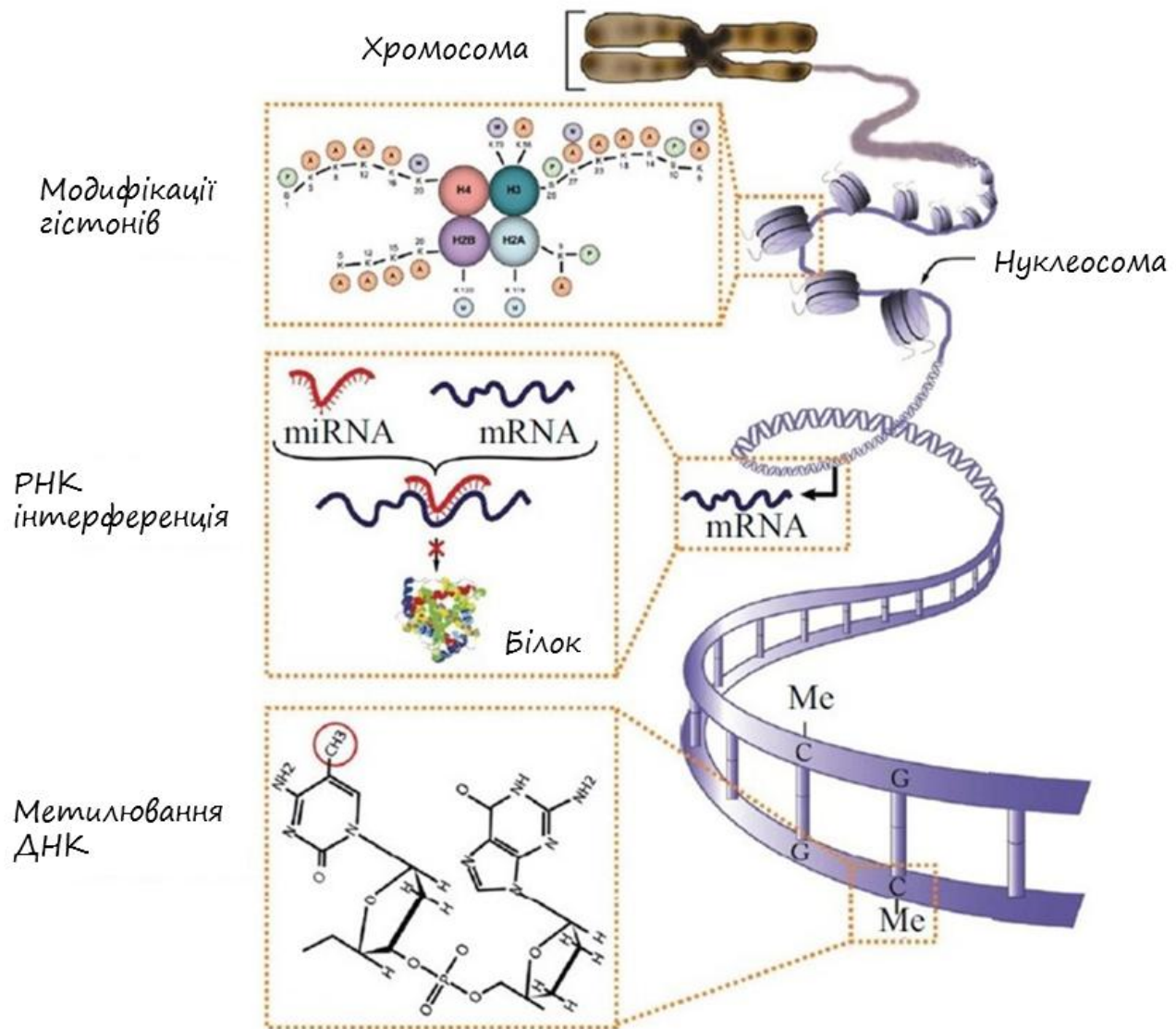


Рис. 2.5 Основні епігенетичні механізми

Ці механізми є важливим для вивчення розвитку, спадковості, а також розуміння різних захворювань і розробки епігенетичної терапії.

Білки, які беруть участь у епігенетичній регуляції, можна умовно класифікувати на три основні групи: "Writers", "Erasers" і "Readers" (рис. 2.6).

- "Writers" (формують модифікації): ця група білків відповідає за введення епігенетичних міток в хроматин. Наприклад, метилтрансферази додають метильні групи на ДНК чи гісто-

ни, створюючи метильну мітку. Можуть вноситись і інші маркери.

- "Erasers" (знімають модифікації): білки цієї категорії виконують функцію вилучення епігенетичних міток, забезпечуючи динаміку регуляції. Наприклад, деметилази можуть видаляти метильні групи, що призводить до змін в епігенетичному ландшафті.
- "Readers" (розпізнають відповідні модифікації): ці білки розпізнають епігенетичні модифікації та взаємо-

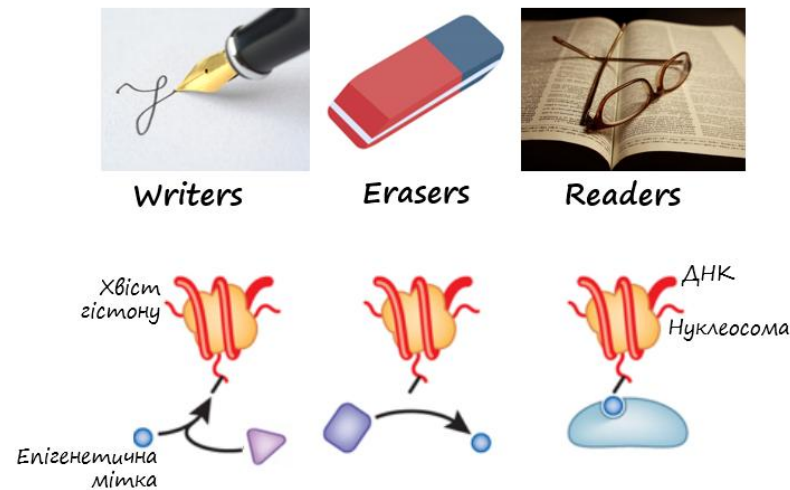


Рис. 2.6 Білки, які беруть участь у епігенетичній регуляції

36

діють з ними, передаючи сигнали для активації чи репресії генів. Наприклад, білки, які мають бромодомени, можуть взаємодіяти з ацетилюваними гістонами.

Ця класифікація дозволяє краще розібратися у ролі різних білків у контролі епігенетичних модифікацій та їх впливу на функції генів та клітин.

2.2.1 ДНК метилювання та його роль у регуляції генної експресії

ДНК метилювання є важливим епігенетичним механізмом, який впливає на регуляцію генної експресії у клітинах. Цей процес полягає в приєднанні метильних груп до цитозину в ДНК, що впливає на доступність генетичної інформації. Введені метильні мітки можуть модифікувати структуру хроматину та взаємодіяти з різними білками, які регулюють активність генів.

У цьому розділі ми розглянемо процеси та механізми ДНК метилювання, вивчаючи його вплив на клітинні функції та детально аналізуючи роль у регуляції генної експресії. Розглянемо ключові аспекти, такі як патерни мети-

лювання, функції метилтрансфераз та взаємозв'язок із здоров'ям та захворюваннями.

ДНК метилювання розкриває механізми молекулярної регуляції, які не тільки розширюють наше розуміння перебігу процесів у клітинах, але і мають важливі наслідки для розвитку терапевтичних стратегій та вивчення генетичних аспектів різних захворювань.

Патерни метилювання

Патерни (англ. *Pattern* – «зразок, шаблон; форма, модель; схема, діаграма») метилювання вказують на розташування та ступінь метилювання конкретних цитозинових основ в молекулі ДНК. Це розподілення метильних груп може проявлятися у вигляді специфічних метилювальних "підписів" або патернів, які можна асоціювати з різними клітинними станами, розвитком, або станами здоров'я та захворювань.

- Геномні острівці: деякі області в геномі, відомі як "геномні острівці," мають низький рівень метилювання, в той час як більша частина геному

може бути гіперметильованою. Ці геномні острівці часто розташовані поруч з генами та пов'язані з їх регуляцією.

- Метилування в регуляторних елементах: метилування в областях, таких як міжгенні області та регуляторні елементи, може впливати на доступність білків та інших регуляторів генів. Наприклад, метилування в промоторних областях може приглушувати експресію генів.
- Патерни метилування під час розвитку: зміни в патернах метилування часто спостерігаються під час розвитку організму, відзначаючи специфічні етапи розвитку.
- Геномні зміни при захворюваннях: взаємозв'язок між метилуванням та захворюваннями, такими як рак чи нейродегенеративні захворювання, також має свої унікальні патерни.

Вивчення цих патернів метилування допомагає розуміти, як зміни в епігенетичних маркерах впливають на функції генів та розвиток різних станів організму.

Метилтрансферази, їх функції та взаємозв'язок із здоров'ям та захворюваннями

Метилтрансферази (МТ) є класом ферментів, відповідальних за перенесення метильних груп (*Writers*). У контексті ДНК, метилтрансферази відіграють ключову роль у процесі метилування, додавання метильних груп ($-\text{CH}_3$) до цитозинових основ в молекулі ДНК (рис. 2.7). Взаємодія метилтрансфераз з ДНК визначає метилування, що впливає на генетичну експресію та різноманітні біологічні процеси.

Функції метилтрансфераз:

- Метилування ДНК: основна функція метилтрансфераз полягає в перенесенні метильних груп на цитозинові основи ДНК, що може призвести до метилування цитозину в CpG-динуклеотидах (рис. 2.8). Як правило, місцями метилування є динуклеотиди CpG (у хребетних) (рис. 2.9); CpG-острівці перед генами переважно неметильовані.
- Регуляція генної експресії: метилування ДНК може впливати на доступність генетичної інформації для транскрипційних факторів, регулюючи тим самим експресію генів (рис. 2.10, 2.11).

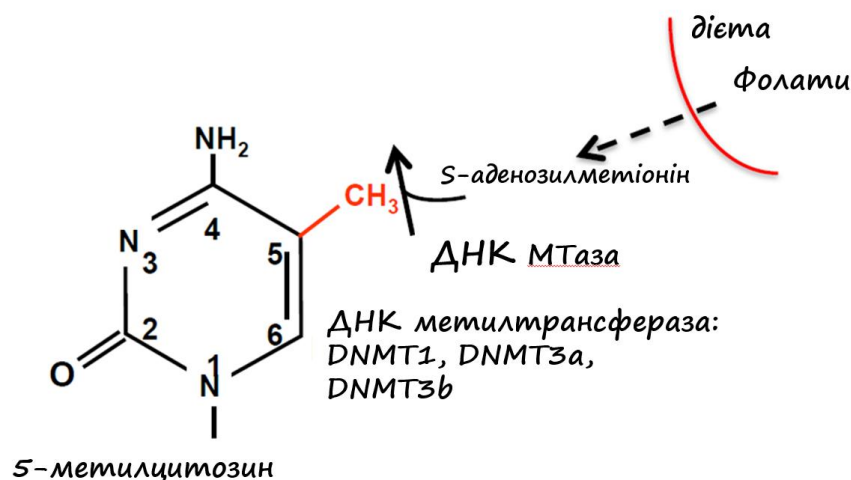


Рис. 2.7 ДНК метилування

- Розвиток і диференціація клітин: метювання генів відіграє вирішальну роль у розвитку та диференціації клітин, визначаючи їхню спеціалізацію та функції.
- Захист від ретровірусів: метювання ДНК є частиною оборонної стратегії клітини проти ретровірусів та мобільних генетичних елементів.

Загалом, для нормальних клітин характерно, що високий рівень метювання послідовностей ДНК спостерігається в сателітній ДНК, повторюваних елементах геному (в тому числі в транспозонах та їх інертних формах), унікальній міжгенній ДНК (рис. 2.12). Відсутність метювання CpG-острівців в інших областях геному (підтримання неметильованого стану) може бути обумовлена тим, що послідовності ДНК захищені білками, деметилази (*Erasers*) постійно активні. Окрім того, транскрипція в ранньому ембріогенезі потребує відсутності метювання ДНК у цих областях геному.

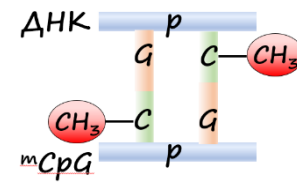


Рис. 2.8 Метювання цитозину в CpG-динуклеотидах



Рис. 2.9 Метильовані CpG-острівці

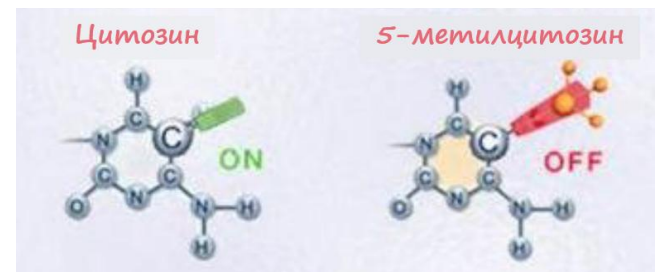


Рис. 2.10 Вплив метювання на доступність генетичної інформації для транскрипційних факторів

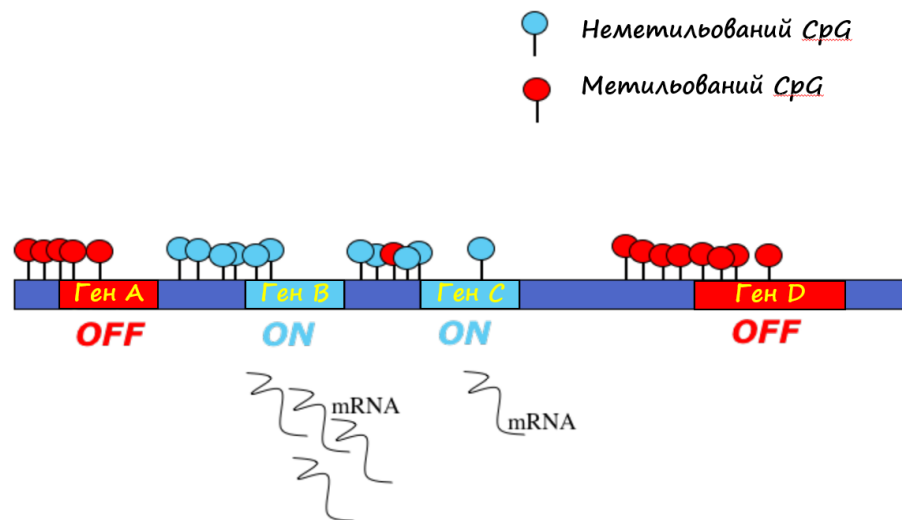


Рис. 2.11 Вплив метювання на експресію генів

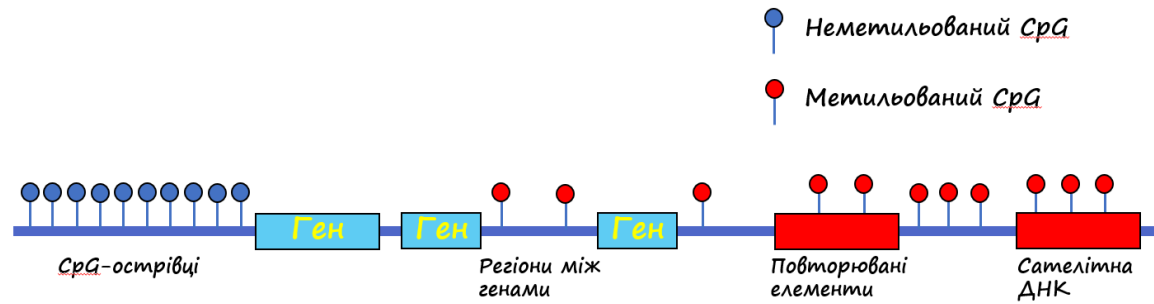


Рис. 2.12 Стан метилювання ДНК в нормальних клітинах

Взаємозв'язок метилювання ДНК із здоров'ям та захворюваннями:

- Рак: аномальне метилювання може призвести до аномальної генетичної експресії, що часто спостерігається в ракових клітинах (рис. 2.13). За ракової трансформації клітин відбувається різке спотворення метилювання ДНК внаслідок:

- ✓ відсутності донорів метильних груп, призводить до раку, гепатоми;
- ✓ гіперметилювання ДНК призводить до раку;
- ✓ повне виключення (*knockout*) гену ДНК-метиلاзи призводить до зупинки розвитку, апоптозу, смерті (без метилювання ДНК життя неможливе!).

Починається процес ракової трансформації з повногеномного деметилювання, по закінченню – CpG-острівці гіперметилювані, їх багато, регіони між генами та пов-

торювані елементи – гіпометилювані та їх мало.

- Нейродегенеративні захворювання: зміни в метилюванні можуть бути пов'язані з розвитком нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Альцгеймера.
- Захворювання серця: деякі дослідження показують, що метилювання може впливати на гени, пов'язані з серцево-судинними захворюваннями.
- Регуляція імунної системи: метилювання генів, що регулюють імунну систему, може впливати на вразливість організму до інфекцій та імунних розладів.

Дослідження взаємозв'язку метилтрансфераз та їхніх функцій із здоров'ям та захворюваннями має велике значення для розуміння молекулярних механізмів, що лежать в основі різних станів організму та розвитку захворювань.

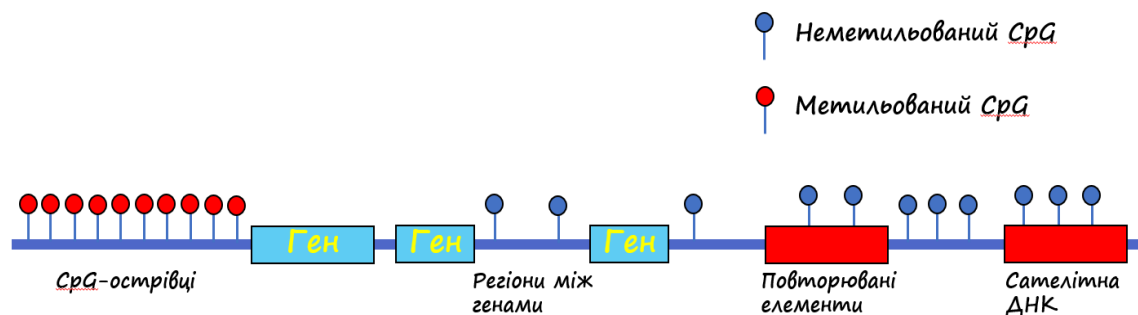


Рис. 2.13 Стан метилювання ДНК за ракової трансформації

Деметилування ДНК

Деметилування ДНК, або видалення метильних груп з молекули ДНК, є важливим епігенетичним процесом, який регулює генетичну експресію та функції клітин. Цей процес включає в себе роботу специфічних ферментів (*Erasers*), що відіграють критичну роль у збереженні цілісності геному та клітинного розвитку.

Деметилування ДНК – це епігенетичний процес, під час якого метильні групи видаляються з молекули ДНК, змінюючи таким чином її структуру та функції. Цей процес відіграє важливу роль у регуляції генетичної експресії та забезпеченні нормального функціонування клітин та організму в цілому (рис. 2.14)

Деметилування ДНК може відбуватися в різних частинах геному та відігравати важливу роль у регуляції процесів диференціації, росту та розвитку. Більш того, порушення деметилування пов'язано з різноманітними захворюваннями, включаючи рак та неврологічні порушення.

Вивчення ферментів, які відповідають за деметилування ДНК, дозволяє краще розуміти молекулярні механізми, які лежать в основі регуляції генетичної інформації та динаміки клітинних процесів.

2.2.2 Гістонові модифікації та їх вплив на хроматинову структуру

Білки гістони

Гістони – це білкові молекули, які утворюють комплекси з ДНК і відіграють ключову роль у формуванні структури хромосом та регулюванні доступу до генетичної інформації.

Корові гістони складають ядро (серцевину) нуклеосоми (рис. 2.15, 2.16).

Гістони (H1, H2A, H2B, H3 і H4) містять від 102 до 135 амінокислотних залишків і мають загальну схему будови (рис 2.17).

В їх первинній структурі (порядок чергування амінокислотних залишків) можна виділити дві частини: глобулярну та N-кінцеву неупорядковану (хвіст) завдовжки від 20 (H2A) до 40 (H3) амінокислотних залишків. Гістон H2A також відрізняється наявністю помітного C-кінцевого хвоста завдовжки приблизно 15 залишків.

Всі гістони збагачені амінокислотами з позитивно зарядженими бічними групами: лізином і аргініном (рис. 2.18). В гістоні H1 лізин складає 29 %, в H3 аргінін – 13 %.

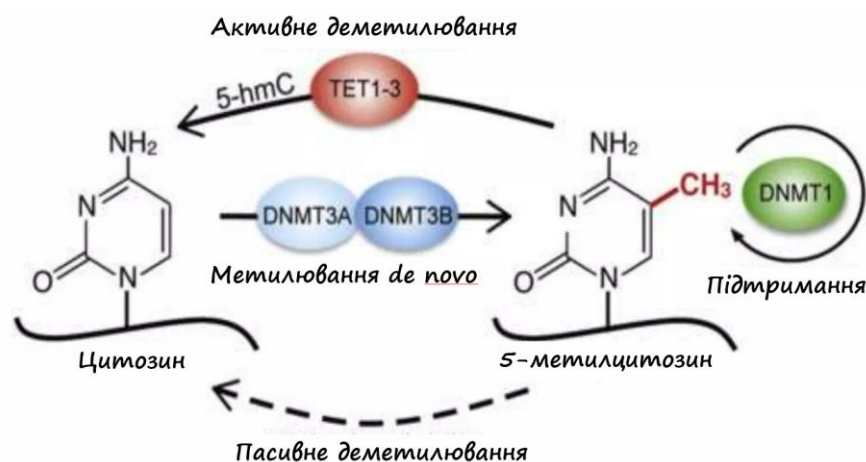


Рис. 2.14 Деметилування ДНК

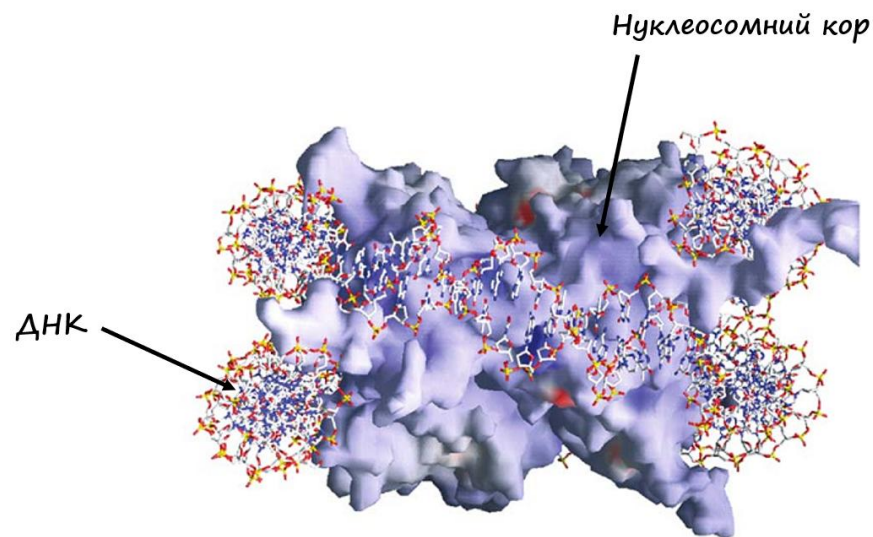


Рис. 2.15 3D структура нуклеосоми

41

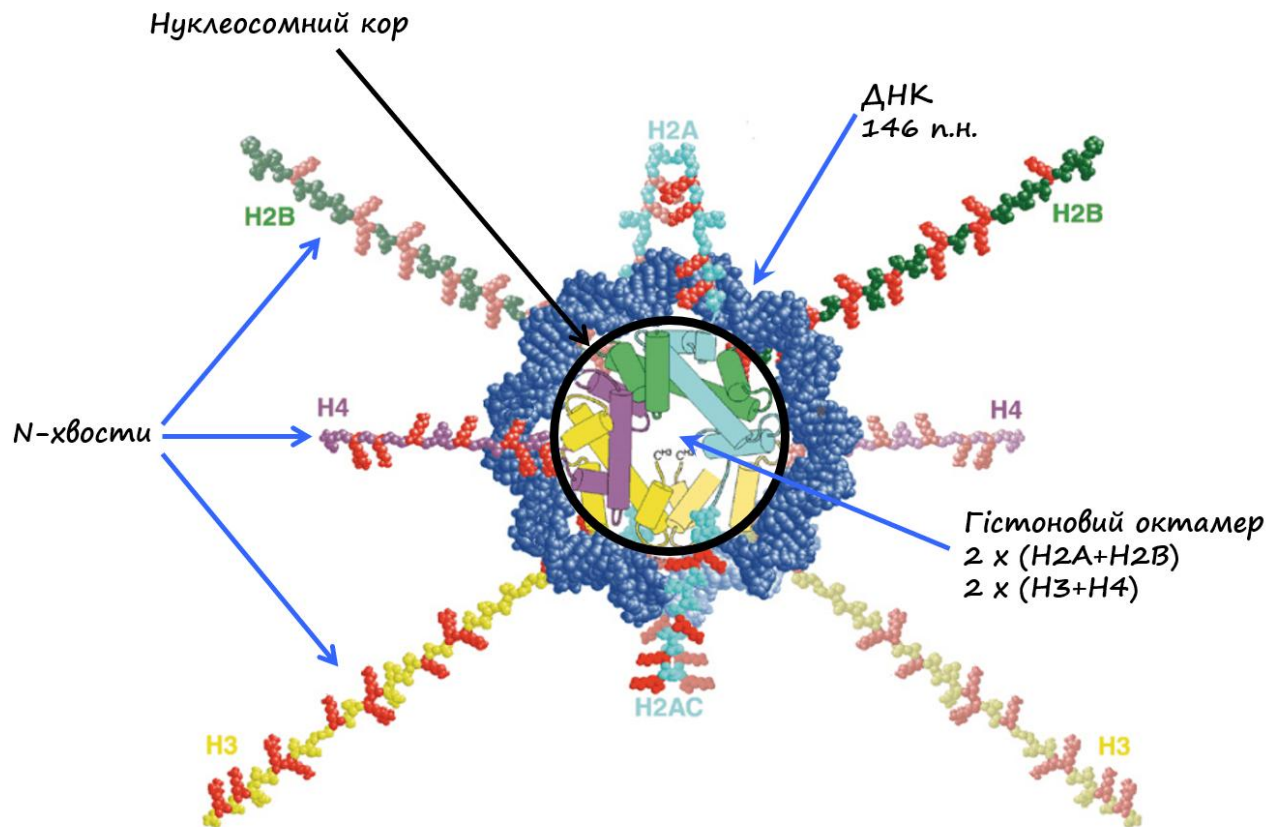


Рис. 2.16 Структура нуклеосоми

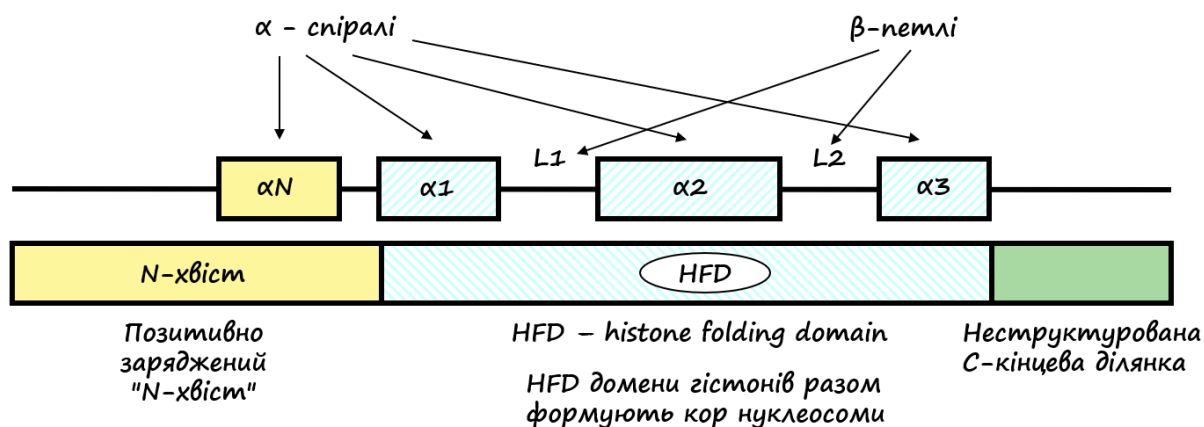


Рис. 2.17 Структура корових гістонів (у загальному вигляді)

Невпорядковані хвости практично не містять гідрофобних залишків, вони збагачені позитивно зарядженими амінокислотами і є об'єктом для численних епігенетичних модифікацій.

42

Білки гістонів взаємодіють з ДНК, створюючи структури, які дозволяють зберігати, передавати та регулювати генетичну інформацію. Фізична взаємодія гістонів із зарядженою ДНК дозволяє формувати компактні структури хромосом, необхідні для ефективного функціонування клітини

Нуклеосоми

Компактизація ДНК у ядрі здійснюється за допомогою гістонів та негістонових білків. Гістони H2A, H2B, H3, H4 входять до складу корової нуклеосоми, вони дуже консервативні, тобто однакові у різних організмів.

Нуклеосома – це фундаментальна структурна одиниця хроматину – комплексна організація ДНК та білків, яка відіграє важливу роль у зберіганні, компактизації та регуляції доступу до генетичної інформації в клітині.

До складу нуклеосоми входять:

- **Гістони:** білки $2 \times \text{H2A}$, $2 \times \text{H2B}$, $2 \times \text{H3}$ та $2 \times \text{H4}$, які утворюють октамер, що є ядром нуклеосоми (кор). Ці білки

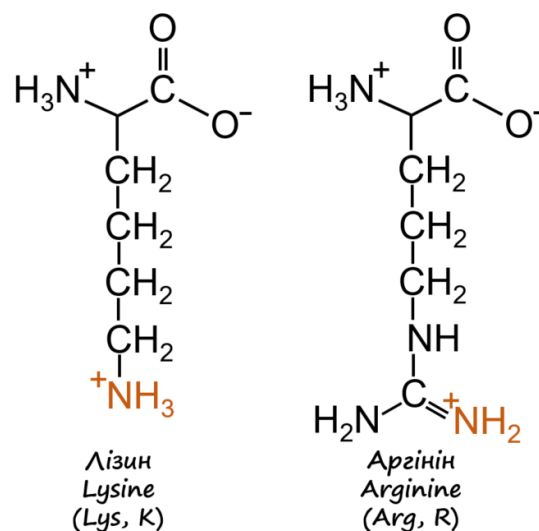


Рис. 2.18 Амінокислоти лізин і аргінін

допомагають утримувати структуру ДНК у вигляді намотаної спіралі.

- **Дволанцюгова молекула ДНК**, яка намотана навколо білкового комплексу гістонів.

Процес формування ДНК-гістонового комплексу розпочинається взаємодією лінійної ДНК з гістонами: стабільними структурними одиницями є гетеродимери H2A-H2B та H3-H4.

Два мотиви гістонів утворюють щільне гідрофобне ядро у вигляді димерів. На поверхні димеру розташовані три області зосередження позитивно за-

ряджених амінокислотних залишків, які, за електростатичним механізмом, можуть взаємодіяти з ДНК. Вони створюють платформу для зв'язування ділянки ДНК довжиною 27–28 пар основ (~ 2,5 витка подвійної спіралі) (рис 2.19).

Два гетеродимери H3-H4 взаємодіють, формуючи чотирьохспіральный пучок між гістоновими мотивами H3 молекул. Це призводить до утворення тетрамеру $2 \times (H3-H4)$ – центрального комплексу в структурі нуклеосоми, який може тимчасово існувати в хроматині. Структура тетрамеру нагадує підкову з хіральністю (здатність відповідного об'єкта мати своє дзеркальне відбиття, не тотожне оригіналу), утворюючи елемент лівої спіралі.

Взаємодія гістонів H4 і H2B розширює "підкову" тетрамеру симетрично двома димерами H2A-H2B в обидва боки, утворюючи октамер $2 \times (H2A-H2B-H3-H4)$. Глобулярні частини гістонів складають октамерний комплекс, який виступає білковим ядром нуклеосоми і стає основною одиницею гістонового кору. На глобулярній поверхні октамеру розташований трек (последов-

ність) з позитивно зарядженими амінокислотними залишками, що взаємодіє з нуклеосомною ДНК завдовжки 145–147 пар основ (рис 2.20).

Ланцюг ДНК звивається навколо гістонового кору що сприяє стійкій асоціації ДНК і гістонів, утворюючи основну одиницю нуклеосоми (рис 2.21).

Амінокислотні хвости гістонів можуть взаємодіяти з іншими ядрами гістонів, що сприяє стабільності нуклеосоми. Крім того, ці хвости можуть піддаватися різноманітним епігенетичним модифікаціям, що впливає на структуру і функцію гістонового комплексу.

Нуклеосоми можуть об'єднуватися в масиви, утворюючи структуру, відому як хроматин – основну структуру хромосом (рис. 2.22). Цей процес сприяє подальшій компактизації і упаковці геному в клітинному ядрі (рис 2.23, 2.24).

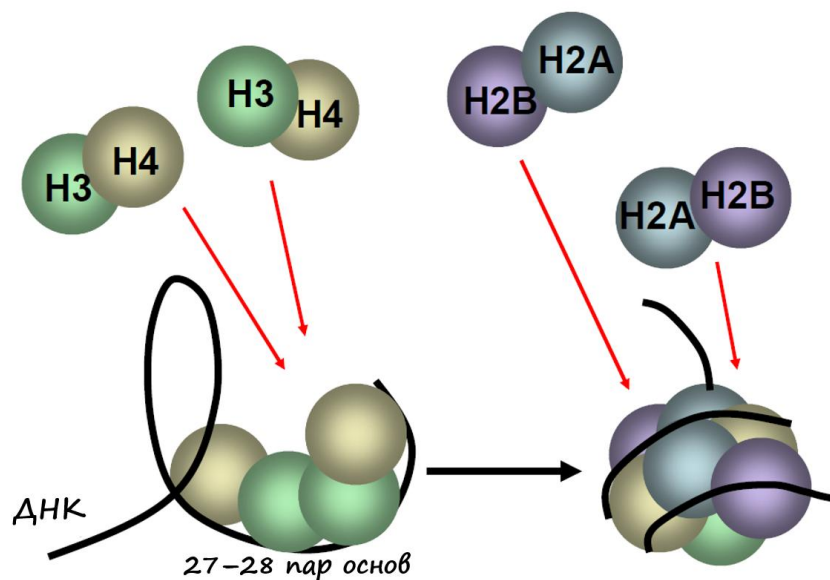


Рис 2.19 Формування ДНК-гістонового комплексу

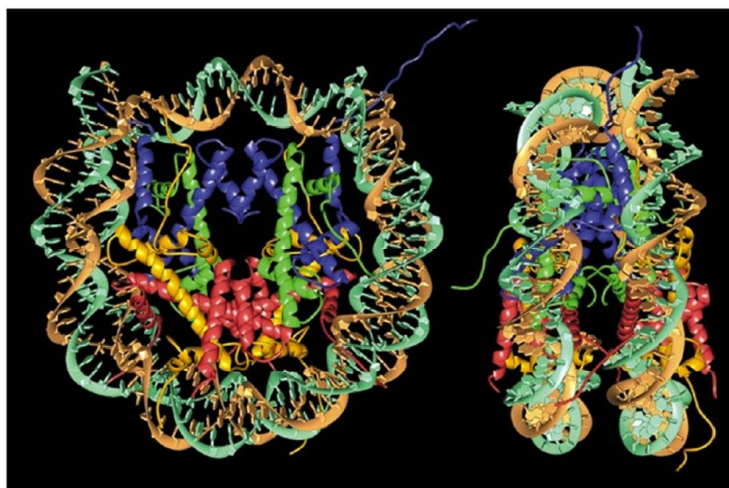


Рис 2.20 Структура нуклеосоми у двох проєкціях

44

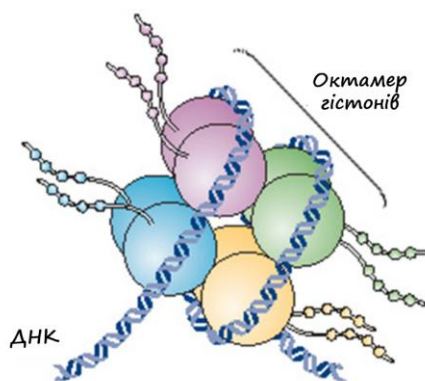


Рис 2.21 Схема структури нуклеосоми

45

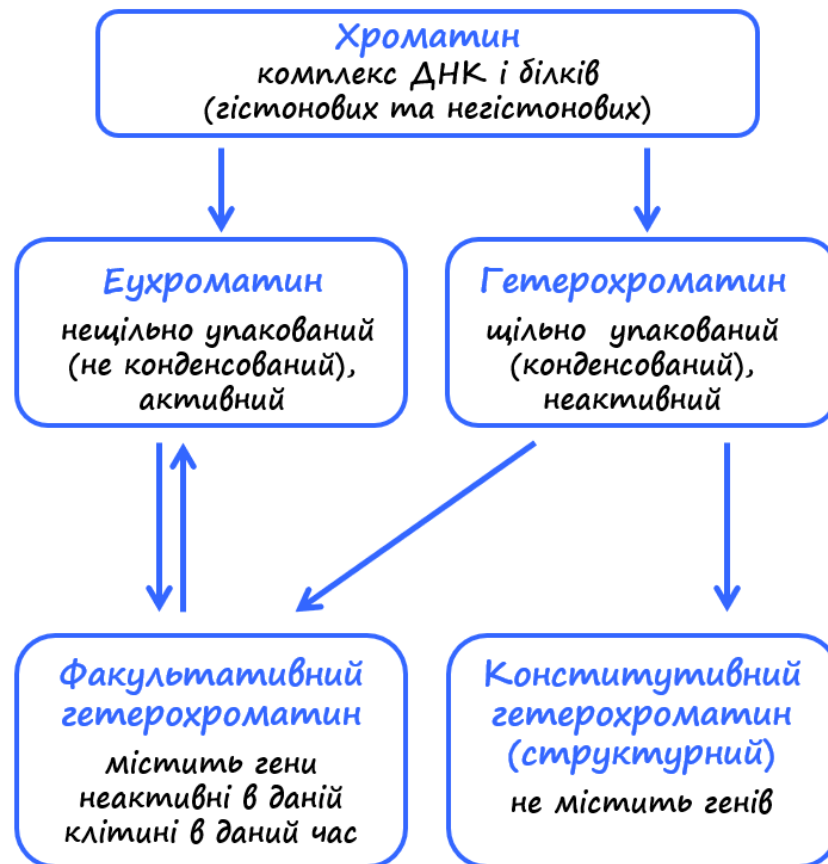
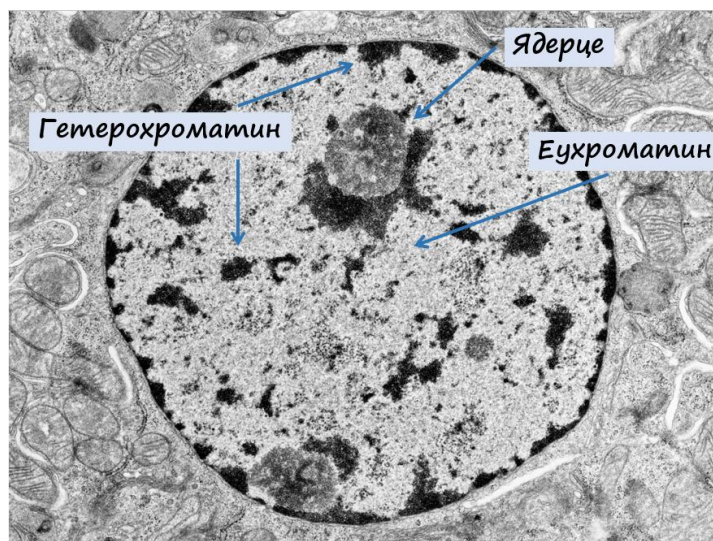


Рис. 2.22 Класифікація хроматину



46

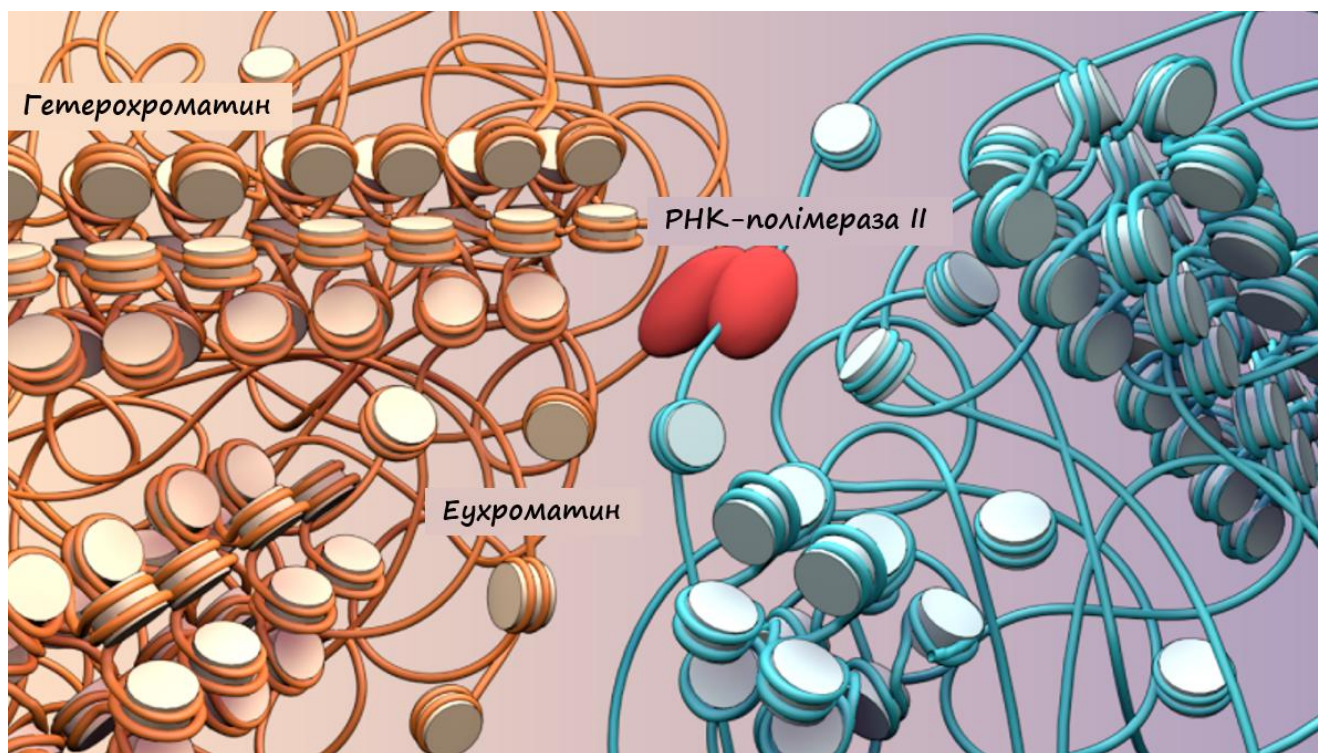


Рис 2.23 Еухроматин і гетерохроматин

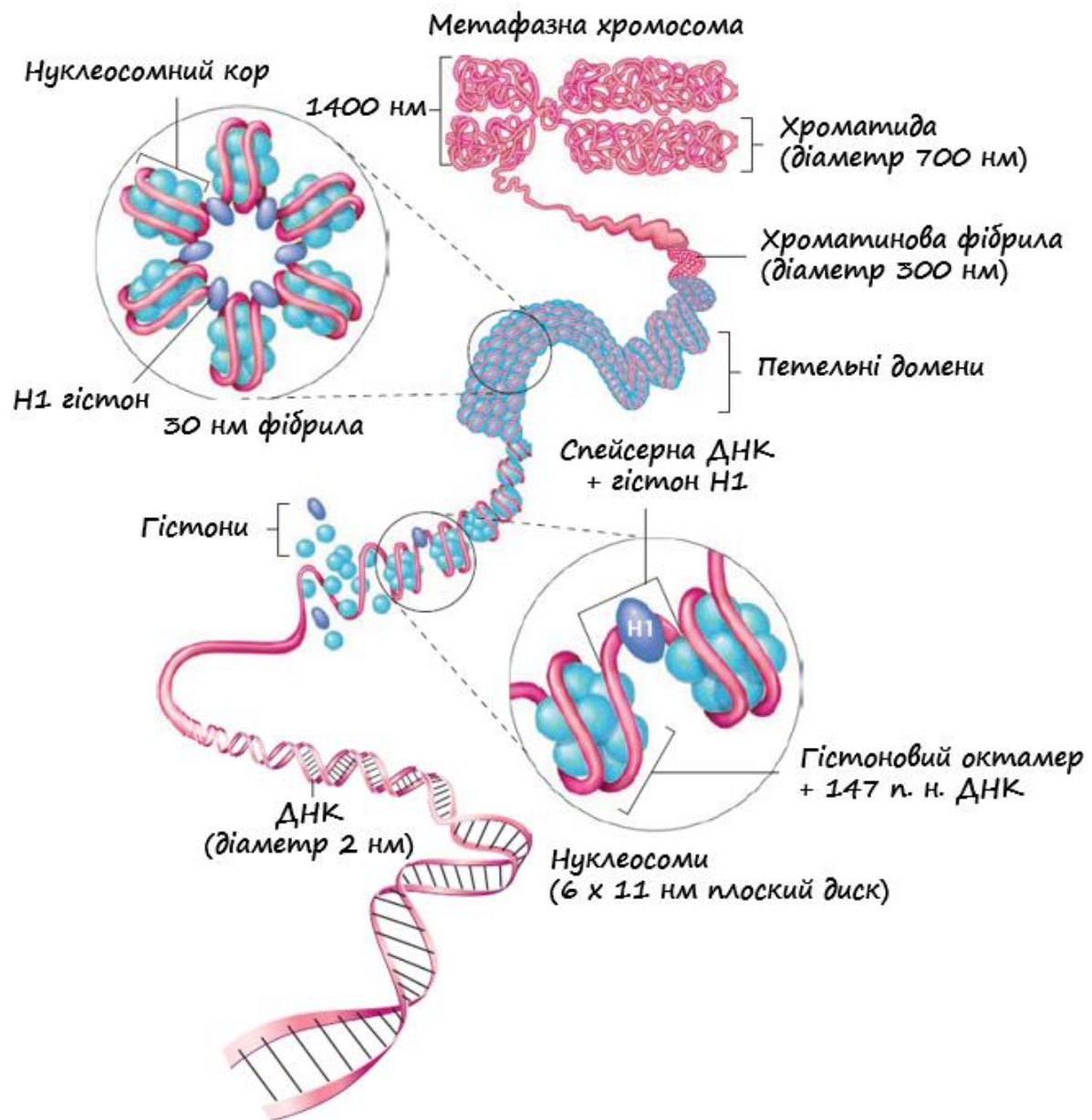


Рис. 2.24 Загальна модель асоціації (взаємодії) гістонів і ДНК для утворення нуклеосом, що ілюструє спосіб, у який кожна товщина волокна може бути згорнута в більш конденсовану структуру, зрештою утворюючи метафазну хромосому

Така організація геному в нуклеосоми та хроматин дозволяє клітині регулювати доступ до різних ділянок генетичної інформації та контролювати її експресію: упаковка ДНК у компактну

форму спричиняє обмеження доступу до неї білків для транскрипції, реплікації і репарації ДНК.

Модифікації гістонових хвостів

Хвости гістонів піддаються різноманітним модифікаціям (рис. 2.25, 2.26), таким як метилювання, яке переважно відбувається на лізині та аргініні. Ацетилювання, убіквітування та сумоїлювання, головним чином, відбуваються на лізині. Фосфорилювання загалом відбувається за рахунок серину і треоніну (табл. 2.1). АДФ-рибозилування

відбувається, переважно, на глутаматі. Специфічні модифікації гістонів в поєднанні відповідають за специфічні функції в окремих ділянках хроматину, таких як реплікація, конденсація хроматину, транскрипція, сплайсинг та відновлення ДНК. Ці унікальні комбінації модифікацій відомі як гістоновий код.

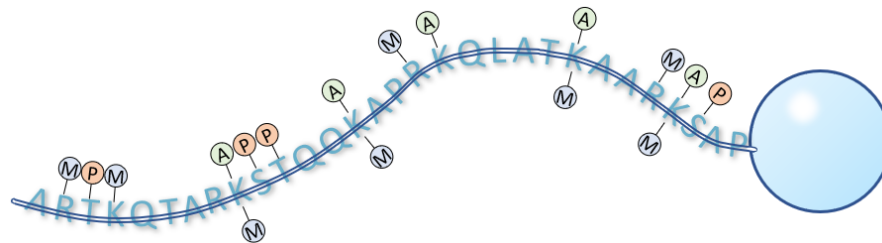


Рис. 2.25 Амінокислотні залишки хвостів гістонів можуть піддаватися епігенетичним посттрансляційним модифікаціям: ацетилювання (А), фосфорилювання (Р) і метилювання (М)

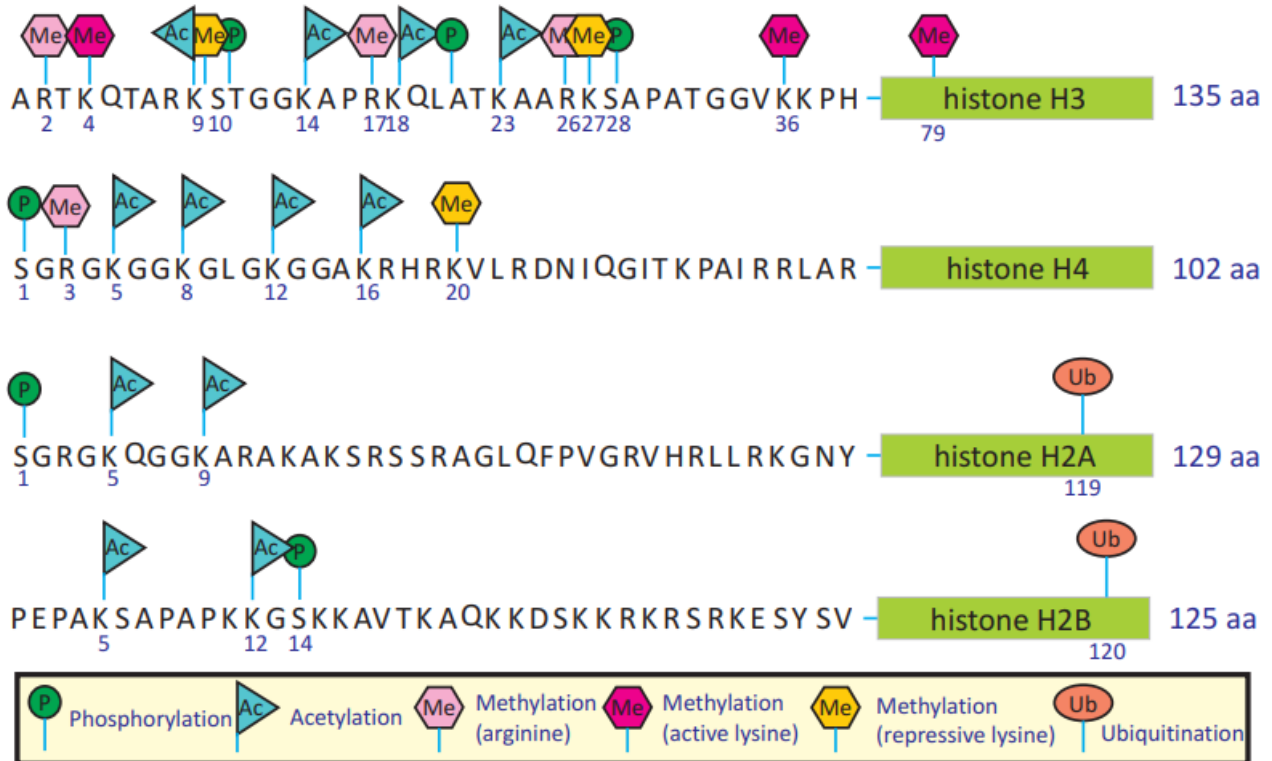


Рис. 2.26 Модифікації гістонів

Таблиця 2.1

Амінокислотні залишки гістонів, що піддаються модифікаціям

Аміно-кислота	Модифікація	Фермент
Лізін (K)	Ацетилювання	HATs
	Деацетилювання	HDACs
	Метилювання	HMTs
	Деметилювання	HDMs
	Убіквітування	Ub лігази
	Деубіквітування	Ub протеази
Аргінін (R)	Метилювання	PRMTs
	Деметилювання	RDMs (деімінази / деметилази)
Серін (S) / треонін (T)	Фосфорилування	Кінази
	Дефосфорилування	Фосфатази

49

Модифікація гістонових хвостів (рис. 2.27) включає участь різних класів білків, які можна умовно розділити на *Writers*, *Erasers*, і *Readers*. Вони взаємодіють з хвостами гістонів, регулюючи хроматинову структуру та експресію генів.

Writers (білки, які формують модифікації):

- Гістон метилтрансферази (HMTs): приєднують метильні групи до амінокислотних залишків гістонових хвостів, що може впливати на структуру хроматину.
- Гістон ацетилтрансферази (HATs): приєднують ацетильні групи до амінокислот, змінюючи взаємодію гістонів з ДНК.

Erasers (білки, які знімають модифікації):

- Гістондеметилази (HDMs): видаляють метильні групи з гістонів, розгортаючи хроматин та впливаючи на експресію генів.

- Гістондеацетилази (HDACs): видаляють ацетильні групи, що може призводити до компактизації хроматину.

Readers (білки, які здатні розпізнати відповідні модифікації):

- Білки з бромодоменами (*Bromodomain-containing proteins*): взаємодіють з ацетилюваними гістонами, беруть участь у розпізнаванні та передачі сигналів експресії генів.
- Білків, які містять *Tudor*-домен (*Tudor domain-containing proteins*), специфічний для розпізнавання та зв'язування з метильованими гістонами та іншими білками. Вони регулюють доступ до генетичної інформації та взаємодію з іншими епігенетичними маркерами. Такі білки відіграють ключову роль у визначенні глобальної хроматинової структури та регуляції генної експресії.

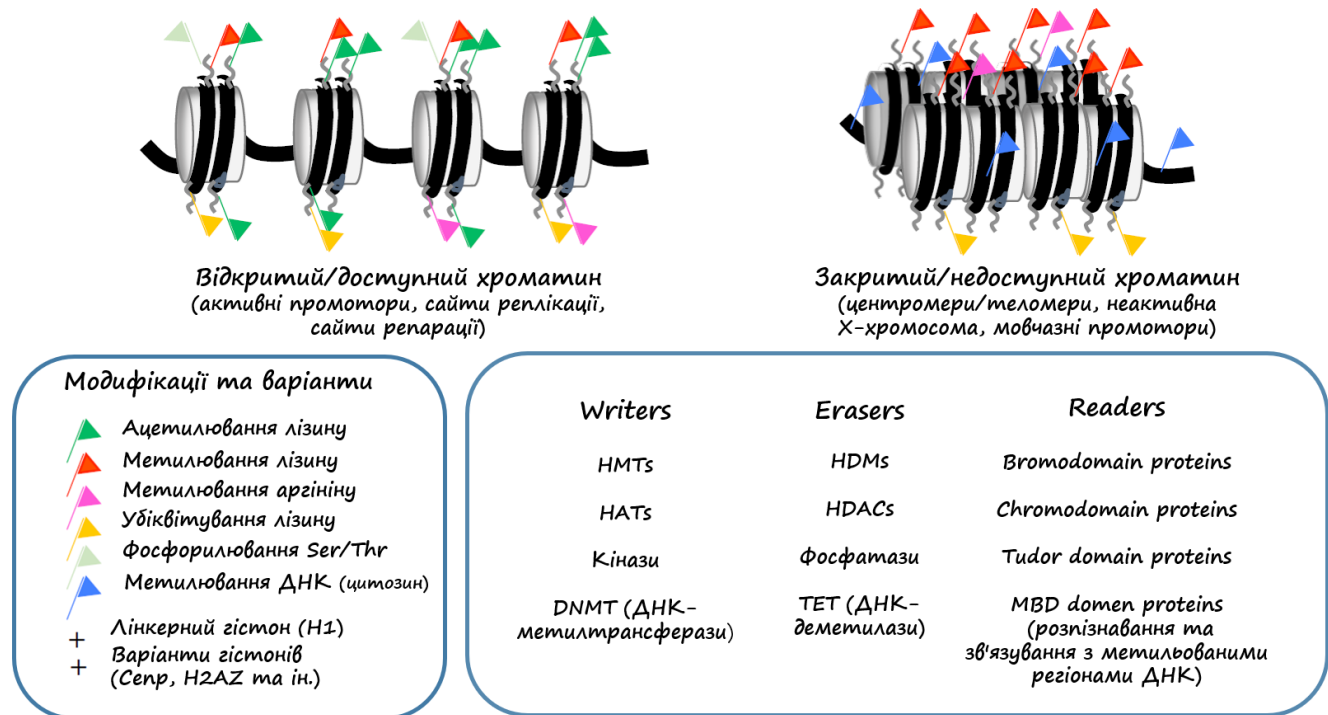


Рис. 2.27 Модифікація хроматину сприяє підтримці клітинної ідентичності та “пам’яті” шляхом створення стабільних (епігенетичних/спадкових) станів увімкнення та вимкнення

“Мовчазні промотори” – це регуляторні регіони ДНК, які, хоча містять елементи промотора, залишаються неактивними або слабо активними, не ініціюючи ефективну транскрипцію генів. Ці області можуть бути активовані за певних умов, розширюючи спектр генетичної експресії в клітині

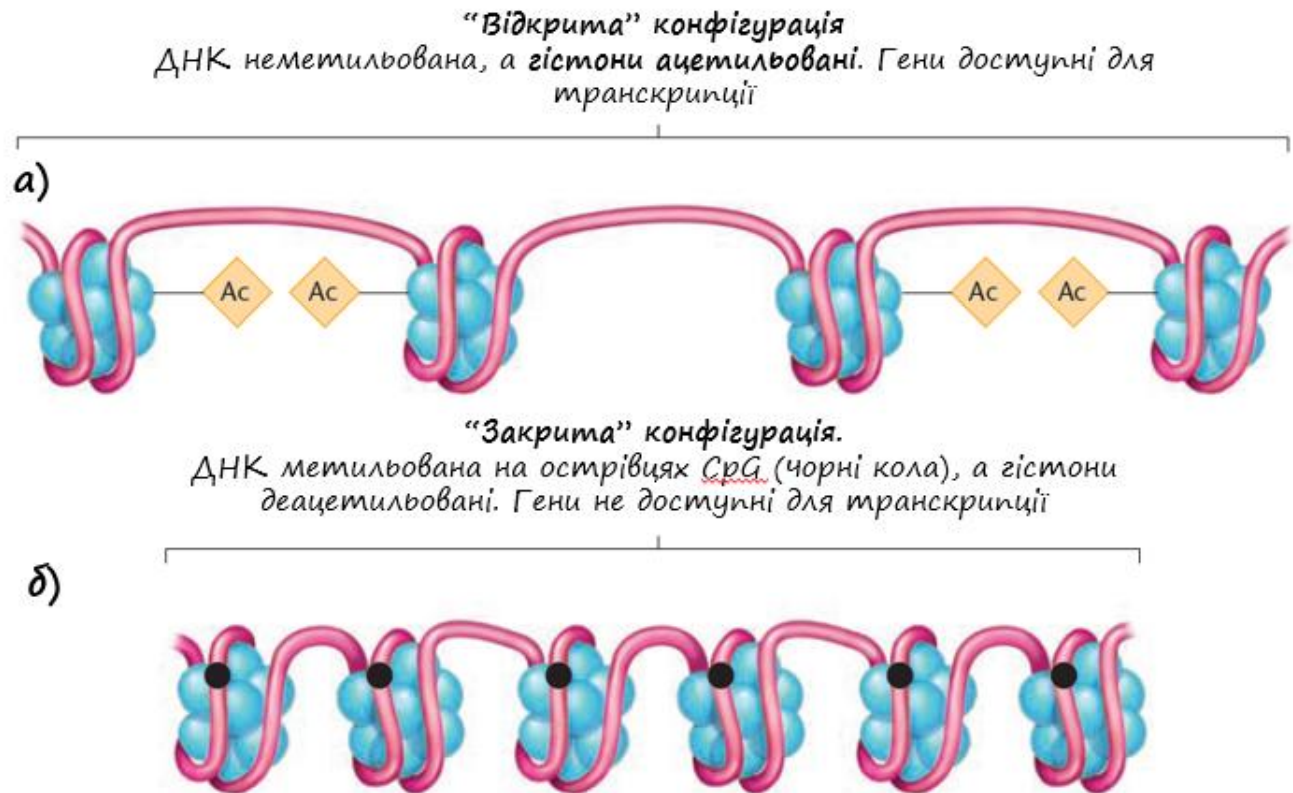
- Білки з хромодоменами (*Chromodomain-containing proteins*): розпізнають та взаємодіють з метильованими гістонами, регулюючи структуру хроматину.

Ці класи білків працюють разом, формуючи складні регуляторні мережі для контролю хроматинової конформації та генетичної активності.

Ацетилювання гістонів

Ацетилювання гістонів є одним із ключових механізмів епігенетичної регуляції генної експресії в клітині (рис. 2.28). Цей процес впливає на структуру та динаміку хроматину, регулюючи доступ до генетичної інформації і, відповідно, функціонування клітини.

Ацетилювання гістонів здійснюється за участю ферментів, відомих як гістон-ацетилтрансферази (HATs). Ці ферменти сприяють передачі ацетильних груп з ацетил-СоА на лізинові залишки гістонів, змінюючи їхній електричний заряд (рис. 2.30): ацетилюваний лізин – не несе заряду. Це змінює електричний заряд гістонів і полегшує їхню взаємодію з ДНК. Зменшення позитивного заряду сприяє розгортанню хроматину та полегшує доступ білків до генетичної інформації. Ацетилювання гістонів переважно пов'язане з активними генами, сприяючи підвищенню рівня транскрипції. Зворотній процес – деацетилювання, каталізоване ферментами гістон-деацетилазами (HDACs), підтримує динаміку хроматину в клітині.



51

Рис. 2.28 Епігенетичні модифікації геному змінюють відстань між нуклеосомами.
(а) У відкритій конфігурації позиції нуклеосом зсуваються шляхом ремоделювання хроматину (рис. 2.29), транскрипція можлива.
(б) У закритій конфігурації ДНК щільно намотана на нуклеосоми, гени неможливо транскрибувати.

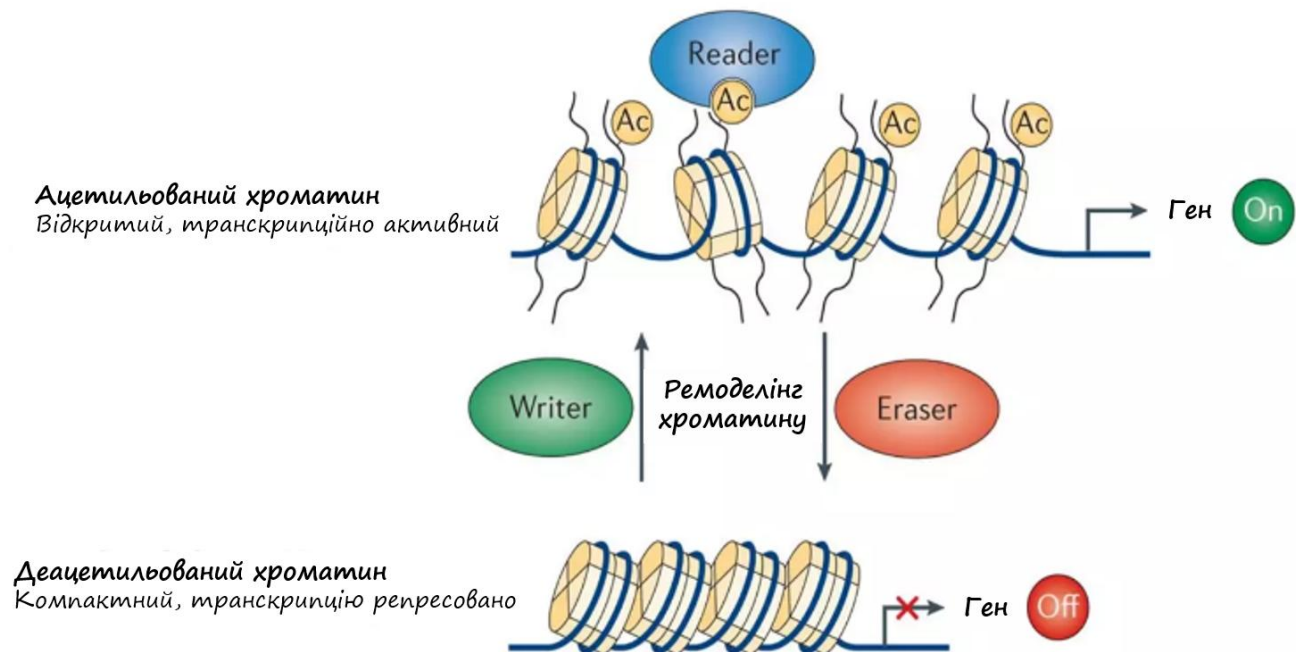


Рис. 2.29 Ремоделінг хроматину

Ацетилювання

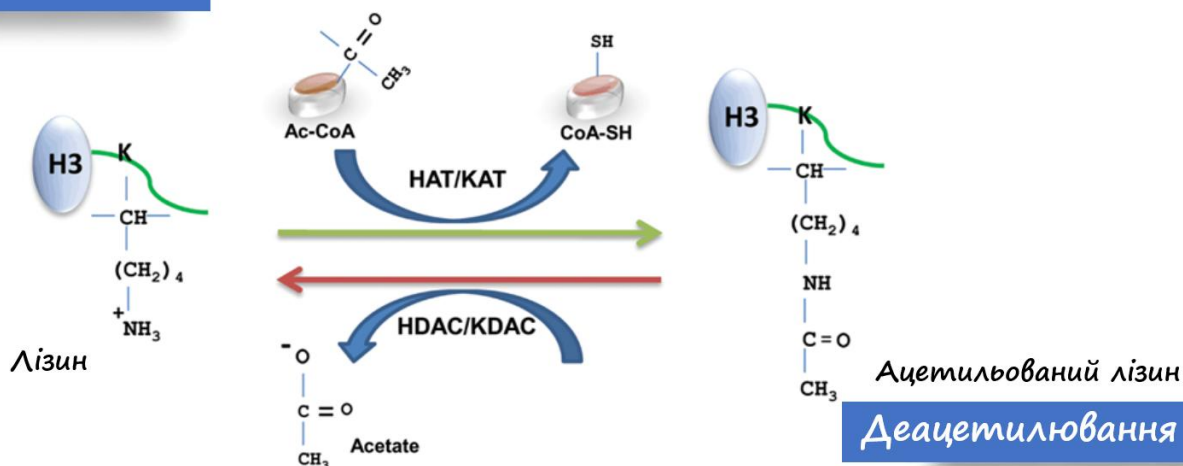


Рис. 2.30 Ацетилювання та деацетилювання лізину

52

Ацетилювання гістонів є важливим епігенетичним механізмом, що регулює структуру та функції хроматину в клітині та впливає на різні біологічні процеси, такі як регуляція клітинного циклу, репарація ДНК, диференціація клітин та інші аспекти клітинної фізіології.

Розуміння механізмів ацетилювання гістонів є важливим аспектом вивчення епігенетичних механізмів, що визначають фенотип клітин та їхню відповідь на зміни в навколишньому середовищі.

Вивчення ацетилювання гістонів важливе для розуміння регуляції генної експресії та розробки нових методів лікування різних захворювань, що пов'язані з порушенням генної активності. Це відкриває нові можливості для створення методів лікування, спрямованих на регулювання генної експресії в клітинах. Наприклад, деякі ліки, які спрямовані на модуляцію активності HATs або HDACs, використовуються для лікування певних типів раку та інших захворювань.

Метилювання гістонів

Метилювання гістонів – це один із ключових епігенетичних механізмів, що впливає на регуляцію генної експресії та хроматинову структуру. Це процес приєднання метильних груп ($-\text{CH}_3$) до амінокислотних залишків гістонів, зазвичай лізину чи аргініну.

Метилювання лізину є однією з ключових посттрансляційних модифікацій, яка відбувається в біологічних системах, зокрема, в геному. Цей процес передбачає перенесення метильної групи ($-\text{CH}_3$) на аміногрупу лізину. Процес метилювання лізину відбувається за участю ферментів метилтрансфераз (HMTs) (рис. 2.31). Донорами метильної групи часто виступає коензим S-аденозилметіонін.

Функції метилювання лізину:

- Регуляція генної експресії: метилювання лізину в гістонах може впливати на структуру хроматину та рівень генної транскрипції.
- Сигнальні шляхи: деякі білки метилюються на конкретних лізинах, що

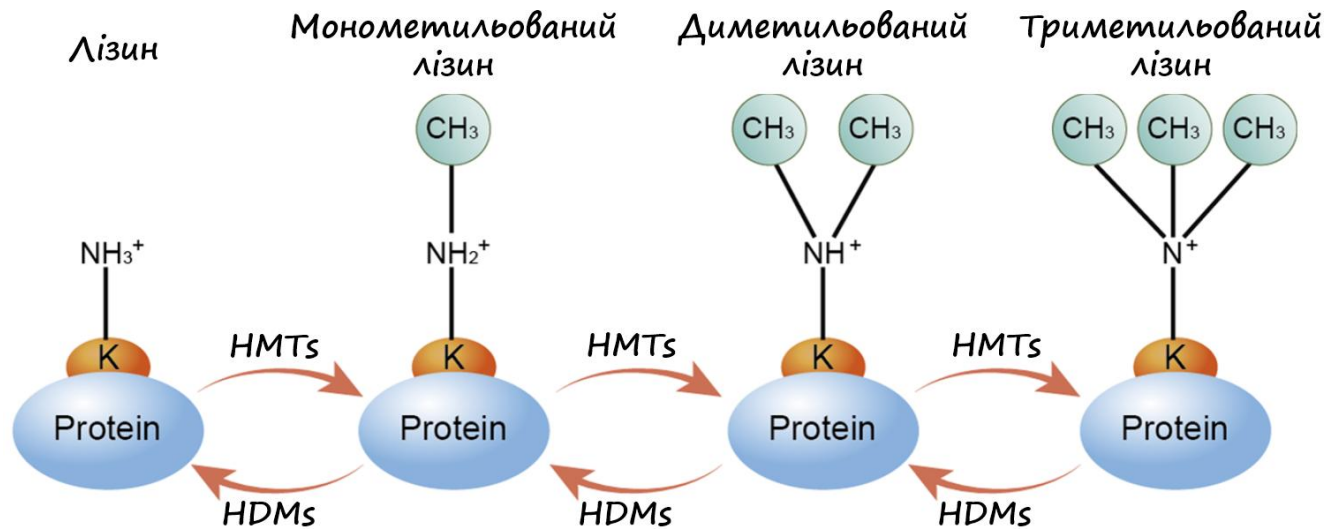


Рис. 2.31 Метилування і деметилування лізину

може впливати на їхню активність та взаємодію з іншими білками.

- Регуляція функцій білків: метилування лізину може впливати на функції білків, змінюючи їхню активність чи здатність взаємодіяти з іншими молекулами.
- Метильовані лізини в гістонах: у гістонах, що утворюють нуклеосомний кор, метилування лізину відіграє ключову роль у регулюванні структури хроматину та доступу транскрипційних факторів до генетичної інформації.

Метилування лізину визначається як один із важливих механізмів, який дозволяє клітинам точно регулювати генну експресію та відповідати на зміни в середовищі чи сигнали від інших клітин.

Деметилування лізину – це процес видалення метильної групи ($-CH_3$) з залишку лізину в білках чи інших молекулах. Цей процес є однією з посттрансляційних модифікацій, яка впливає на структуру та функції білків.

Механізм деметилування: деметилази (HDMs) є ферментами, які відіграють ключову роль у видаленні метильних груп. Цей процес може відбуватися через окиснення лізину або

інші механізми, залежно від конкретного білка чи процесу.

Функції деметилування лізину:

- Регуляція генної експресії: деметилування лізину в гістонах може впливати на структуру хроматину та рівень генної транскрипції, а тим самим регулювати генетичну активність клітини.
- Сигнальні шляхи: деметилування білків може визначати їхню активність, стабільність та взаємодію з іншими молекулами у клітині.
- Роль у хроматині: деметилування лізину в гістонах може призводити до розгортання хроматину, забезпечуючи більший доступ транскрипційних факторів до генетичної інформації.
- Важливість для клітинних процесів: деметилування лізину відіграє важливу роль у різних клітинних процесах, таких як регуляція росту, диференціація, та відповідь на зовнішні сигнали.

Деметилування лізину є динамічним процесом, що дозволяє клітинам швидко адаптуватися до змін в середовищі та внутрішніх сигналів. Розуміння цього механізму має важливе значення для розкриття молекулярних

механізмів регуляції клітинної активності та для розвитку нових підходів до лікування захворювань.

Метилування аргініну – це посттрансляційна модифікація білків, в результаті якої метильна група ($-\text{CH}_3$) переноситься на амінокислоту аргінін (рис 2.32). Цей процес відбувається за участю ферментів – аргінін-метилтрансфераз (PRMTs).

Метилування аргініну є важливим регулятором багатьох клітинних процесів і може впливати на структуру білків та їхню функціональність:

- Роль в регуляції генної експресії: метилування аргініну в гістонах (основна складова хроматину) може впливати на доступ транскрипційних факторів до генетичної інформації та регулювати генну експресію.
- Взаємодія з іншими посттрансляційними модифікаціями: метилування аргініну може взаємодіяти з іншими модифікаціями, такими як ацетилювання чи фосфорилювання,

що визначає функцію та структуру білка.

- Роль в регуляції клітинних процесів: метилування аргініну важливе для різних клітинних процесів, таких як регуляція клітинного циклу, апоптоз, та розвиток.
- Вплив на білкові взаємодії: метилування аргініну може змінювати взаємодію білків та впливати на їхню стабільність та функціональність.
- Зворотній процес – деметилування: як і в інших посттрансляційних модифікаціях, метилування аргініну може бути зворотно деметильоване за допомогою відповідних ферментів – RDMs (деіміназ / деметилаз).

Розуміння метилування аргініну в клітинах важливо для глибшого вивчення молекулярних механізмів, що визначають клітинні функції, та розвитку нових методів лікування, спрямованих на регулювання цих процесів.

Метилування гістонів може мати різні ефекти в залежності від положення конкретного амінокислотного залишку та ступеня метилування. Одна аміно-

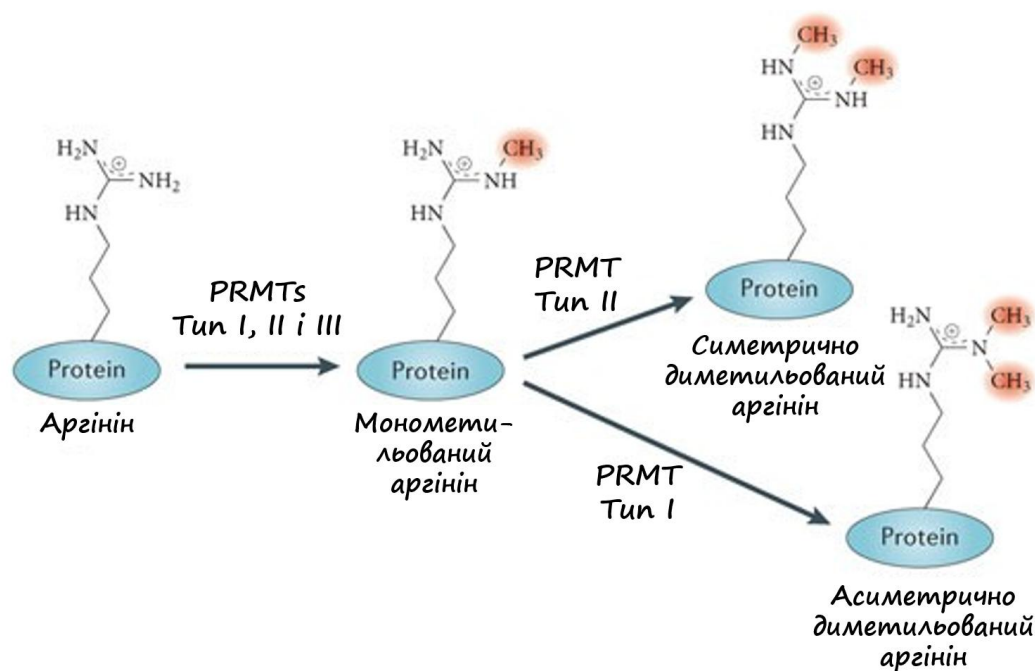


Рис. 2.32. Метилування аргініну

кислота може бути метильована в різному ступені (наприклад, моно-, ди-, або три-метилування).

Головні аспекти метилування гістонів включають:

- Активацію та репресію активності генів: метилування лізину гістонів може бути пов'язане як з активацією, так і з репресією генів, залежно від контексту. Наприклад, метилування 4-го лізину на гістоні H3 (H3K4me3) часто пов'язане з активними генами, тоді як метилування 9-го лізину на H3 (H3K9me3) може свідчити про репресію.
- Участь в регуляції хроматинової структури: метилування гістонів впливає на структуру хроматину, визначаючи, чи буде ген доступним для транскрипції.
- Взаємодія з епігенетичними ландшафтом: метилування гістонів може взаємодіяти з іншими епігенетичними мітками, такими як ацетилювання чи фосфорилювання, для формування складних епігенетичних кодів.
- Участь у регуляції різних біологічних процесів: метилування гістонів відіграє ключову роль в регуляції різних біологічних процесів, включаючи розвиток, репарацію ДНК та відповідь на стрес.

Загалом, метилування гістонів є складним та динамічним процесом, який важливий для забезпечення правильної регуляції генної експресії та функціонування клітини.

Фосфорилювання серіну та треоніну

Фосфорилювання серіну та треоніну – це одна з ключових посттрансляційних модифікацій білків, яка полягає в перенесенні фосфатної групи ($-\text{PO}_4$) на гідроксильну групу амінокислоти – серін чи треонін (рис. 2.33). Цей процес відбувається за участю

ферментів кіназ, та може впливати на структуру та функціональність білків (рис. 2.34).

Основні аспекти фосфорилювання серіну та треоніну.

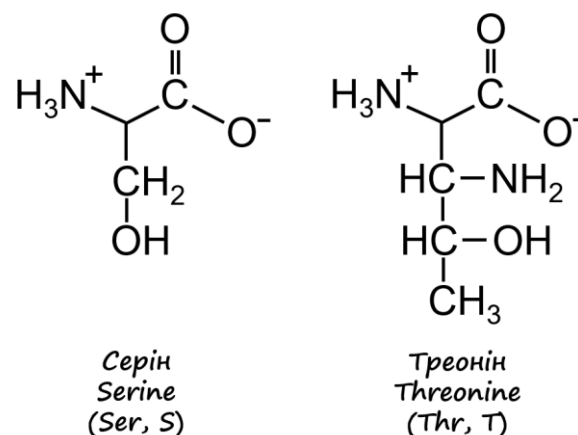


Рис. 2.33 Амінокислоти серін і треонін

- Роль у сигнальних шляхах: фосфорилювання серіну та треоніну визначає відповідь клітини на зовнішні сигнали та регулює різноманітні сигнальні шляхи.
- Участь у регуляції клітинного циклу: фосфорилювання серіну та треоніну відіграє важливу роль у регуляції клітинного циклу, включаючи процеси поділу та росту клітин.
- Вплив на білкові взаємодії: додавання фосфатної групи може змінювати конформацію білка та впливати на його взаємодію з іншими білками.
- Регуляція ферментативної активності: фосфорилювання може впливати на активність ферментів, зокрема кіназ та фосфатаз, що визначає рівновагу між кількістю та активністю цих ферментів.

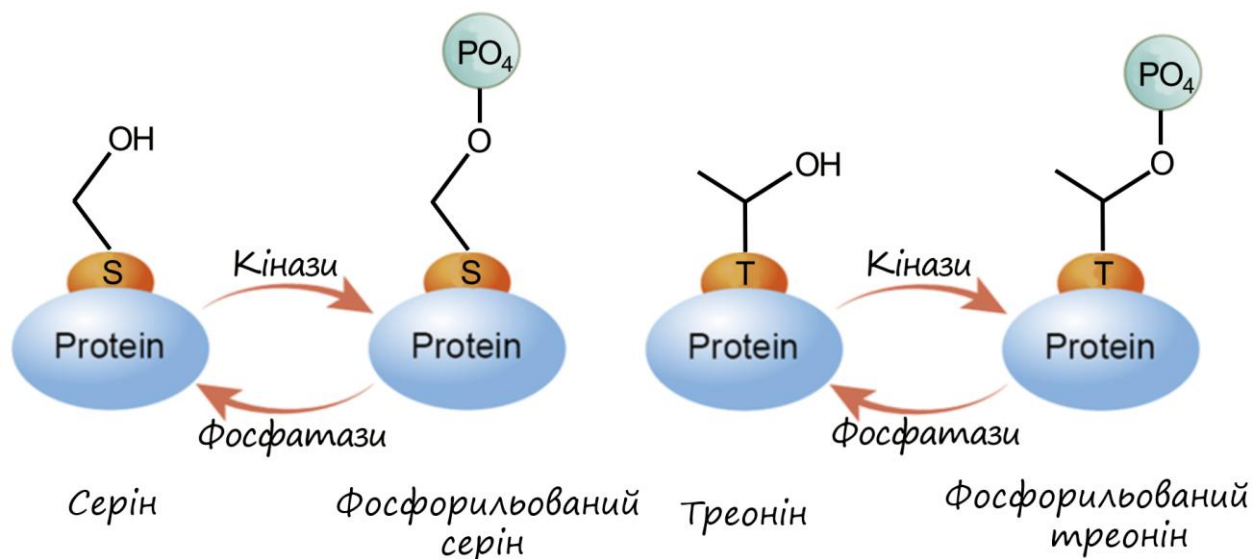


Рис. 2.34 Фосфорилування і дефосфорилування серіну та треоніну

56

Участь у сигнальних каскадах: фосфорилування є ключовим елементом в

- сигнальних каскадах, передаючи сигнали від поверхні клітини до ядра, таким чином регулюючи генетичну експресію.
- Зворотній процес – дефосфорилування: фосфорилування може бути оборотним процесом, що здійснюється фосфатазами. Цей процес так само важливий для регуляції клітинних процесів.

Розуміння молекулярних механізмів фосфорилування серіну та треоніну допомагає в глибшому розумінні клітинних процесів та визначає потенційні цілі для розробки ліків та методів лікування.

Ключова функція модифікації гістонів полягає в створенні місця зв'язування для асоціації з негістоновими білками. Це зв'язування відповідає за зміну характеристик хроматину. Деякі модифікації, в свою чергу, впливають на інші модифікації, включаючи ті, які впливають на негістонові білки. Цей процес, відомий як перехресні регуля-

торні активності (*cross-regulatory*), вводить інший рівень складності в передачу сигналів у хроматині (рис. 2.35). Модифікації призводять до змін у заряді гістонового хвоста, що в свою чергу безпосередньо впливає на структуру хроматину.

Readers (білки, які здатні розпізнати відповідні модифікації)

Readers представляють собою клас білків, які мають специфічні домени або структури, що дозволяють їм розпізнавати та взаємодіяти з епігенетичними модифікаціями на хроматині (рис. 2.36). Основна функція *Readers* полягає в тому, щоб взаємодіяти з модифікованими гістонами чи іншими епігенетичними модифікаціями і, в результаті, викликати конкретні клітинні відповіді (рис. 2.37).

Деякі типи *Readers*:

- *Bromodomain-Containing Proteins* (білки з бромодоменами), такі як BRD4, мають специфічні домени, які взаємодіють з ацетильованими лізи-

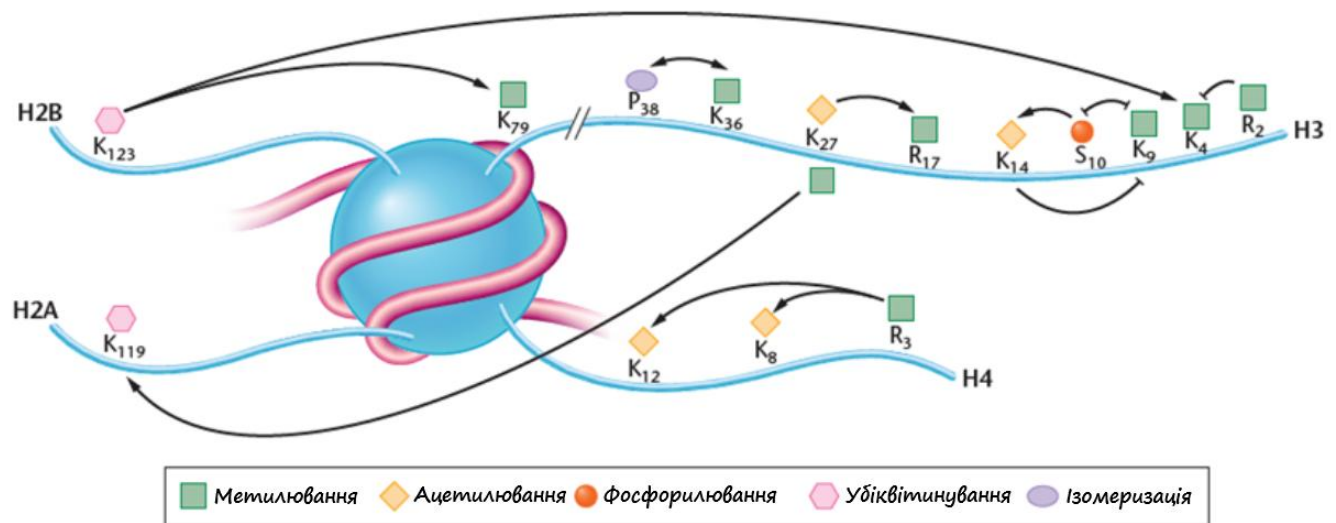


Рис. 2.35 Взаємний вплив модифікації гістонів

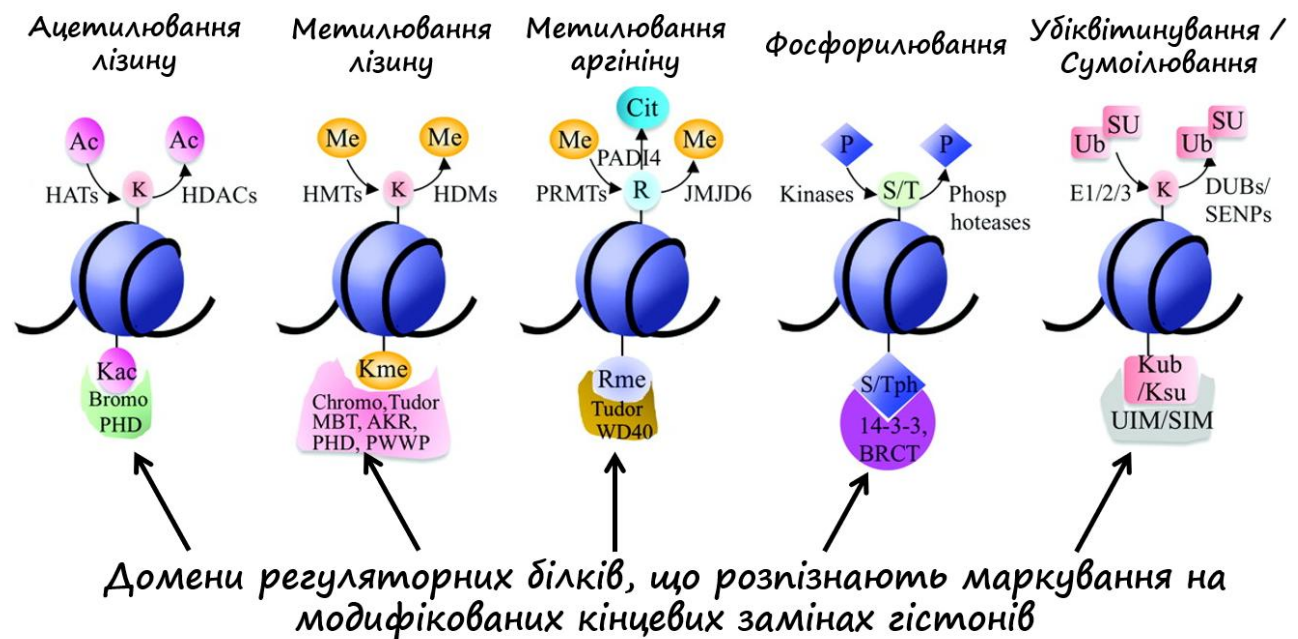


Рис. 2.36 Домени регуляторних білків

нами на гістонах. Вони розпізнають ацетилювання гістонів і часто включаються в регуляцію транскрипції та інші клітинні процеси.

- *Chromodomain-Containing Proteins* (білки з хромодоменами), такі як HP1 (гетерохроматиновий білок 1), розпізнають та взаємодіють з метильованими лізинами. Вони беруть

участь у формуванні та підтриманні гетерохроматинового стану, регулюють генну експресію.

- *WD40 Repeat Proteins* (WD40 повторювані білки) можуть слугувати *Readers* для метильованих лізінів. Беруть участь у регуляції хроматину та у клітинних процесах.

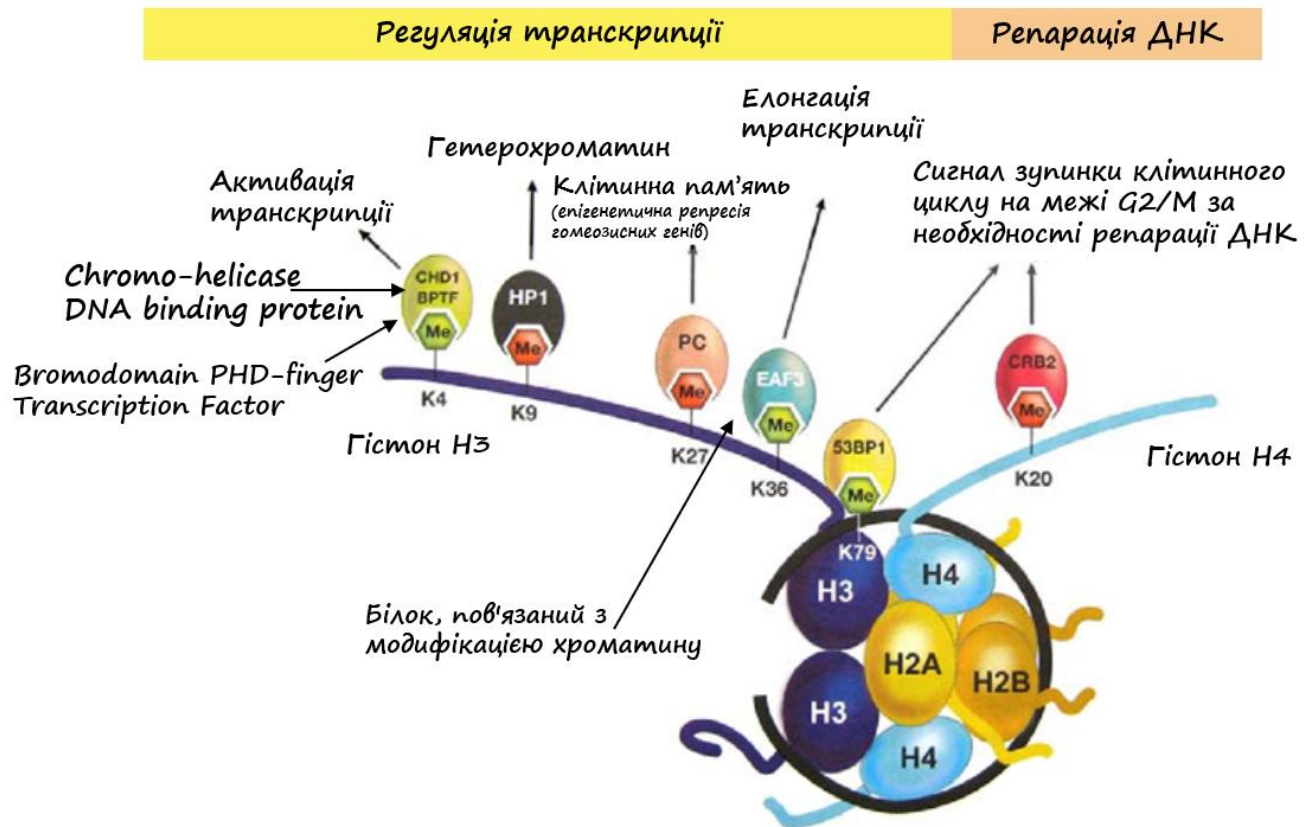


Рис. 2.37 Деякі білки, що містять домени, які розпізнають модифікації гістонів

- **Tudor Domain-Containing Proteins** (білки з *Tudor*-доменами) розпізнають метильовані лізини та аргініни. Беруть участь у різних клітинних процесах, таких як регуляція транскрипції та репарація ДНК.

Розуміння ролі *Readers* у взаємодії з епігенетичними модифікаціями допомагає нам краще вивчати та розуміти механізми регуляції генної експресії та клітинних процесів.

Гістоновий код

Гістоновий код – це система епігенетичних міток, які виникають внаслідок різноманітних хімічних модифікацій на певних амінокислотах у N-кінцевому хвості гістонів 2A, 2B, H3 і H4 – компонентів нуклеосом. Вивчення гістонового коду є ключовим аспектом

розуміння регуляції генної експресії та динаміки хроматину в клітині.

Історія відкриття гістонового коду пов'язана з послідовним виявленням різних хімічних модифікацій на гістонах, таких як ацетилювання, метилювання, фосфорилювання та інші. Перші відомості про гістоновий код почали набувати значення у другій половині 20 століття, і з того часу науковці виявили численні модифікації, які впливають на структуру і функції гістонів.

Гістоновий код – це гіпотеза, згідно з якою транскрипція генетичної інформації закодованої в ДНК є частково залежною від хімічних модифікацій у N-кінцевому хвості гістонів.

Гістоновий код пояснює, як хімічні модифікації гістонів можуть впливати на різноманітні клітинні процеси, зокрема на регуляцію транскрипції генів. Ця гіпотеза спрямована на розуміння того,

як взаємодія між гістонами та їхніми хімічними модифікаціями може визначати структуру та функціональність хроматину, а також як це впливає на доступність генетичної інформації.

Гістоновий код допомагає пояснити, як різні види хімічних модифікацій, такі як ацетилювання, метилювання та фосфорилування, можуть регулювати взаємодію гістонів з ДНК та іншими білками. Це важливо для розуміння того, як клітини регулюють активність своїх генів та відповідають на різні сигнали в середовищі.

Багато комбінацій модифікацій гістонів можливі як всередині так і між молекулами гістонів (рис. 2.35), і сума їх складних моделей і взаємодій називається кодом гістонів.

Основна ідея, що лежить в основі коду гістонів, полягає в тому, що зворотна ферментативна модифікація амінокислот гістонів (за допомогою *Writers* і *Erasers*) залучає нуклеоплазматичні білки (*Readers*), які або додатково модифікують структуру хроматину, або регулюють транскрипцію. Ці модифікації можуть бути використані як мітки для регулювання доступу до генетичної інформації, взаємодії з іншими білками та іншими клітинними процесами.

Загальний опис гістонового коду включає різні види хімічних змін, що відбуваються на лізинових, аргінінових, серинових та інших залишках гістонів.

Код представлений у скороченому вигляді таким чином:

- назва гістону (наприклад, H3),
- аббревіатура амінокислоти з однієї літери (наприклад, K для лізину),
- положення амінокислоти в білку (наприклад, 9),
- тип модифікації (ас = ацетильна група, ме = метильна група, р = фосфатна група тощо),
- кількість модифікацій (амінокислоти можуть бути метильовані один, два або три рази).

Таким чином, код H3K27me3 являє собою триметильований лізин у положенні 27 від N-кінця гістону H3. Ролі деяких модифікацій гістонів у регуляції експресії генів показано в таблиці 2.2. Специфічні комбінації модифікацій гістонів і взаємодії між модифікованими амінокислотами всередині та між гістонами контролюють транскрипційний статус області хроматину.

Наприклад, те, чи буде H3K9 метильований, контролюється модифікаціями, внесеними в іншу амінокислоту білка. З одного боку, якщо H3S10 фосфорильований, метилювання сусідньої амінокислоти H3K9 пригнічується. З іншого боку, якщо H3K14 деацетильований, метилювання H3K9 полегшується.

Метилювання гістонів H3K4 і H3K36 пов'язане з активацією транскрипції, тоді як деметилювання H3K4,

Таблиця 2.2

Функції деяких модифікацій гістонів

Модифікація	H3K4	H3K9	H3S10	H3K14	H3K27	H3K36	H3K79	H4K20	H2BK5
Ацетилювання		Активція		Активція	Активція				
Монометилювання (me1)	Активція	Активція			Активція		Активція	Активція	Активція
Диметилювання (me2)		Репресія			Репресія		Активція		
Триметилювання (me3)	Активція	Репресія			Репресія	Активція	Активція Репресія		Репресія
Фосфорилування			Репресія						

H3K9 і H3K27 пов'язане з генною репресією.

Гістоновий код може бути надзвичайно складним. Наприклад, у гістоні H4 внаслідок модифікацій N-кінцевих хвостів можливо понад 3 мільйони комбінацій. Якщо врахувати всі можливі модифікації всіх гістонів, кількість можливих комбінацій справді астрономічна і епігенетична роль більшості з них невідома.

Наразі відомо, що таке різноманіття можливих комбінацій дозволяє диференційованим клітинам виконувати клітинно-специфічні шаблони транскрипції генів і реагувати на зовнішні сигнали, які змінюють ці шаблони без будь-яких змін у послідовності ДНК.

Модифікації гістонів можуть взаємодіяти між собою, утворюючи складні комбінації, які і називають гістоновим кодом. Ці взаємодії відіграють ключову роль у регуляції генної експресії та інших клітинних процесах.

Деякі основні способи взаємодії модифікацій гістонів:

- Кумулятивні ефекти: декілька модифікацій можуть взаємодіяти, формуючи кумулятивний ефект. Наприклад, метилювання і ацетилювання можуть взаємодіяти змінюючи електричний заряд гістону та його взаємодію з ДНК.
- Перехресні регуляторні активності (*cross-regulatory*) між модифікаціями: деякі модифікації можуть створювати певні сайти для інших модифікацій. Наприклад, ацетилювання може підготувати гістон для метилювання.
- Модифікації поблизу: модифікації на одному гістоні можуть впливати на ті, що знаходяться поруч. Наприклад, ацетилювання одного залишку лізину може впливати на метилювання сусідньої амінокислоти.
- Рекрутингові чинники зв'язків: деякі модифікації можуть виступати міс-

цями зв'язування для специфічних білків. Наприклад, білки, які мають *Readers*-домени епігенетичних модифікацій, можуть розпізнавати і взаємодіяти з конкретними модифікаціями гістонів.

- Сигнальні шляхи: деякі модифікації можуть бути викликані зовнішніми сигналами, такими як стрес або стимуляція росту клітин. Це може сприяти динаміці та змінювати код гістонів залежно від потреб клітини

Гістоновий код відіграє ключову роль в регуляції генної експресії, визначаючи доступність генетичної інформації для транскрипційних процесів. Модифікації гістонів впливають на структуру хроматину і взаємодію гістонів з ДНК (рис. 2.38):

- Відкритий та закритий хроматин: певні модифікації гістонів можуть змінювати структуру хроматину, тим самим надаючи йому більш відкритої або згорнутої форми. Це впливає на доступність ДНК для транскрипційних факторів.
- Зміна заряду гістонів: ацетилювання гістонів знижує позитивний заряд, що полегшує їхню взаємодію з негативно зарядженою ДНК. Це сприяє розгортанню хроматину та забезпечує легший доступ до генетичної інформації.
- Взаємодія з транскрипційними факторами: модифіковані гістони слугують мішенями для різноманітних транскрипційних факторів, які регулюють генну експресію. Це визначає, чи буде ген активований чи репресований.
- Участь у формуванні епігенетичних підписів: гістоновий код включає у себе різноманітні комбінації модифікацій, які можна розглядати як епігенетичні "підписи". Ці підписи можуть успадковуватися від клітини

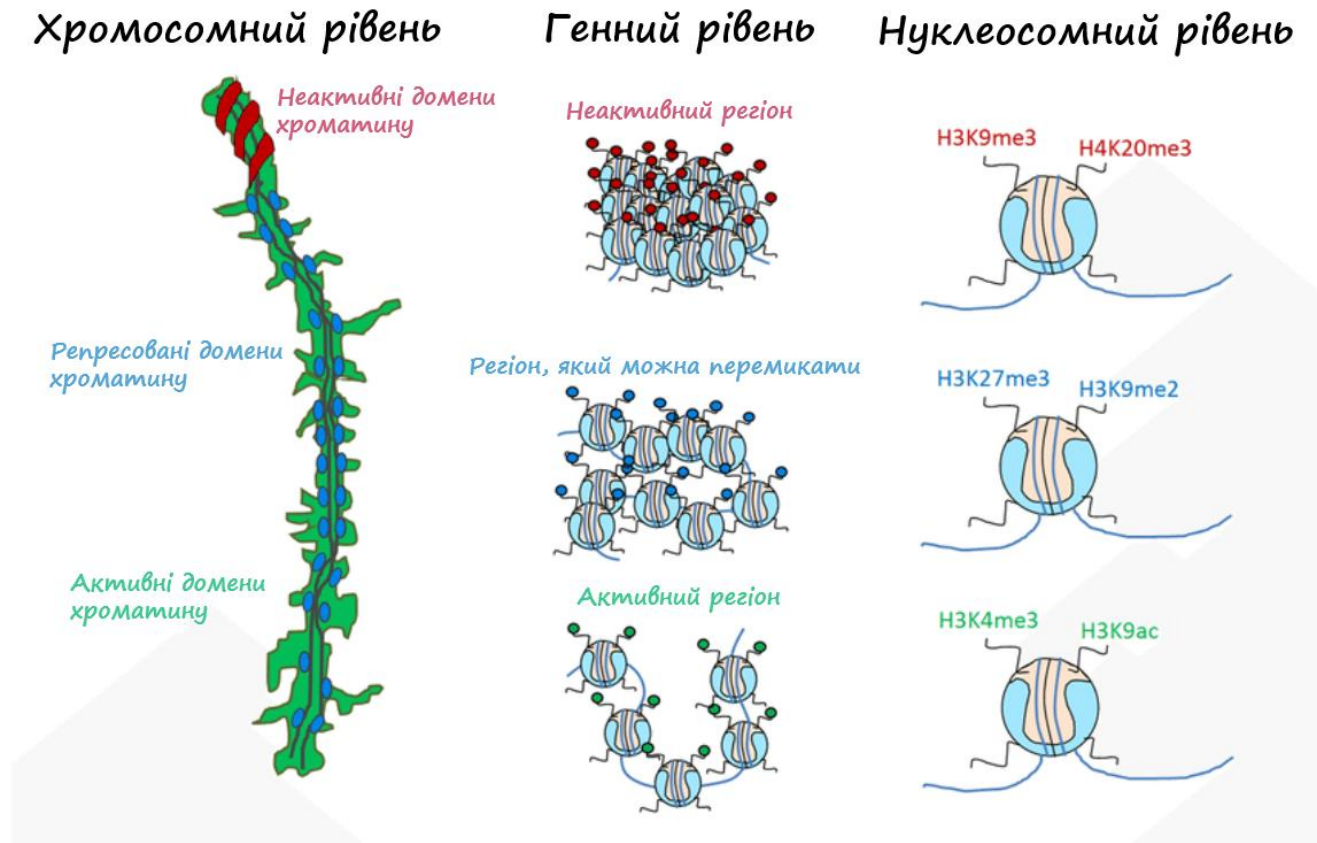


Рис. 2.38 Модель гістонового коду та його наслідків для структури та функції хроматину

Припускається, що одна і та ж інформація (наприклад, активна мітка хроматину) кластеризується на всіх рівнях згортання хроматину в ієрархічному порядку. Зліва направо функціонально різні модифікації гістонів відокремлюються в окремі домени хроматину на рівні хромосом (панель ліворуч, хромосоми миші на стадії пахітени як платформа для перевірки цієї гіпотези); поділ справедливий на рівні геномних регіонів (середня панель, наприклад, активна мітка має тенденцію до масивів/доменив); нарешті, інформація на рівні нуклеосом: модифікації гістонів комбінаторно поєднуються, щоб визначити статус гена та майбутні стани конденсації хроматину (так званий код гістонів, панель праворуч)

до клітини та визначати генетичну пам'ять.

- Відповідь на зовнішні сигнали: гістоновий код може бути змінений під впливом різних зовнішніх сигналів, таких як стрес або стимуляція росту клітин. Це дозволяє клітинам динамічно регулювати свою генну експресію відповідно до змін у середовищі.

Регуляція клітинних процесів, таких як клітинний цикл, диференціація та також визначаються гістоновим кодом:

Клітинний цикл.

- G1-фаза: ацетилювання гістонів може сприяти відкриванню хроматину, готуючи гени для транскрипції та участі у подіях G1-фази.
- S-фаза: метилювання та інші модифікації гістонів можуть впливати на реплікацію ДНК та підтримку стабільності хромосом.
- G2-фаза: деацетилювання та інші модифікації гістонів можуть регулювати готовність клітини до подій G2-фази.

Диференціація клітин.

- Модифікації гістонів відіграють ключову роль у визначенні клітинного ідентифікатора та регулюванні експресії генів, що визначають фенотип конкретної клітини. Наприклад, певні модифікації можуть призводити до активації генів, що сприяють диференціації у певний клітинний тип, тоді як інші можуть репресувати гени, характерні для інших типів клітин.

Апоптоз (програмована клітинна смерть).

- Модифікації гістонів можуть бути включені в регуляцію генів, пов'язаних з апоптозом. Зміни в гістоновому коді можуть визначати чутливість клітини до апоптозу.

Репарація ДНК.

- Модифікації гістонів беруть участь у регуляції генів, які відповідають за репарацію ушкодженої ДНК.

Реакція на стрес та сигнали.

- Гістоновий код може бути змінений у відповідь на зовнішні стресові фактори або сигнали, що дозволяє клітині адаптуватись до змін в середовищі.

Таким чином, гістоновий код взаємодіє з клітинними процесами, визначаючи, як гени регулюються та виражаються в різних умовах, і впливаючи на різноманітні аспекти клітинної фізіології.

Дослідження гістонового коду та його асоціації з різними захворюваннями є активним напрямком в молекулярній медицині та епігенетиці. Деякі асоціації між гістоновим кодом і захворюваннями, вже відомі і на даний момент, включають:

Рак.

- Зміни в гістоновому коді часто спостерігаються в ракових клітинах. Наприклад, гіперацетилювання гістонів може призводити до активації онкогенів, тоді як деацетилювання

може репресувати гени-супресори (гени-супресори пухлин, або анти-онкогени – гени, нормальна функція яких полягає в затриманні процесів поділу клітин та активації апоптозу).

Неврологічні захворювання.

- Епігенетичні зміни в гістоновому коді пов'язані з різними неврологічними захворюваннями, такими як хвороба Паркінсона, Альцгеймера та пухлини головного мозку.

Серцево-судинні захворювання.

- Деякі модифікації гістонів пов'язані з ризиком серцево-судинних захворювань, включаючи атеросклероз та ішемічну хворобу серця.

Імунні захворювання.

- Зміни в гістоновому коді можуть впливати на роботу імунної системи та бути асоційовані з різними імунними захворюваннями.

Цукровий діабет.

- Деякі епігенетичні зміни в гістоновому коді можуть впливати на експресію генів, пов'язаних із цукровим діабетом.

Ці асоціації варто розглядати як початковий підхід, і подальші дослідження дозволять сформувати глибше розуміння зв'язків між гістоновим кодом і різними захворюваннями. Наявність конкретних взаємозв'язків може варіювати в залежності від конкретного типу захворювання та індивідуальних особливостей пацієнта.

Таким чином, можна визначити, що гістоновий код відіграє важливу роль у забезпеченні різноманітних клітинних процесів:

- Регуляція транскрипції: гістоновий код визначає, як гени взаємодіють з транскрипційними факторами та іншими регуляторами.
- Структурна організація хроматину: зміни в гістоновому коді можуть впливати на структурну організацію хроматину і його доступність для різних клітинних процесів.

- Епігенетична пам'ять: гістоновий код може успадковуватися від клітини до клітини та від покоління до покоління, що визначає епігенетичну пам'ять.
- Відповідь на зовнішні сигнали: зміни в гістоновому коді можуть відбуватися відповідно до зовнішніх сигналів, регулюючи генетичну активність відповідно до потреб клітини.

2.2.3 Некодуючі регуляторні РНК (ncRNA)

Некодуючі регуляторні РНК впливають на генетичну експресію та різноманітні клітинні процеси, але не кодують білки. Вони можуть взаємодіяти з гістонами, РНК та іншими молекулярними компонентами, регулюючи структуру хроматину та впливаючи на функції генів.

Регуляторні РНК – це клас некодуючих РНК, які взаємодіють з іншими молекулами в клітині та виконують ключові регуляторні функції в експресії генів та інших клітинних процесах. До головних типів регуляторних РНК відносять:

- МікроРНК (miRNAs): короткі РНК, які взаємодіють з мРНК і призводять до її деградації або блокування трансляції, тим самим регулюючи рівень експресії генів.
- Малі інтерферуючі РНК (siRNAs): аналогічно до попередніх, siRNAs взаємодіють з мРНК для пригнічення експресії генів.
- Довгі некодуючі РНК (lncRNAs): довгі молекули РНК, які можуть взаємодіяти з різноманітними молекулами, включаючи білки та інші клітинні компоненти, і впливати на різноманітні клітинні процеси та генетичну регуляцію.
- піРНК (piRNAs, або *piwi-interacting RNAs*): клас коротких некодуючих РНК, які взаємодіють з білками роди-

ни PIWI. Їхня основна функція пов'язана із захистом геному від мобільних елементів та регуляцією репродуктивних процесів.

Регуляторні РНК відіграють ключову роль в клітинній регуляції, взаємодіючи з іншими клітинними компонентами та визначаючи рівень експресії генів і різноманітні клітинні відповіді.

МікроРНК (miRNAs)

МікроРНК (miRNAs) представляють собою короткі рибонуклеїнові кислоти, що складаються з приблизно 18-22 нуклеотидів. Вони є класом малих некодуючих РНК та відіграють ключову роль у регуляції експресії генів у багатьох організмах. Геном людини може кодувати понад 1900 мікроРНК. Однак лише близько 500 мікроРНК людини представляють типові мікроРНК.

Біогенез мікроРНК.

Гени мікроРНК транскрибуються в ядрі РНК-полімеразою II з утворенням РНК транскриптів, так званих попередників – первинних мікроРНК (*primordial miRNAs*, *pri-miRNAs*), які мають певну характерну структуру з петлями та великими плоскими ділянками (рис. 2.39).

Пре-мікроРНК піддається частковій деградації у ядрі за участю ядерного ферменту Drosha (*Drosha ribonuclease III*): він відрізає довгі 5'- і 3'-кінці, залишаючи невелику дволанцюгову молекулу зі шпилькою, довжиною 70-90 нуклеотидів. Утворений коротший дволанцюговий структурний елемент – пре-мікроРНК (пре-міРНК, *pre-miRNAs*).

Пре-міРНК експортуються в цитоплазму та процесується (відрізується шпилька) ферментом – спеціалізованою РНКазою, яка отримала назву дайсер (Dicer, у людини – Dicer1). Утворена мікроРНК – дволанцюгова структура: антизмістовний ланцюг та змістовний

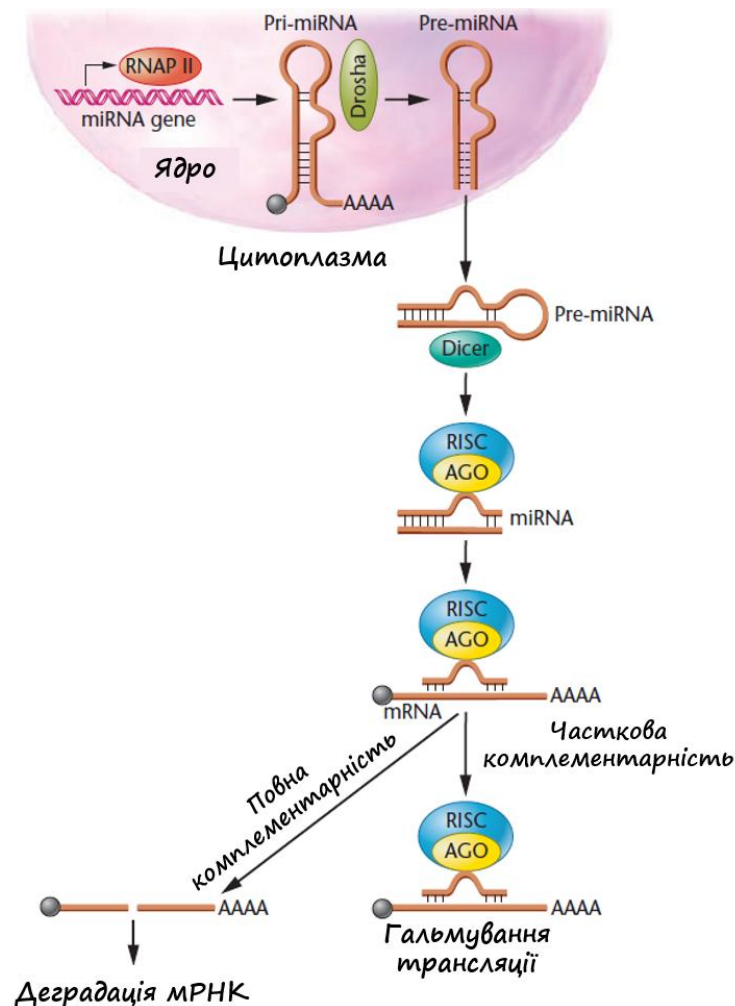


Рис. 2.39 Біогенез мікроРНК

ланцюг. Відбувається зв'язування з ферментативним комплексом RISC (*RNA-Induced Silencing Complex*), до складу якого входить білок родини аргонавт (*Argonaute*, AGO)

Один з ланцюгів мікроРНК, а саме антизмистовний, асоціюється з комплексом RISC(AGO) і взаємодіє з молекулами мРНК, регулюючи їхню експресію.

Послідовність мікроРНК має ділянку, яка комплементарна мРНК-мішені. Це спарювання може бути повне або часткове і впливає на стабільність та експресію мРНК. Якщо мікроРНК і мРНК абсолютно комплементарні, мРНК руйнується; якщо є частковий збіг, трансляція блокується.

МікроРНК також може мати послідовність, так звану "рецепторну зону", яка визначає її специфічність та здатність взаємодіяти з конкретними мРНК. Унікальні мРНК містять потенціальні сайти зв'язування мікроРНК на своїх 3'-нетрансльованих ділянках (3'-UTR, 3'-*UnTranslated Regions*).

Функції мікроРНК:

- Регуляція генної експресії: взаємодіють із мРНК, сприяючи їхньому розщепленню або блокуючи трансляцію, що призводить до регуляції різноманітних клітинних процесів.
- Участь у розвитку та диференціації: мікроРНК важливі для розвитку та нормального протікання різноманіт-

них стадій клітинного диференціювання.

- Участь у патології: зміни в експресії мікроРНК пов'язані з багатьма захворюваннями, включаючи рак, неврологічні та імунологічні захворювання.

Вивчення структури та функцій мікроРНК є ключовим для розуміння їхнього впливу на біологічні процеси та можливості регуляції їхньої активності в клітинах.

Малі інтерферуючі РНК (siRNAs)

Процес РНК-інтерференції (*RNA interference*, *RNAi*) може бути ініційований будь-якою дволанцюговою РНК (dsRNA), включаючи штучно введену в клітину (рис. 2.40). Процесинг siРНК схожий з процесингом мікроРНК. Дволанцюгова РНК стає субстратом для спеціалізованої РНКаз, відомої як дайсер. Дайсер розщеплює молекулу на короткі дволанцюгові фрагменти довжиною приблизно 21 пару основ, які називають siRNA (*short interfering RNA*). Вони асоціюються з кількома білками, утворюючи комплекс RISC. Ключовим компонентом цього комплексу є білок, який належить до родини аргонавтів і має нуклеазну активність. Один із ланцюгів siRNA руйнується, а інший, залишившись, здійснює комплементарне спарювання з ділянкою з мРНК, що синтезується під час транскрипції (вихідна dsRNA повинна збігатися за послідовністю з кодуєчим ланцюгом зазначеного гена), спрямовуючи RISC туди. За рахунок нуклеазної активності аргонавта здійснюється деградація транскрипту. Отже, хоча транскрипція може відбуватися, реалізується посттранскрипційне вимкнення гена (*PTGS – PostTranscriptional Gene Silencing*). Штучне введення дволанцюгової РНК в клітину таким чином дозволяє тимчасово призупинити

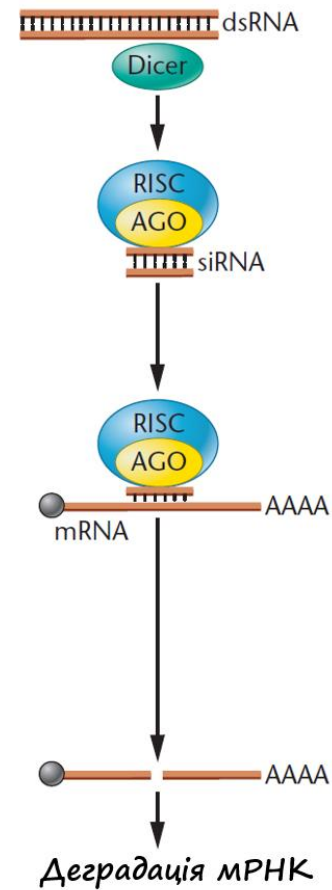


Рис. 2.40 Біогенез малих інтерферуючих РНК

експресію бажаного гена, забезпечуючи генетичний нокаут.

Малі інтерферуючі РНК (siRNAs) виконують ключові функції в клітинному різноманітті, забезпечуючи регуляцію експресії генів та захист від вірусів та інших патогенів.

Малі інтерферуючі РНК (siRNAs):

- відіграють ключову роль у вимкненні транскрипції генів (PTGS). siRNAs у комплексі з білками спрямовуються до відповідних мРНК. Це веде до розщеплення мРНК і, таким чином, призупинення або зниження рівня експресії конкретного гена.
- виступають як ефективні антитіла проти вірусів. Коли клітина заражається вірусом, siRNAs генеруються з вірусної РНК і спрямовуються до

відповідних місць вірусної РНК, викликаючи її розщеплення та запобігаючи розповсюдженню вірусу.

- регулюють експресію генів, забезпечуючи баланс між різними біологічними процесами. Вони можуть призупиняти транскрипцію або взаємодіяти з мРНК, що контролює ступінь її трансляції.
- впливають на імунну відповідь клітин, активуючи або пригнічуючи відповідні гени. Це може мати важливе значення в захисті клітин від патогенів та інфекцій.
- впливають на генетичну стабільність, контролюючи процеси рекомбінації та репарації ДНК. Вони можуть брати участь у регулюванні експресії генів, пов'язаних з цими процесами.
- відіграють роль у регулюванні різних генетичних механізмів, які визначають розвиток і регенерацію тканин та органів.

Загалом, siRNAs виконують різноманітні функції, сприяючи клітинній регуляції та забезпечуючи важливий захисний механізм в клітинах.

Довгі некодуючі РНК (lncRNAs)

Довгі некодуючі РНК (lncRNA) мають багато спільних властивостей з мРНК:

- вони часто кеповані на 5'-кінці,
- мають 3'-polyA хвости
- піддаються сплайсингу.

Те, що відрізняє lncRNAs від кодуючих транскриптів (мРНК), полягає у відсутності у них відкритої рамки трансляції (кодує включення амінокислот у поліпептид).

Відкриття lncRNAs було побічним продуктом проекту геному людини. Геномне секвенування ідентифікувало кілька тисяч генів РНК, які не кодували білок. Останні дослідження з вико-

ристанням секвенування РНК ідентифікували понад 14 000 генів lncRNA у геномі людини.

Локуси lncRNA часто класифікують за їх локалізацією щодо сусідніх генів, які кодують білок (рис. 2.41):

- Гени антизмістовної lncRNA частково перекривають гени, які кодують білок, і транскрибуються в протилежному напрямку до гена, що кодує білок (рис. 2.41, а).
- Інтронні гени lncRNA розташовані всередині інтронів, і їх транскрипція не перекривається з сусідніми екзонами генів, що кодують білки (рис. 2.41, б).
- Двоспрямовані (з різними напрямками транскрипції) гени lncRNA використовують промотор гена, що кодує білок, але транскрибуються в протилежному напрямку (рис. 2.41, в).
- Міжгенні гени lncRNA є дискретними одиницями транскрипції, розташованими за межами генів, що кодують білок (рис. 2.41, г).

Незважаючи на велику кількість локусів lncRNA та відмінності в організації генів і моделі транскрипції, очевидно, що lncRNAs мають деякі спільні властивості:

- утворюють РНК-білкові комплекси з багатьма різними регуляторами хроматину,
- доставляють ці комплекси до певних місць у геномі,
- вони беруть участь у ремоделюванні хроматину, взаємодіють з факторами транскрипції та здійснюють інші, ще не ідентифіковані механізми регуляції генів.

Наразі відомо, що lncRNA можуть взаємодіяти з вибраними ділянками геному декількома механізмами.

- можуть зв'язувати фактори транскрипції та унеможливлювати їх взаємодію з цільовими генами (рис. 2.42, а).

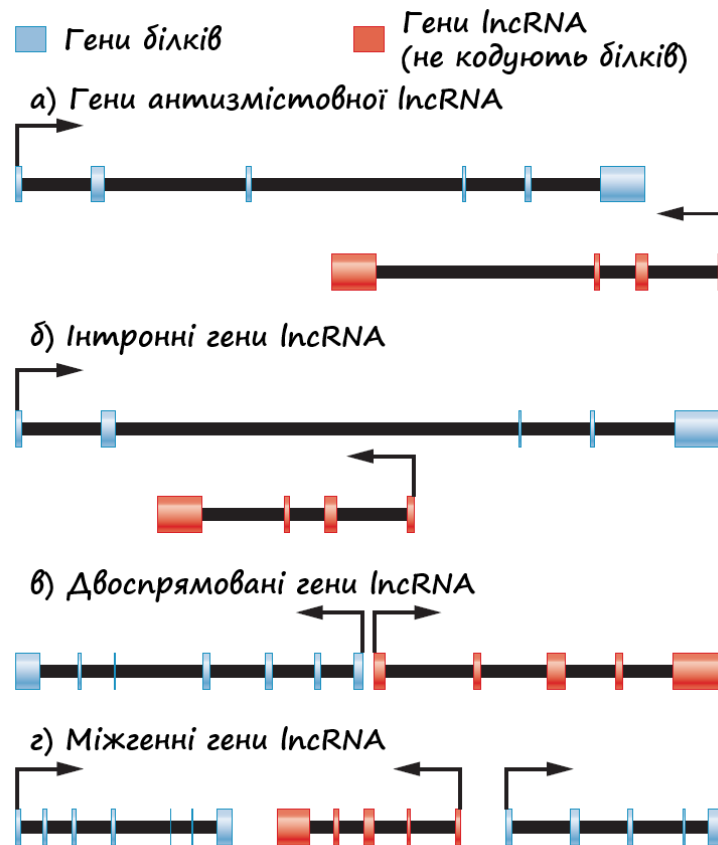


Рис. 2.41 Чотири класи локусів lncRNA:

- а) гени антизмістовної lncRNA зазвичай частково локалізовані в 3' ділянці гену, що кодує білок, мають власний промотор і транскрибуються в протилежному напрямку;
- б) інтронні гени lncRNA містяться в інтронах генів, що кодують білок;
- в) двонаправлені гени lncRNA не мають послідовностей, що перекриваються з генами, які кодують білок, але використовують промотор сусіднього гена, який кодує білок, і транскрибуються у протилежному напрямку;
- г) міжгенні гени lncRNA є повністю незалежними локусами, не перекриваються з генами, що кодують білок, і використовують власні промотори

- виступають як платформи або адаптери для об'єднання двох або більше білків для формування функціонального комплексу (рис. 2.42, б).
 - взаємодіють з ферментними комплексами ремоделювання хроматину, які беруть участь у пригніченні активності генів (рис. 2.42, в).
 - можуть бути компонентами енхансом, необхідними для ефективного запуску транскрипції (рис. 2.42, г).
 - Регуляція експресії генів: можуть взаємодіяти з ДНК, РНК або білками, впливаючи на транскрипцію та експресію генів. Вони можуть слугувати як активатори або репресори експресії генів.
 - Структурна функція: деякі lncRNA взаємодіють з іншими молекулами, формуючи комплекси, які впливають на структуру хроматину та його доступність для різних факторів регуляції експресії.
- Довгі некодуючі РНК виконують різноманітні функції в клітині:

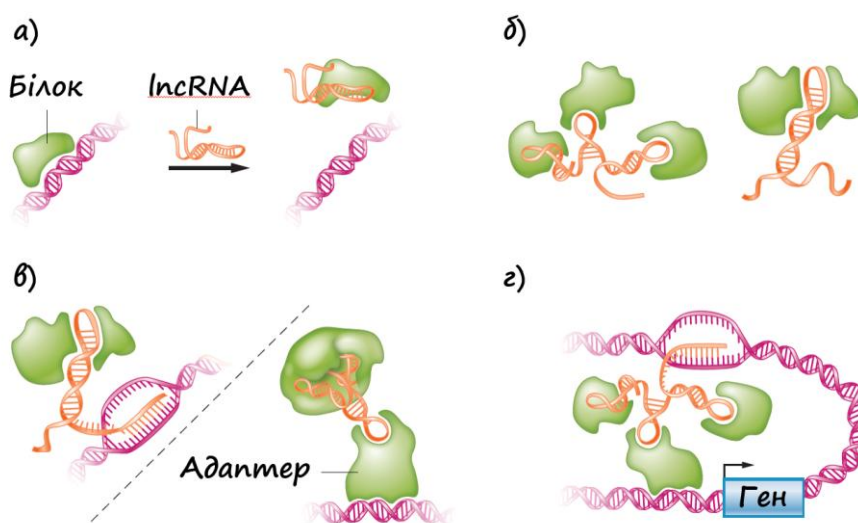


Рис. 2.42 Чотири моделі механізмів дії lncRNA:

- а) Модель зв'язування. Сайти зв'язування lncRNA конкурують із сайтами ініціації транскрипції на генах, що кодують білок, щоб завадити транскрипції.
 б) Модель адаптера. lncRNA діють як платформа або адаптер для двох або більше білків для формування активних ДНК-зв'язуючих білкових комплексів.
 в) Модель ремоделювання хроматину. lncRNA рекрутують білкові комплекси (наприклад, модифікатори хроматину) і направляють їх до певних локусів. Ця взаємодія може відбуватися через взаємодію РНК-ДНК або РНК-білок.
 г) Модель енхансеру. lncRNA зв'язуються з ділянками ДНК вище або нижче гену, утворюючи подібні до енхансерів петлі для регуляції активності генів.

68

- Функція «губки» (*sponge-like function*): деякі довгі некодуючі РНК діють як "молекулярні губки", які ізолюють (утримують) мікроРНК чи інші молекули, що регулюють експресію генів.
- Геномна стабільність: можуть брати участь у регуляції геномної стабільності, участь в репарації ДНК та контролю за процесами апоптозу.
- Регуляція мітозу та мейозу: Деякі lncRNA впливають на події клітинного циклу, зокрема на події мітозу та мейозу.
- Епігенетична регуляція: довгі некодуючі РНК можуть взаємодіяти з ферментами, які відповідають за хімічні модифікації хроматину, впливаючи таким чином на гістоновий код.
- Регуляція альтернативного сплайсингу: деякі lncRNA можуть впливати на альтернативний сплайсинг

мРНК, регулюючи формування різних варіантів білків.

Довгі некодуючі РНК (lncRNA) знаходяться як в ядрі, так і в цитоплазмі та за допомогою різноманітних механізмів беруть участь як у транскрипційній, так і в посттранскрипційній регуляції експресії генів. Як епігенетичні ініціатори, довгі некодуючі РНК зв'язуються з ферментами, що модифікують хроматин, і спрямовують їхню активність на певні ділянки геному. У цих місцях довгі некодуючі РНК направляють модифікацію хроматину, змінюючи структуру експресії генів.

miРНК (piRNAs, або piwi-interacting RNAs)

piRNA – найбільший клас малих молекул РНК, які експресуються в клітинах ссавців, особливо в клітинах зародкового шляху і взаємодіють з

білками PIWI. piRNA відрізняється від miRNA.

piRNAs (PIWI-interacting RNAs) були відкриті через їх асоціацію з білками PIWI (*P-element induced wimpy testes* – «слабкі тестикули індуковані Р-елементом»), які залучені у процес гаметогенезу. piRNAs на відміну від мікроРНК та міРНК не так сильно вивчені.

Даний клас РНК найбільш вивчений у *D. melanogaster*, хоча вони також наявні і у ссавців (понад 50 000 унікальних послідовностей piRNA були виявлені у мишей і більше 13 000 у *D. melanogaster*; вважається, що у ссавців існує багато сотень тисяч різних видів піРНК). У дрізофіли вони виявлені і у соматичних клітинах, де відіграють критичну роль у сайленсингу транспозонів. Їх головною функцією вважається сайленсинг мобільних генетичних елементів, хоча у ссавців вони можуть безпосередньо регулювати метилювання ДНК в статевих клітинах.

Довжина piRNAs варіює від 26 до 31 нуклеотидів. Характерною особливістю є високий відсоток уридинів на 5'-кінці.

piRNA є дещо довшими за miRNA і siRNA, вони взаємодіють з білками PIWI для інгібування експресії генів, на відміну від miRNA/siRNA, які зв'язуються з білками AGO.

піРНК здебільшого організовані в кластери, які розміщені у гетерохроматині або на межі гетеро-еухроматин. Такі кластери являють собою повторювані послідовності фрагментів транспозонів усіх головних класів та родин.

Біогенез piRNA.

Біогенез piRNA відбувається, як правило, за механізмом, відомим як «цикл пінг-понг» («*the ping-pong cycle*»), який вперше був описаний у клітинах зародкової лінії *D. melanogaster*.

Спочатку геномні кластери piRNA транскрибуються з утворенням попередників piRNA (рис. 2.43). В цитоплазмі попередники piRNA перетворю-

ються в антизмістовні piRNAs. Ці короткі одноланцюгові РНК (*single-stranded RNAs*; ssRNAs) зв'язуються з білком Aubergine (AUB), який належить до PIWI-білків, та білком PIWI. В цитоплазмі сформований комплекс відповідає за розрізання мРНК активних транспозонів на змістовні piRNAs. Ці змістовні piRNAs в свою чергу знову зв'язуються з AGO3 (PIWI-білок родини Argonaute), який потім відповідає за розрізання попередників piRNA з наступним утворенням нових антизмістовних piRNAs, таким чином замикаючи пінг-понг цикл. У клітинах зародкової лінії самок локалізація AUB обмежується цитоплазмою, тоді як PIWI – це переважно ядерні білки. Припускають, що тільки після зв'язування piRNA, утворених в пінг-понг циклі, з AGO3 останній імпортується в ядро.

Менш зрозумілим є пінг-понг-незалежний шлях біогенезу piRNA, який описаний у фолікулярних клітинах, що оточують ооцити. Стабільність і циклічність мають важливе значення в регуляції як siRNA, так і piRNA сигнальних шляхів. piRNA та siRNA метилюються у різних організмів ферментом, відомим як HEN1 (*small RNA 2'-O-methyltransferase*). Це метилювання захищає малі РНК від деградації 3'-кінця. Таким чином, функціонування HEN1 може забезпечувати клітинну специфічність малих РНК, і, отже, визначати мішені РНК.

піРНК виконують кілька важливих функцій у клітині:

- Підтримка геномної стабільності – захищають геном від шкідливих впливів транспозонів, які можуть впливати на стабільність генетичної інформації.
- Регуляція експресії генів: можуть взаємодіяти з мРНК і іншими РНК, впливаючи на їхню експресію та та регулюючи різноманітні біологічні процеси.

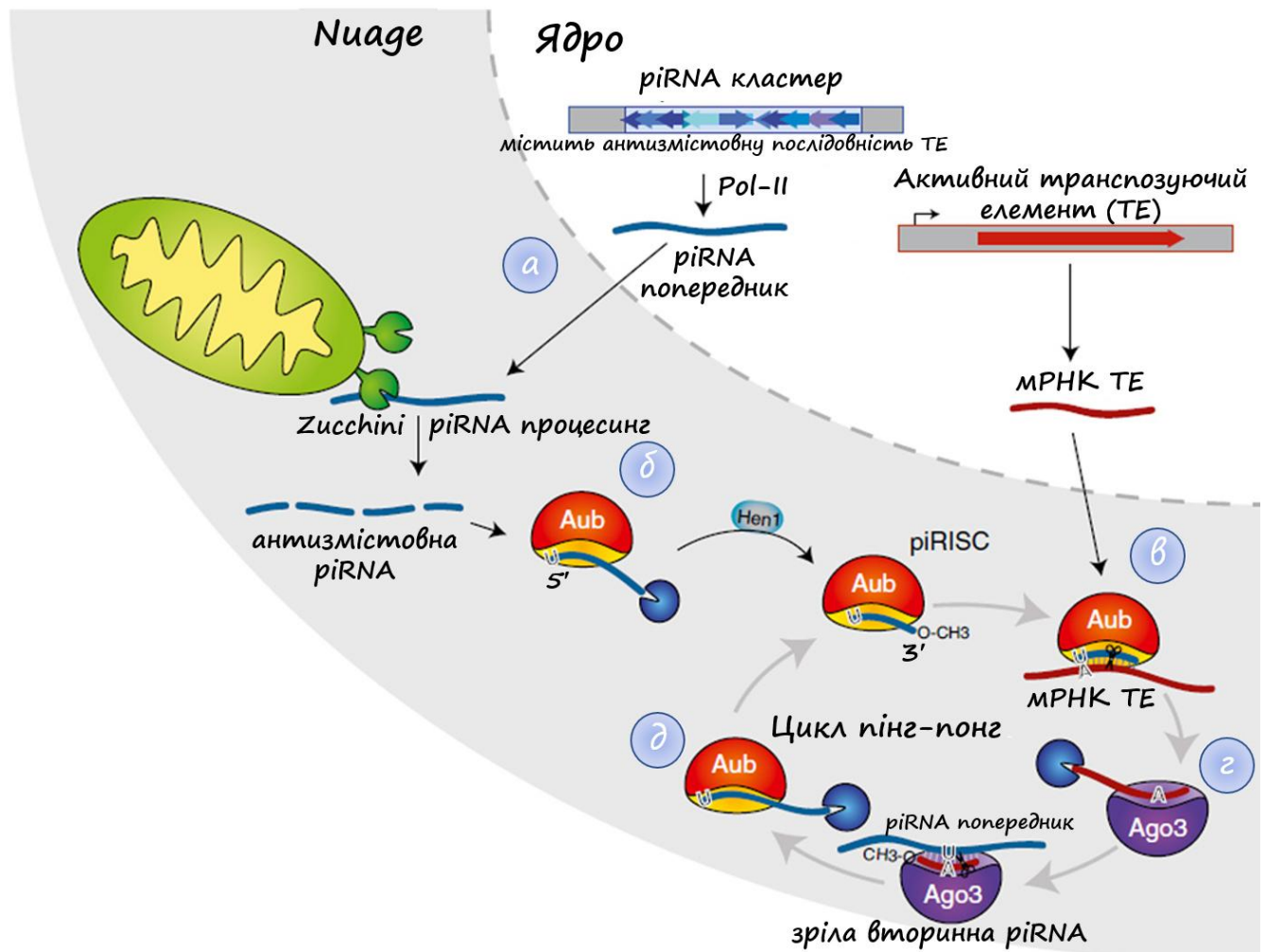


Рис. 2.43 Біогенез piRNA у мух розпочинається в ядрі та ініціює цикл "пінг-понг" в цитоплазмі.

а) транскрипти-попередники, які походять з кластерів piRNA та містять антизмістовні TE-послідовності, експортуються з ядра та процесуються до менших фрагментів, ймовірно, за участю мітохондріально-асоційованої ендонуклеази Zucchini.

б) AUB зв'язується з фрагментами попередників piRNA з вибором на користь фрагментів, які містять 5'-термінальний урацил (1U). Зрілі основні piRNA формуються, коли неохарактеризована 3'-5'-екзонуклеаза обрізає фрагмент попередника piRNA, який зв'язаний з AUB, і HEN1 каталізує 2'-О-метилування 3'-кінця piRNA.

в) Коли мРНК активних транспозуючих елементів (TE) експортуються з ядра, комплекс piRNA-AUB спаровується з комплементарними послідовностями всередині мРНК TE та розщеплює транскрипт.

г) Розщеплений транскрипт завантажується в AGO3, після чого його обрізка та 2'-О-метилування 3'-кінця генерує зрілі вторинні piRNA.

д) AGO3, завантажений вторинним piRNA, вважається спрямованим на розщеплення нових piRNA попередників, які завантажуються в AUB, щоб ініціювати новий раунд циклу "пінг-понг".

- **Гермінальна лінія:** у гермінальних клітинах (клітини зародкового шляху, дають початок спеціалізованим диплоїдним клітинам у яєчниках і сім'яниках, які можуть поділитися мейозом і призводити до утворення гаплоїдних гамет) piRNAs важливі для збереження генетичної стабільності та сприяють процесам розвитку та розмноження.
- **Епігенетична регуляція:** деякі піРНК можуть брати участь у епігенетичних процесах, впливаючи на модифікації хроматину та інші епігенетичні зміни.

Таким чином, піРНК в клітинах зародкової лінії виконують критичну роль в метилюванні транспозуючих елементів. Нещодавно стало відомо, що метилювання ДНК транспозуючих елементів у гоноцитах мишей, що зумовлене piRNA відбувається за участі MIWI2 та малої ядерної білка SPOCD1. Порушення цього механізму призводить до інгібування сперматогенезу та зумовлює чоловічу безплідність. Незважаючи на те, що piRNA були залучені до деяких аспектів епігенетичної регуляції, потрібно ще багато досліджень, щоб зрозуміти їхню остаточну роль в епігенетиці.

В останні роки дослідники виявили, що piRNA є обширним класом некодуючих РНК. Вважається, що вони є більш різноманітними, ніж будь-який інший відомий клас клітинних РНК і становлять найбільший клас некодуючих РНК. Хоча їхня основна функція полягає в запобіганні руху та інтеграції транспозуючих елементів, відомо також, що piRNA регулюють деякі білок-кодуючі гени.

Отже, епігенетичні модифікації змінюють структуру хроматину за допомогою кількох механізмів: метилювання ДНК, обернена ковалентна модифікація гістонів і дія коротких і довгих

РНК, не змінюючи послідовності геномної ДНК. Цей набір епігенетичних змін створює епігеном, який, у свою чергу, може регулювати нормальний розвиток і генерувати зміни в експресії генів у відповідь на сигнали навколишнього середовища.

Тема 3: ЕПІГЕНЕТИКА ТА ЕКОЛОГІЯ

- 3.1 Вплив забруднення довкілля на епігенетичні механізми
- 3.2 Адаптація популяцій до зміни епігенетичного ландшафту
- 3.3 Роль епігенетики в екологічних кризах

3.1 Вплив забруднення довкілля на епігенетичні механізми

Вплив забруднення довкілля на епігенетичні механізми в сучасному світі стає все більшою проблемою,

оскільки забруднення навколишнього середовища поширюється і впливає на різноманітні аспекти життя. Епігеном є пластичним і вразливим до впливу навколишнього середовища. Важкі метали, такі як свинець, арсен, кадмій, ртуть, хром, нікель та інші, можуть впливати на епігеном різними способами (рис. 3.1). В останні роки цей список було розширено за рахунок включення неметалевих забруднювачів, таких як бісфенол А, фталати, забруднення повітря, пестициди та рецептурні ліки, такі як вальпроєва кислота та гідроксибутират.

72

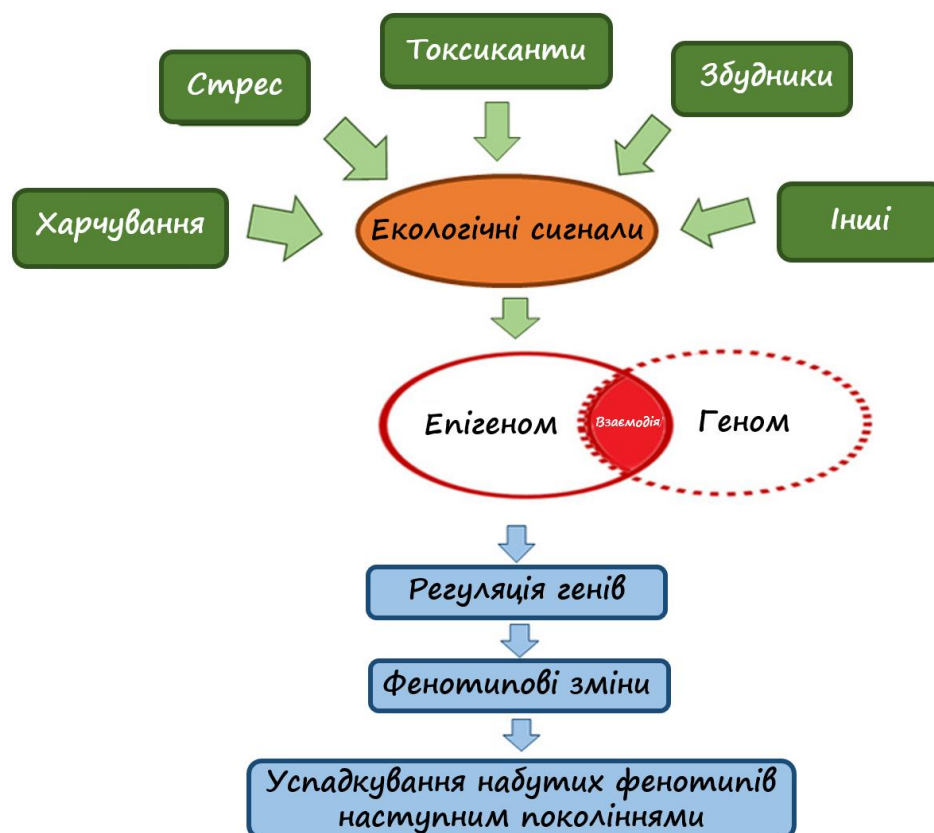


Рис. 3.1 Схема впливу довкілля на епігеном і геном, що призводить до змін у регуляції генів та фенотипових проявів, які можуть передаватися наступним поколінням

Типи забруднень та їхні наслідки

Забруднення навколишнього середовища включає різноманітні хімічні, фізичні та біологічні фактори, які можуть впливати на епігенетичні механізми. Деякі з найбільш поширених видів забруднювачів, що характеризуються потенційним епігенетичним впливом, включають хімічні речовини, наприклад, важкі метали, хімічні реагенти, пестициди, гормони, токсичні сполуки, такі як бензопірен (вид поліциклічних ароматичних вуглеводнів). До основних типів забруднень відносять нижче перелічені.

- *Забруднення повітря.* Викиди промислових стоків, автотранспорт, продукти вибухів можуть містити токсичні речовини, такі як пил, вуглеводні, оксиди азоту.
- *Забруднення води.* Викиди промислових стоків, відходи сільського господарства та міські стічні води.
- *Електромагнітне забруднення.* Поглиблене використання технологій бездротового зв'язку, електроніки та інших джерел електромагнітного випромінювання.

- *Забруднення ґрунту.* Використання пестицидів, гербіцидів та інших агрохімікатів може призвести до забруднення ґрунту та впливу на епігенетичні механізми в рослинах та мікроорганізмах.

Важкі метали, як забруднювачі

Важкі метали – це метали з високою атомною масою, що мають велику густину та токсичні у високих концентраціях. Вони можуть потрапляти в навколишнє середовище через промислові виробництва, викиди автомобільного транспорту, а також через використання пестицидів і добрив у сільському господарстві. Основні важкі метали, які часто викликають забруднення довкілля, включають свинець, ртуть, кадмій, хром, нікель, мідь, цинк та арсен.

Під впливом важких металів відбуваються значні епігенетичні зміни (табл. 3.1), що можуть пригнічувати або активувати транскрипцію генів через модифікації метилювання ДНК та ацетилювання гістонів (рис. 3.2).

Таблиця 3.1

Вплив важких металів на епігенетичні механізми

ДНК метилювання	Важкі метали можуть впливати на метилювання ДНК, змінюючи активність ДНК-метилтрансфераз, ферментів, які відповідають за передачу метильних груп на ДНК. Це може призвести до гіперметилювання або гіпометилювання конкретних генів, що може впливати на їхню експресію.
Гістонові модифікації	Важкі метали можуть впливати на хімічні модифікації гістонів, такі як ацетилювання, метилювання та фосфорилування. Ці модифікації можуть змінювати доступність хроматину для транскрипції генів.
Експресія мікроРНК	Деякі дослідження показують, що важкі метали можуть впливати на експресію мікроРНК, які регулюють транскрипцію генів. Зміни у виразі мікроРНК можуть мати далекосяжні наслідки для різноманітних біологічних процесів у клітинах.
Інтерація з білками	Важкі метали можуть взаємодіяти з білками, які відповідають за різноманітні клітинні процеси, такі як регуляція транскрипції генів, реплікація ДНК та репарація ДНК.

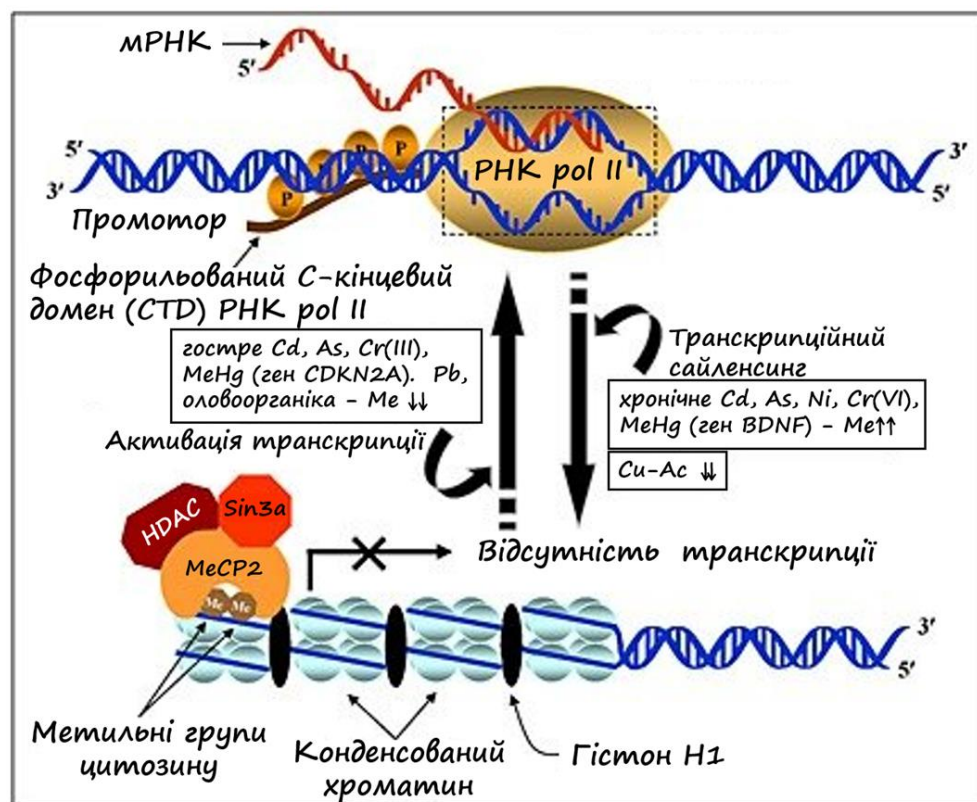


Рис. 3.2 Вплив важких металів на епігенетичні механізми.

Метали можуть активувати або пригнічувати транскрипцію через епігенетичні модифікації. Хронічне введення кадмію, а також вплив миш'яку, нікелю та хрому (VI) можуть спричинити глушіння транскрипції, спричинене гіперметилуванням. Метилртуть має подібний ефект глушіння транскрипції, спричинений гіперметилуванням, на експресію гена BDNF. Вплив міді може викликати мовчання транскрипції через інший механізм, тобто гіпоацетилювання гістонів. Навпаки, гостре введення кадмію, а також вплив миш'яку, хрому (III), свинцю та олова можуть спричинити індуковану гіпометилуванням транскрипційну активацію. Метилртуть має подібну транскрипційну активацію, спричинену гіпометилуванням, на експресію гена CDKN2A. Індуковане метилуванням мовчання транскрипції включає скоординовану дію MeCP2, HDAC і Sin3A, які допомагають у конденсації хроматину. На малюнку Me-↑↑ вказує на гіперметилування ДНК, Me-↓↓ і Ac-↓↓ вказують на гіпометилування ДНК і гіпоацетилювання гістонів відповідно.

Свинець (Pb)

Свинець (Pb) становить значну загрозу здоров'ю в усьому світі. Його присутність не є рідкістю, оскільки свинець міститься в багатьох побутових продуктах, громадському водопостачанні через свинцеві труби та промислових відходах. Негативні впливи свинцю можуть залежати від дози;

однак важливо зазначити, що концентрації свинцю в крові людини на рівні менше (0,1 мг/л) можуть впливати на правильний розвиток мозку та нейропластичність, спричиняти пошкодження важливих органів, таких як нирки, та викликати порушення в репродуктивній і серцево-судинній системах.

- *Епідеміологічні дані.* Хронічний вплив свинцю пов'язаний з підвищеною частотою захворювань, пов'язаних зі старінням, таких як хвороби

Альцгеймера та Паркінсона. Хоча конкретні механізми залишаються невідомими, починає з'ясовуватися нова (певна) роль епігенетики.

- *Дослідження на гризунах виявило:*
 - ✓ Перинатальний та/або ранній вплив свинцю підвищує експресію білків DNMT3 та H3K27me3, знижуючи експресію білків DNMT1, MECP2, H3K9Ac та H3K4me2 у гіпокампі.
 - ✓ Численні модифікації в епігеномі, включаючи диференціальні зміни метилювання ДНК, модифікації коду гістонів і некодуючих РНК в основних епігенетичних біомаркерах належного розвитку мозку плода.
- *Дослідження на людях:*
 - ✓ Виявлено зміни в експресії геномних біомаркерів 5hmC та 5mC у пуповинній крові дітей, які зазнали впливу свинцю.
 - ✓ Вплив свинцю в залежності від дози додатково пов'язаний з гіперактивністю, одним з компонентів синдрому дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ).
- *Епігенетичні механізми.* Вплив свинцю призводить до підвищення ацетилювання гістонів шляхом збільшення активності ферменту p300 (гістон ацетильтрансфераза) у гіпокампі, що може відігравати роль у патології СДУГ.

75

Арсен (As)

Арсен є одним з найбільш небезпечних забруднювачів питної води у всьому світі і віднесений до групи канцерогенів для людини. Вплив арсену добре задокументований, і нові дослідження продовжують виявляти нові підходи до терапії та боротьби з ризиками, пов'язаними з канцерогенезом, спричиненим миш'яком.

- *Епігенетичні механізми.*
 - *Механізм дії:*

- ✓ Вивчення метилювання ДНК показало, що пренатальний вплив арсену спричиняє зміни метилювання CpG 5mC у пуповинній крові новонароджених, що пов'язане зі змінами експресії генів та наслідками для здоров'я при народженні.
- ✓ В дослідженні зразків пуповинної крові від дітей, які зазнали впливу арсену в утробі з концентрацією 0,10-0,15 мкг/л, виявлено аберації метилювання ДНК у специфічних генах.
- ✓ *Вплив на імунну систему.* Виявлено підвищену експресію мікроРНК, пов'язаних з вродженими і адаптивними імунними відповідями, у осіб, які зазнали впливу високих рівнів арсену (до 236,0 мкг/л) у питній воді.
- ✓ *Нейротоксичність* арсену має трансгенераційний характер, що проявляється у зниженні експресії *Bdnf* мРНК і підвищенні метилювання H3K4me3 у наступних поколіннях рибок Даніо-реріо.
- ✓ *Bdnf мРНК* – це мРНК, яка кодує білок, відомий як "Brain-Derived Neurotrophic Factor" (BDNF). BDNF є нейротрофічним фактором, який відіграє ключову роль у підтримці виживання існуючих нейронів і сприяє зростанню та диференціації нових нейронів і синапсів. Він має важливе значення для нейропластичності, процесу, через який мозок змінюється і адаптується у відповідь на новий досвід, навчання і травми.
- ✓ *Судинні захворювання.* Дослідження з використанням пуповинної крові новонароджених виявило п'ять послідовностей CpG, пов'язаних з ліпопротеїнами низької щільності (ЛПНЩ), біомарке-

ром серцево-судинних захворювань (СЗЗ), які мали диференційні зміни метилювання при впливі арсену в утробі, що призводить до довготривалого епігенетичного перепрограмування.

Кадмій (Cd)

Кадмій є важким металом, який широко поширений у довкіллі і може надходити в організм здебільшого через споживання овочів, морепродуктів і куріння. Кадмій є канцерогеном легенів людини і, як відомо, опосередковує аспекти серцево-судинних захворювань.

- *Епігенетичні механізми.*
- ✓ Дослідження на популяції людей, яка піддавалася забрудненню Cd у Таїланді, показало гіпометилювання епігенетичних генів *O-6-метилгуанін ДНК метилтрансферази* (Mgmt), металотіонеїну 2 A (*Mt2a*) і *Dnmt3b* у зразках крові жінок. Також спостерігалася гіперметилювання ДНК ретротранспозону LINE-1 (*Long Interspersed Nuclear Element-1*) у чоловіків, що було пов'язано зі збільшенням рівня Cd у їхній сечі.
- ✓ Оброблені кадмієм бронхіальні епітеліальні клітини людини (BEAS-2B) продемонстрували збільшення загального H3K4me3 і H3K9me2 шляхом пригнічення активності деметилаз H3K4 і H3K9, яка зберігалася після видалення кадмію.
- ✓ Дослідження епігеному в парах мати-дитина показало, що за впливу на організм матері кадмію з концентрацією у крові 0.2 мкг/л, змінюється метилювання ДНК в специфічних сайтах зв'язування транскрипційних факторів у CpG острівцях генів у немовлят. Крім того, специфічні області контролю імпринтингу (ICR) можуть бути

більш вразливими до опосередкованих Cd епігенетичних змін.

- ✓ Хронічний вплив кадмію на самців гризунів показав зміни метилювання на понад 1788 ділянках ДНК сперматозоїдів, що впливає на ініціацію транскрипції та сплайсинг, і вказує на роль кадмію у зміні структури метилювання ДНК (метилому), що впливає на фертильність та потомство у ссавців.

Метилртуть (MeHg)

Найбільше джерело впливу метилртути (MeHg) – споживання океанічної риби. Високий рівень впливу метилртути під час раннього життя призводить до неврологічних розладів, таких як розумова відсталість, дитячий церебральний параліч, гіперкінезія та дизартрія.

Метилртуть може передаватися від матері до плоду через плаценту за допомогою нейтральних амінокислот. Новонароджені та немовлята можуть постійно піддаватися впливу MeHg через материнське грудне молоко.

- *Епігенетичні механізми.*
- ✓ Епігенетичні механізми, що регулюють токсичність MeHg, призводять до порушень нейророзвитку, тільки починають досліджуватися.
- *Пренатальний вплив метилртути* був пов'язаний зі зниженням когнітивної діяльності та нижчим рівнем метилювання ДНК у гені *параоксонази 1* (*Pon1*) (відіграє важливу роль у захисті серцево-судинної системи, нейтралізації токсичних речовин і підтримці загального антиоксидантного захисту організму) у хлопчиків раннього дитинства (з 1-го до 3-х років).
- *Дослідження на тваринах*

- ✓ У молодих дорослих мишей (модельний об'єкт), які піддавалися впливу метилртуті у дозі 0,5 мг/кг на день з 7-го дня гестації (E7) до 7-го постнатального дня (P7), було виявлено депресивну поведінку, збільшення репресивних хроматинових маркерів, таких як гіперметилування ДНК, знижена ацетилювання гістону H3 та підвищений H3K27me3 в промоторній області гена *Bdnf*, а також зниження експресії білка BDNF (є критичним для здоров'я та функціонування нервової системи):
 - ✓ підтримує нейрони – сприяє виживанню, росту та диференціації нейронів у центральній та периферичній нервовій системі;
 - ✓ відіграє ключову роль у нейропластичності, що включає утворення нових синапсів і зміцнення існуючих, необхідних для навчання та пам'яті;
 - ✓ бере участь у регуляції настрою та може впливати на розвиток депресії та інших психічних розладів.
- ✓ Лікування антидепресантом флуоксетином посилювало ацетилювання гістону H3, відновило експресію білка BDNF та послаблювало депресивну поведінку.
- Дослідження на людях
 - ✓ Мазки з шийки матки від вагітних жінок з концентрацією ртуті у нігтях ($0,176 \pm 0,09$ мкг/г) продемонстрували знижену експресію мікроРНК miR-575 та miR-4286.
 - ✓ Дослідження метилування показали, що під час вагітності вплив метилртуті призвів до гіперметилування ряду CpG-

острівців у клітинах пуповинної крові новонароджених.

- ✓ Аналіз пуповинної крові з когорти новонароджених від матерів, що піддавалися впливу ртуті, виявив диференційно метильовані області (*Differentially Methylated Regions (DMRs)* – ділянки ДНК, де рівень метилування значно відрізняється між порівнюваними зразками); ці області можуть впливати на експресію генів та взаємопов'язані з різними біологічними процесами, включаючи розвиток хвороб), пов'язані з генами *Angpt2*, *Prpf18*, *Foxd2* і *Tceanc2*, які потенційно пов'язані з нейророзвитком.

Хоча наведені дослідження на тваринах і недавні клінічні дослідження активізували вивчення впливу метилртуті на епігеном, необхідні переконливі дослідження трансляції для заповнення прогалин і розробки нових терапевтичних стратегій для осіб, які зазнали впливу токсичності метилртуті.

Хімічні речовини, що порушують роботу ендокринної системи (EDC)

Хімічні речовини, що порушують роботу ендокринної системи (EDC), представляють собою фактори навколишнього середовища (рис. 3.3), які перешкоджають сигнальним шляхам гормонів. Вони можуть імітувати або блокувати природні гормони, що призводить до порушення регуляції багатьох фізіологічних процесів, включаючи ріст, розвиток, репродукцію та метаболізм. Такий вплив може мати довгострокові наслідки для здоров'я, сприяючи розвитку різних захворю-

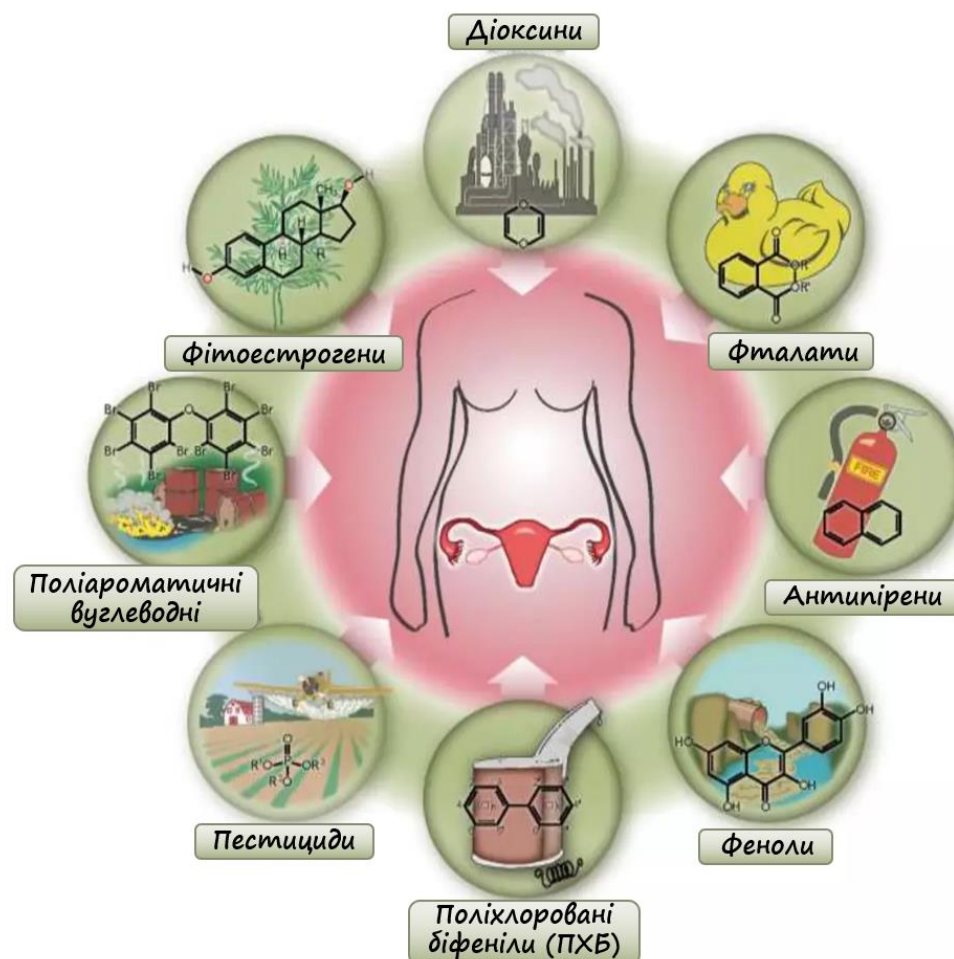


Рис. 3.3 Хімічні речовини, що порушують роботу ендокринної системи (EDC)

вань, таких як рак, діабет, серцево-судинні захворювання та розлади репродуктивної системи.

Хімічні речовини бісфенол А (ВРА) і фталати, джерелами яких є пластикові пляшки, захисні покриття для напоїв, харчові контейнери, косметика, засоби особистої гігієни, здатні втручатися в відповідні процеси, пов'язані з гормональним фоном.

Вплив фталатів також корелює з гіперактивністю, статеві-специфічними порушеннями, алергією та астмою

- Вплив на епігенетичні механізми (рис. 3.4)
- *Пренатальний вплив*
- ✓ Бісфенол А прискорює нейрогенез, аберантну міграцію нейронів. Індукує зв'язування МЕСР2, зниження ацетилювання гістону H3K9 на промоторі котранспортера 2 хлориду калію (Kcc2). Відбувається зниження експресії Kcc2, що призводить до затримки перинатальних змін концентрації хлориду в кортикальних нейронах.

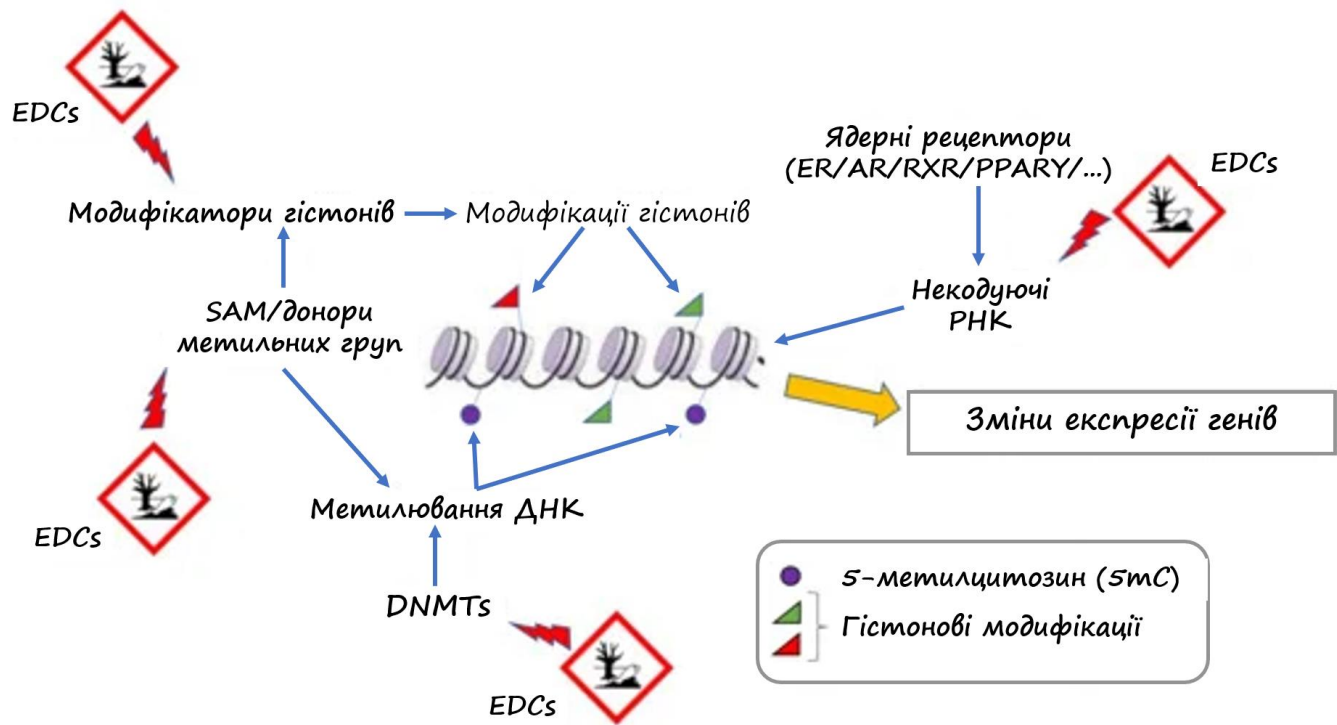


Рис. 3.4 Епігенетичні зміни, спричинені EDC

Вплив EDC може змінити рівні ДНК-метилтрансферази (DNMT), модифікаторів гістонів і SAM, а також некодуючих РНК. Усі ці події змінюють моделі метилування ДНК, стан і експресію хроматину в конкретних геномних локусах, визначаючи зміни в експресії генів (SAM = S-аденозилметіонін)

79

- ✓ Фталати знижують метилування повторюваних елементів LINE-1 і IAP (Intracisternal A Particle – тип ретротранспозону, який знаходиться у геномі мишей. Відносяться до повторюваних елементів ДНК, які можуть впливати на експресію генів та геномну стабільність через такі процеси, як метилування ДНК), збільшують метилування імпринтованих генів у тканині хвоста миші: *Esr1* (Estrogen Receptor 1 – ген, який кодує рецептор естрогену, білок, що зв'язується з естрогеном і регулює експресію генів, залучених до розвитку репродуктивної системи та інших тканин) і *Igf2* (Insulin-like Growth Factor 2) – ген, який кодує

інсуліноподібний фактор росту 2, білок, що відіграє важливу роль у рості і розвитку плода та після народження; бере участь у процесах клітинного поділу і диференціації, а також у регуляції росту тканин.

- ✓ Вплив різних сумішей фталатів в діті матері від періоду вагітності до періоду лактації показує зміни в метилуванні ДНК повторюваних елементів IAP у геномі в залежності від статі у відлучених дітей матері, яка піддавалася впливу.
- ✓ Дослідження на людях показали, що вплив фталатів знижує метилування LINE-1 у пуповинній крові немовлят.

- *Змішаний вплив хімічних речовин*, що порушують роботу ендокринної системи – ВРА і фталатів змінюють епігенетичне програмування в гіпоталамусі самок гризунів, змінюючи материнську поведінку в багатьох поколіннях, що свідчить про довготривалий шкідливий вплив EDC.

Таким чином, хімічні речовини, що порушують роботу ендокринної системи можуть змінювати епігенетичні профілі, регулюючи їхній вплив на здоров'я.

Пестициди

Пестициди, включаючи інсектициди та фунгіциди, представляють дуже цікаву парадигму для епігенетичних досліджень. Вони можуть бути токсичними або канцерогенними для людини, а також можуть спричиняти стійкість до епігенетичних порушень у деяких видів без генетичних мутацій. Крім того, особлива увага приділяється вивченню трансгенераційного впливу пестицидів на епігеном.

- *Вплив вінклозоліну* (торгова назва Ronilan, Curalan, Vorlan, Touche)
 - ✓ *Вінклозолін* є фунгіцидом, що використовується для боротьби з фітофторозами, гниллю та цвіллю у фруктах і овочах. Він є анти-андроеном, який може викликати вади розвитку статевих органів, трансгенераційні ендокринні порушення та можливий канцероген для людини.
 - *Ембріональний вплив*. Вінклозолін може впливати на статеву диференціацію, формування гонад і репродуктивні функції.
 - ✓ *Дослідження на щурах* показали 3-4 покоління (трансгенераційне успадкування), демонструючи змінене метилювання ДНК, що передається через сперму. Вплив

вінклозоліну на рівні 3 мг/л у попередньому поколінні призводив до зміни глобальних рівнів метилювання ДНК у особин, які зазнали впливу, та двох наступних поколінь (F1 і F2), які не зазнали впливу.

Необхідне подальше вивчення епігенетичних механізмів, щоб краще зрозуміти етіологію токсичності пестицидів, яка може мати довготривалі наслідки через декілька поколінь.

Забруднення повітря

Забруднення повітря є однією з найбільш тривожних форм впливу забруднюючих речовин. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, приблизно сім мільйонів смертей на рік у всьому світі пов'язані із забрудненням повітря. Забруднення повітря можна визначити як будь-які частинки, які змінюють природні характеристики атмосфери та є небезпечними для живих організмів. Вплив забрудненого повітря викликає респіраторні розлади, такі як астма, серцево-судинні захворювання, а також корелює з нейродегенеративними захворюваннями, такими як хвороба Альцгеймера.

- *PM2.5*. Одним з основних компонентів забруднення повітря є PM2.5 – дрібнодисперсні тверді частинки діаметром менше 2.5 мікрометрів. PM2.5 має здатність проникати глибоко в легені і навіть потрапляти в кровотік, що може призводити до серйозних проблем зі здоров'ям (рис. 3.5).
- ✓ *Джерела PM2.5*:
 1. *Транспорт* – викиди від автомобілів, вантажівок, літаків та інших транспортних засобів.
 2. *Промисловість* – викиди від заводів, електростанцій та інших промислових процесів.

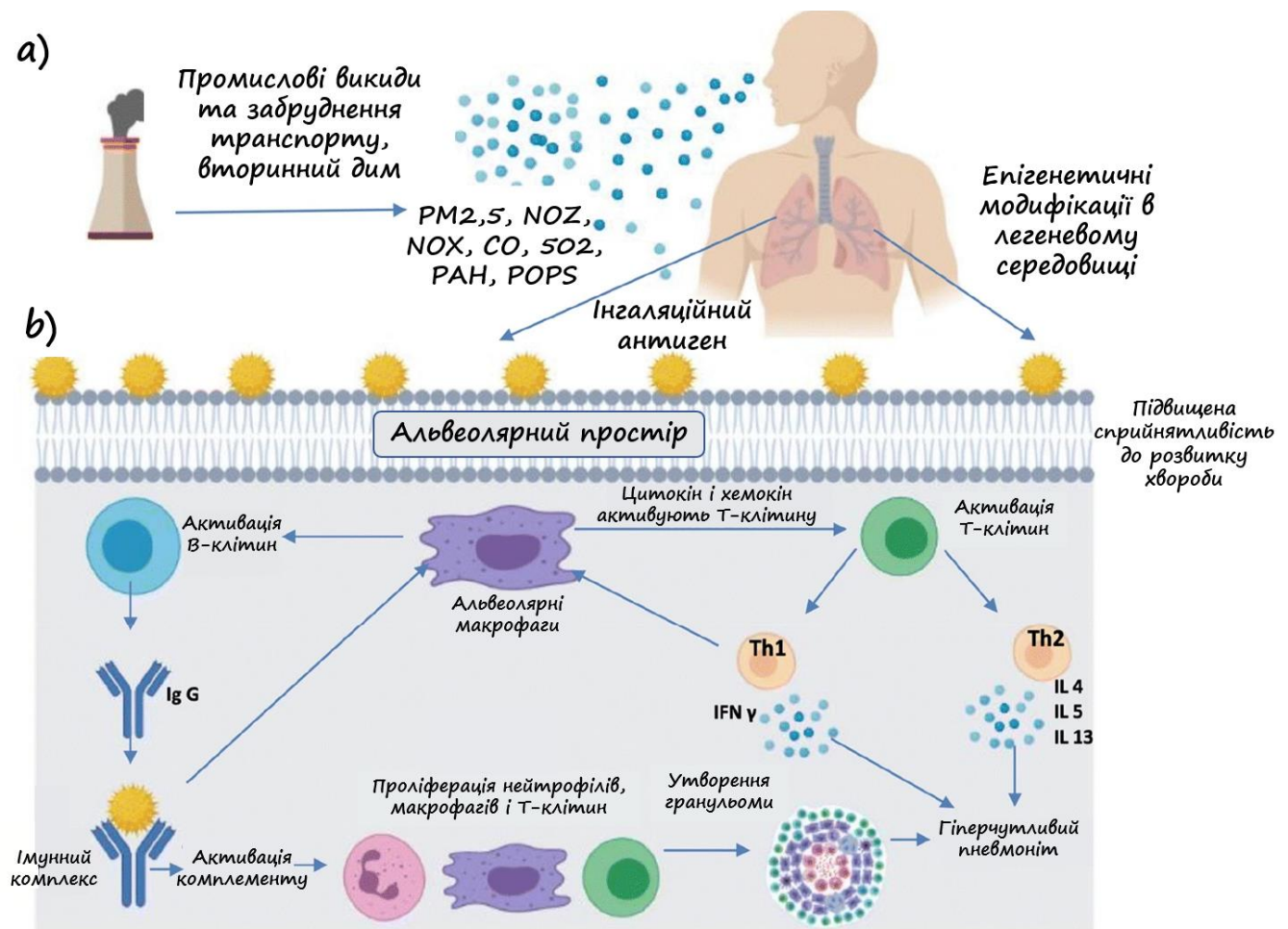


Рис. 3.5 Механізм розвитку гіперчутливого пневмоніту через вплив забрудненого повітря

а) Забруднювачі досягають альвеолярних просторів у легенях і викликають епігенетичні зміни в мікрооточенні легень, тим самим впливаючи на сприйнятливості організму до розвитку захворювання. б) Взаємодія між причинним антигеном, депонованим в альвеолярних просторах, і циркулюючим антитілом IgG утворює преципітацію імунних комплексів антиген-антитіло в інтерстиціальних просторах. Імунні комплекси викликають активацію як комплементу, так і легеневи макрофагів. Активовані макрофаги виділяють цитокини IL-1 і TNF- α , які сприяють адгезії лейкоцитів до активованого ендотелію. Активация комплементу посилює проникність судин і приваблює клітини запалення. Як наслідок рекрутування та активації, клітини запалення вивільняють токсичні медіатори, які сприяють гострому пошкодженню легень, що зрештою призводить до розвитку гіперчутливого пневмоніту.

а) Забруднювачі потрапляють в альвеолярні простори легень, де викликають епігенетичні зміни в легеновому мікрооточенні, що впливає на схильність організму до розвитку захворювань. б) Взаємодія між причинним антигеном, який виділяється у альвеолярних просторах, і циркулюючим антитілом IgG призводить до утворення імунних комплексів антиген-антитіло в інтерстиціальних просторах. Ці імунні комплекси активують як комплемент, так і легеневі макрофаги. Активовані макрофаги виділяють цитокини IL-1 і TNF- α , які сприяють прикріпленню лейкоцитів до активованого ендотелію. Активация комплементу підвищує проникність судин і залучає клітини запалення. Внаслідок їх рекрутування та активації, запальні клітини вивільняють токсичні медіатори, які призводять до гострого пошкодження легень і, зрештою, до розвитку гіперчутливого пневмоніту.

3. *Будівництво* – пил, що утворюється під час будівельних робіт.
4. *Домашні джерела*: дим від куріння, камінів, пічок та приготування їжі.
5. *Природні джерела* – пил, що піднімається вітром, лісові пожежі та вулканічна активність.

✓ *Вплив на здоров'я:*

✓ *Респіраторні захворювання.* PM2.5 може викликати або погіршувати такі захворювання, як астма, бронхіт та хронічна обструктивна хвороба легень.

✓ *Серцево-судинні захворювання.* Дослідження показують, що довготривалий вплив PM2.5 підвищує ризик інфаркту, інсульту та інших серцево-судинних захворювань.

✓ *Загальний вплив на організм.* Малі частинки можуть потрапляти в кровотік і впливати на різні органи та системи організму, підвищуючи ризик захворювань, включаючи рак.

✓ *Зростання смертності.* Вплив високих рівнів PM2.5 асоціюється зі збільшенням загальної смертності, особливо серед людей похилого віку та осіб з хронічними захворюваннями.

✓ *Регулювання та контроль.* Уряди та міжнародні організації встановлюють нормативи та рекомендації щодо допустимих рівнів PM2.5 у повітрі. Наприклад, Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) рекомендує середньорічний рівень PM2.5 не більше 10 мкг/м³, тоді як добовий середній рівень не повинен перевищувати 25 мкг/м³.

✓ *Запобіжні заходи:*

✓ *Зменшення впливу.* Використання фільтрів для очищення повітря в приміщеннях, уникнення актив-

ності на відкритому повітрі під час високих рівнів забруднення.

✓ *Покращення якості повітря.* Використання екологічно чистих видів палива, впровадження технологій зниження викидів у промисловості та транспорті, посадка дерев та озеленення територій.

• *Епігенетичні ефекти забруднення повітря.* Багато з токсичних речовин і забруднювачів, про які йшлося раніше, були знайдені в атмосферному повітрі. Це підкреслює важливість забруднення повітря як небезпечного впливу, здатного порушити регуляцію нормативного епігенетичного програмування.

✓ *TRAP (Traffic-Related Air Pollution).* Нещодавнє дослідження продемонструвало, що 4-годинний і 7-денний вплив забруднення повітря, пов'язаного з дорожнім рухом, викликає:

✓ *Гіпометилування в LINE-1 та промоторі індукцйбельної синтази оксиду азоту (iNOS).* iNOS – це фермент, який виробляє оксид азоту (NO) в організмі. Оксид азоту є важливою молекулою, яка відіграє ключову роль у різних фізіологічних та патологічних процесах, включаючи імунну відповідь, нейротрансмісію та регуляцію судинного тонуусу.

✓ *Гіперметилування в гені аденоматозного поліпозу coli (APC) і промоторі регіонів гену p16CDKN2A.*

APC кодує білок, що відіграє ключову роль у регуляції клітинного росту та підтримці нормальної структури клітин. Мутації в цьому гені пов'язані з розвитком аденоматозного поліпозу товстої кишки, що є спадковим захворюванням, яке значно підвищує ризик розвитку коло ректального раку.

p16CDKN2A – це ген, який кодує білок *p16INK4a*, що виконує роль інгібітора циклічних залежних кіназ (CDK). Цей білок є важливим регулятором клітинного циклу, оскільки він блокує перехід клітин з фази G1 до фази S, перешкоджаючи неконтрольованому поділу клітин.

Одна із початкових причин дослідження цих генів було те, що раніше виявлено, що *iNOS*, *APC* і *p16CDKN2A* зазнають змін у метилюванні у зразках крові пацієнтів з раком легенів.

- *Метилювання асоціацій всього мікробіому (MWAS)*. Дослідження з використанням ДНК лейкоцитів периферичної крові виявило, що забруднення повітря, включаючи *PM2.5*, корелювало зі змінами метилювання ДНК у певних областях геному, пов'язаних з багатьма захворюваннями, включаючи неврологічні, легеневі та серцево-судинні.
- *Вплив забруднення повітря на епігенетичні модифікації*.
- ✓ *Експресія H3K9me2 і H3K9me3* (рівень цих модифікованих гістонових міток у клітинах або тканинах). Як у людей, так і у гризунів, які піддаються впливу забрудненого повітря, включаючи *PM2.5*, спостерігалось зниження експресії *H3K9me2* і *H3K9me3* у лобовій корі.
- ✓ *H3K9me2* (диметилювання лізину 9 гістону H3) і *H3K9me3* (триметилювання лізину 9 гістону H3) – це посттрансляційні модифікації гістонів
- ✓ *Основні функції H3K9me2 і H3K9me3*:
 - ✓ *Репресія генів*. Ці модифікації асоціюються з гетерохроматином, де вони сприяють формуванню конденсованої, неактивної хроматинової структури, яка пригнічує транскрипцію генів.

✓ *Епігенетична пам'ять*. Вони є важливими для підтримки епігенетичної пам'яті клітин, допомагаючи зберігати стабільні патерни генетичної експресії через клітинні поділи.

✓ *Хроматинова організація*. *H3K9me2* і *H3K9me3* відіграють важливу роль в організації хроматину, сприяючи утворенню тих областей хроматину, які є репресивними і структурно стабільними.

- Тому зниження рівнів *H3K9me2* і *H3K9me3* вказує на зміни у хроматиновій структурі, які можуть впливати на експресію генів і, відповідно, на здоров'я.

Хоча наведений огляд забруднення повітря не є вичерпним, дані свідчать про те, що забруднення повітря може спричиняти точні епігенетичні модифікації, які мають шкідливі наслідки для здоров'я.

Ліки за рецептом

Епігенетичні механізми терапевтичних засобів, що модифікують перебіг захворювання, а також негативні побічні ефекти фармацевтичних агентів є основними новими галузями дослідження. Фармацевтичні препарати з епігенетичними механізмами часто є палкою з двома кінцями. Розглянемо декілька препаратів з побічними ефектами, які, як вважають, виникають через епігенетичні зміни, на прикладі вальпроєвої кислоти та γ -гідроксибутирату.

- *Вальпроєва кислота (VPA)*. Вальпроєва кислота, відома також як вальпроат, конвулекс, дівалпроекс і депакот, є протиепілептичним препаратом, що використовується для лікування судом і біполярного розладу. Наразі VPA бере участь у понад 100 клінічних дослідженнях по всьому світу.

- ✓ **Негативні наслідки.** Незважаючи на терапевтичне використання, кілька досліджень показали, що VPA спричиняє більший ризик дефектів розвитку немовлят під час ранньої вагітності. Дослідження показують, що VPA може порушувати певні епігенетичні механізми, які сприяють таким негативним результатам.
- ✓ **Механізм дії.** VPA діє як інгібітор гістондеацетилази (HDAC) (рис. 3.6). Пригнічуючи HDAC, VPA впливає на експресію гена *Сур19* і пригнічує ріст і виживання стромальних клітин ендометрія. Лікування VPA в ембріональних клітинах людини затримувало диференціювання клітин у клітини-попередники нейронів і було пов'язане зі збільшенням ацетилювання гістону H3.
- ✓ **Позитивні епігенетичні кореляти.** Було виявлено, що VPA зменшує сенсомоторні порушення (порушення в здатності мозку фільтрувати або обробляти сенсорну інформацію, що унеможливорює ефективно відокремлювати значущі стимули від несуттєвих) та надмірну експресію

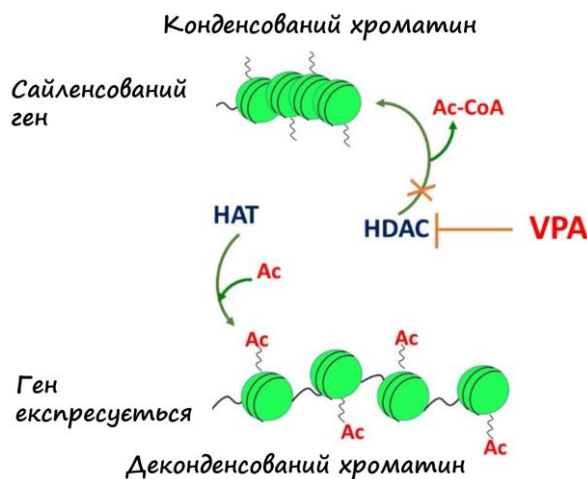


Рис. 3.6 Вплив гістонів на сайленсинг та активацію генів і роль VPA як інгібітора гістондеацетилази

HDAC2 у моделі шизофренії на тваринах. Обробка клітин фібробластів людини терапевтичними дозами VPA показала значні зміни в модифікаціях гістонів і вплинула на деацетилювання *NFκB*-асоційованих генів (регулюються фактором транскрипції *NFκB* (ядерний фактор каппа-бі), відіграють ключову роль у запальних процесах, імунній відповіді та клітинній виживаності).

- ✓ **Перспективи терапії.** Цікаво, що інгібування HDAC пригнічує асоційовані з *NFκB* гени та сигнальні шляхи, пов'язані з епілепсією та легкою депресією, що свідчить про те, що раннє лікування HDACi, подібного до VPA, може бути корисним. Розмежування шкідливого та ефективного впливу VPA на ацетилювання/деацетилювання забезпечить більш чіткий шлях для створення терапевтичних засобів, що модифікують захворювання.

Таким чином, вальпроєва кислота має як негативні, так і позитивні епігенетичні ефекти, що вимагає подальших досліджень для оптимізації її використання в терапії.

- **γ-гідроксибутират (GHB)**
 - **Фізіологічна роль та терапевтичне використання.**
 - ✓ **Ендогенний метаболіт.** GHB є природним метаболітом та попередником γ-аміномасляної кислоти (ГАМК), найпоширенішого гальмівного нейромедіатора в мозку людини.
 - ✓ **Терапевтичне застосування.** Використовується в анестезії та для лікування безсоння і клінічної депресії.
 - **Вплив на епігенетичні механізми.**
 - ✓ **Інгібітор HDAC.** GHB діє як інгібітор гістондеацетилази (HDAC), що призводить до накопичення ацетильованих гістонів у мозку дорослих щурів.

- ✓ *Inhibitor TET (Ten-Eleven Translocation)*. TET – це ферменти, які беруть участь у процесі деметилування ДНК. Вони окислюють 5-метилцитозин (5mC) до 5-гідроксиметилцитозину (5hmC), що є ключовим кроком у регуляції генетичної експресії. GNB пригнічує активність TET, спричиняючи зниження рівнів 5-гідроксиметилцитозину (5hmC) у дорослих гліобlastомах і клітинах гліом моста у дітей. Це свідчить про його роль у опосередкуванні проліферативних станів клітин через епігенетичні механізми.
- *Ризики та зловживання.*
- ✓ *Зловживання:* Незважаючи на медичне застосування, GNB зловживали більше 20 років і він відомий як «наркотик для згвалтування на побаченні» або «наркотик для вечірок».
- ✓ *Тератогенність.* На сьогоднішній день не повідомлялося про тератогенну дію GNB.
- *Необхідність подальших досліджень*
- ✓ *Баланс ризиків та користі.* Необхідно окреслити глибше механістичне розуміння терапевтичних переваг GNB у порівнянні з молекулярними основними ризиками, які спричиняють потенціал зловживання.

γ-гідроксибутират (GNB) має важливу терапевтичну роль, однак його вплив на епігенетичні механізми та потенційні ризики зловживання потребують подальших досліджень для більш глибокого розуміння та безпечного застосування.

Речовини, що викликають залежність

Багато психоактивних речовин не тільки змінюють чутливість і функцію передачі сигналів у мозку, але й викликають епігенетичні зміни, що посилюють та прискорюють залежність. Одночасно наркотичні речовини пошкоджують тканини та органи, зокрема мозок, порушуючи нормальні епігенетичні програми. Впродовж етапів розвитку такі органи, як серце та мозок, є особливо чутливими та вразливими до багатьох речовин, якими зловживають, включаючи алкоголь. Епігенетичні зміни, спричинені алкоголем, лише ілюструють цей феномен. У ширшому контексті це стосується також інших речовин, що викликають залежність.

Алкоголь

Згідно з даними Національного інституту зловживання алкоголем та алкоголізму (NIAAA), у 2019 році 25,8% людей віком від 18 років (29,7% чоловіків і 22,2% жінок) вживали алкогольні напої протягом місяця, що передувало опитуванню. Це підвищує ризик розвитку розладів фетального алкогольного спектру плода (FASD – це сукупність станів, що виникають унаслідок впливу алкоголю на плід під час вагітності, і характеризуються фізичними, поведінковими та когнітивними порушеннями; ці розлади можуть включати аномалії розвитку обличчя, затримку росту та проблеми з нервовою системою) (рис. 3.7).

Проблеми зі споживанням алкоголю можуть починатися в підлітковому віці та зберігатися до пізнього дорослого віку. Це може призвести до широкого спектру проблем зі здоров'ям та соціально-економічних проблем, таких як захворювання печінки, рак, психічні розлади, FASD і навіть смерть.

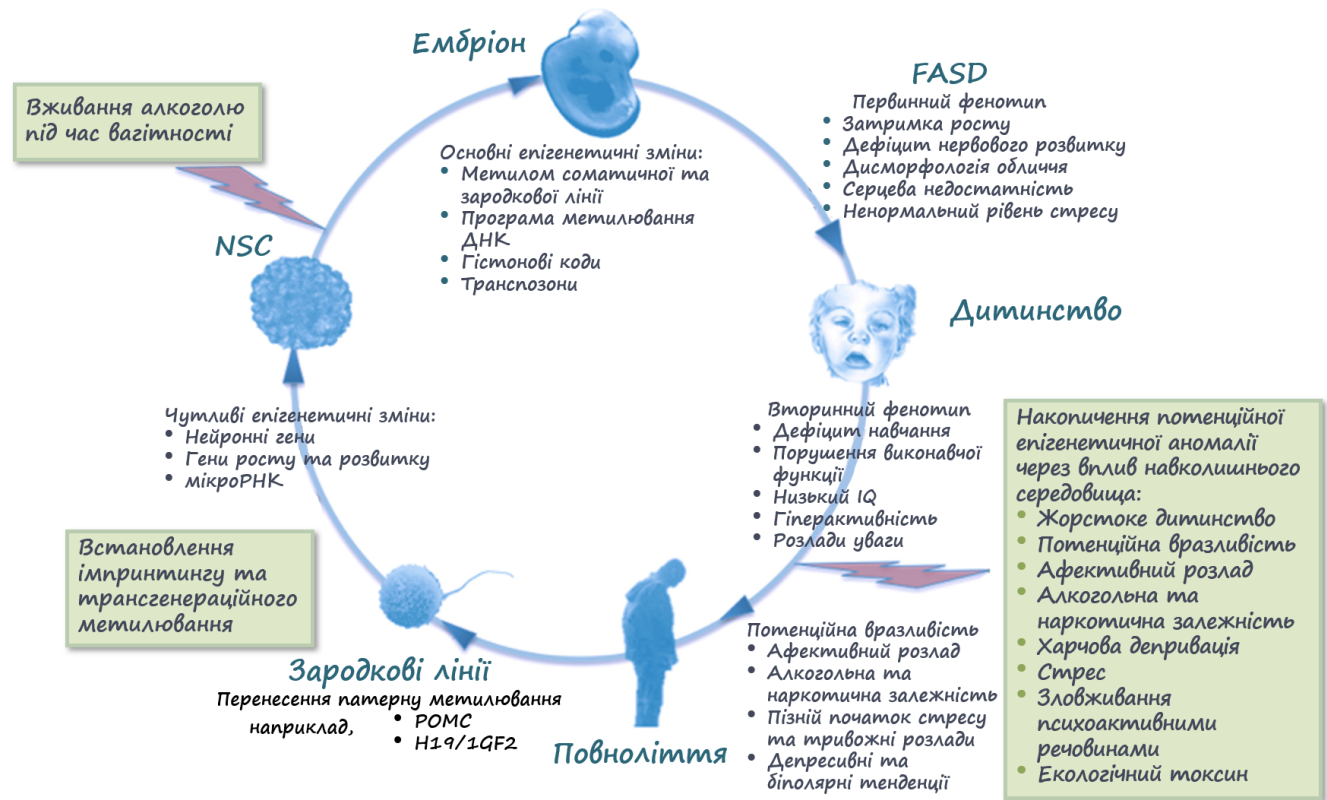


Рис. 3.7 Епігенетичні механізми та потенційні прояви розладів аутистичного спектра

Материнський вплив алкоголю призводить до широкого спектру фенотипів FASD (фетального алкогольного спектру порушень), однак механізми залишаються нез'ясованими. Окрім негайних клітинних ефектів, наразі зрозуміло, що алкоголь значно змінює епігенетику під час розвитку плода та нервових стовбурових клітин (NSC) через метилювання геномної ДНК, програмування клітинного метилювання ДНК, модифікацію гістонів, транспозони та мікроРНК. Ці масштабні епігенетичні зміни, ймовірно, є основним порушенням транскрипції генів, що призводить до первинних фенотипів FASD (наприклад, затримки росту, нейророзвиткових порушень) і в сукупності спричиняє погіршення функцій мозку та розумових здібностей як вторинних фенотипів у ранньому віці. Не очікується, що всі епігенетичні зміни призводять до змін транскрипції та фенотипічних змін, але все більше доказів свідчить про те, що постійні впливи навколишнього середовища можуть призводити до зростання епігенетичних аномалій. Первинна поява епігенетичних помилок та вторинні, накопичувальні епігенетичні аномалії через стресові фактори навколишнього середовища (наприклад, зловживання в дитинстві, стрес) можуть призвести до можливих проявів FASD за межами класичної діагностики у дорослому віці. Крім того, епігенетичні помилки (наприклад, регуляторний елемент між POMC і H19), що містяться в статевих клітинах і проходять через контрольні точки глобальної деметилювання, можуть вплинути на наступні покоління.

- **Епігенетичні зміни.** Було встановлено, що епігенетика опосередковує адаптацію мозку, що лежить в основі алкогольної залежності та абстиненції, а також можливе пошкодження органів. Епігенетичні механізми, які активуються алкоголем, включають метилювання ДНК, модифікації гістонів та зміну мікроРНК.
- **Дослідження епігенетичних змін.** ✓ Одне з перших досліджень показало, що алкоголь змінює диференціацію

- нейронних стовбурових клітин та метилювання їхньої геномної ДНК.
- ✓ У 2018 році було показано, що алкоголь підвищує рівні транскриптів Dnmt3a, Dnmt3b і Dnmt3l (кодують ДНК-метилтрансферази, які відіграють ключову роль у процесах метилювання ДНК, регулюючи генну експресію та епігенетичну стабільність; їх підвищена активність часто пов'язана з адаптаціями мозку та патологічними станами, такими як залежність від алкоголю), а також рівні білка DNMT3a в нейронних клітинах-попередниках та первинних ембріональних фібробластах мишей.
 - ✓ У 2019 році дослідження на щурах показало, що періодичний вплив алкоголю в підлітковому віці підвищував активність DNMT та метилювання ДНК у генах нейропептиду-Υ (Npy) і нейротрофічного фактора мозку Bdnf (важливі для регуляції апетиту, настрою, тривожності та нейропластичності; метилювання цих генів може впливати на поведінкові реакції та схильність до залежності від алкоголю) у дорослому мигдалеподібному тілі, що супроводжувалося підвищеною тривожністю та споживанням алкоголю.
 - *Взаємодія з епігенетичними ферментами.* Алкоголь та його метаболіти модулюють епігеном, діючи як донори метилу та ацетилю, а також безпосередньо взаємодіючи з ферментами, залученими до метилювання та ацетилювання.
 - *Фетальний алкогольний спектр розладів (FASD).*
 - ✓ Надмірний вплив алкоголю викликає зміни метилювання 5mC ДНК, особливо під час ембріонального розвитку та розвитку мозку. Також було показано, що пренатальний алкоголь порушує внутрішню програму метилювання ДНК.
 - ✓ Епігенетичні зміни, спричинені алкоголем, можуть передаватися через покоління, що вказує на можливість тривалого впливу алкоголю на наступні покоління.
 - ✓ Дослідження 2018 року, проведене за підтримки NIAAA, показало, що 1% – 5% дітей першого класу мають певну форму FASD.
 - *Трансгенераційні епігенетичні зміни.*
 - ✓ Алкоголь може підвищувати глобальне ацетилювання гістону H3 та змінювати експресію мікроРНК у нейронних стовбурових клітинах.
 - ✓ У щурів, батьки яких були алкоголь-залежними, було виявлено трансгенераційні епігенетичні зміни: гіпометилювання, зокрема в гені імпринтингу H19 (регульований епігенетичний механізм, який впливає на ріст і розвиток, зміни в метилюванні цього гена можуть призводити до порушень розвитку та хвороб, а також передаватися через покоління) у спермі F1 і трансгенераційно в мозку потомства.
 - *Вплив алкоголю на нейробіологічну архітектуру.* Алкоголь порушує епігенетичну динаміку, впливаючи на транскрипцію багатьох генів у ключових нейроанатомічних структурах та сприяючи нейробіологічній архітектурі патології, пов'язаної зі вживанням алкоголю.
- Епігенетичні порушення, викликані алкоголем, можуть впливати не лише на пренатальному рівні, але й постійно в постнатальному житті.
- Ці дослідження підкреслюють важливість вивчення епігенетичних механізмів для розуміння впливу алкоголю на організм і можливих шляхів терапії.

Кокаїн

Згідно з Національним опитуванням щодо вживання наркотиків і здоров'я (NSDUH) 2018 року, 874 000 нових споживачів наркотиків (віком від 12 років) почали вживати кокаїн.

✓ *Кокаїн, як психостимулятор*, сильно впливає на мезолімбічний шлях або «шлях винагороди» (рис. 3.8). Багаторазове вживання кокаїну може перетворити випадкове вживання на компульсивний стан, що пов'язаний з молекулярними та клітинними адаптаціями в мозку.

Compello (лат. – примус); невроз нав'язливих станів – психічний розлад, різновид неврозу, для якого характерні повторювані нав'язливі думки (обсесії), які нерідко перетікають у ритуальні дії (компульсії), що здійснюються, щоб зняти внутрішнє напруження, зменшити відчуття тривоги і запобігти лямним подіям.

✓ *Епігенетичні зміни.*

✓ Кокаїн постійно збільшує диференціально метильовані регіони (DMR) у геномі. Додаткові DMR виявлено під час абстиненції (характеризується психічними, вегетативно-соматичними і неврологічними розладами) в нейронах лобової кори головного мозку миші.

✓ Змінене метилювання ДНК, пов'язане зі специфічними для ізоформ регіонами, такими як *Cdh13*, *Creb4* і *Mcp1*, також пов'язане зі змінами в експресії цих ізоформ. Гени *Cdh13*, *Creb4* і *Mcp1* відіграють важливу роль у клітинній адгезії, регуляції трансляції РНК і клітинній сигналізації відповідно. Зміни в метилюванні цих генів можуть впливати на їхню експресію, що пов'язано з адаптаціями мозку при вживанні кокаїну.

✓ *Дослідження метилому.* Аналіз метилому в префронтальній корі шурів після самостійного введення кокаїну показав посилення паттернів метилювання ДНК у промоторах генів, але не в послідовностях генів, що корелює з активацією транскрипції.

• *Індуковані кокаїном зміни.*

✓ Дослідження виявили важливі індуковані кокаїном зміни тривимірної архітектури хроматину в генах (*Auts2* і *Caln1*), що демонструють епігенетичну регуляцію через метилювання гістонів і ДНК. Гени *Auts2* і *Caln1* беруть участь у регуляції розвитку нейронів та клітинній сигналізації відповідно. Зміни в їхній епігенетичній архітектурі, викликані кокаїном, можуть впливати на мозкові функції, пов'язані з адикцією (нав'язливе, патологічно сильне бажання здійснювати дії, що призводять до певного психічного стану, найчастіше до розслаблення, задоволення, заспокоєння).

✓ Індуковані кокаїном транскрипційні зміни через модифікації гістонів, наприклад, зміни експресії у *FosB*, були пов'язані з поступовим збагаченням НЗК4Me3. Ген *FosB* кодує білок, який бере участь у регуляції генної експресії та є важливим для нейронної пластичності і відповіді на стрес. Зміни в експресії *FosB*, викликані кокаїном, пов'язані з розвитком залежності.

• *Дослідження на тваринах та людях*

✓ Нещодавнє дослідження на посмертному мозку (*caudate nucleus*) пацієнтів, які мали тривалий анамнез кокаїнової залежності виявило пов'язане з кокаїном гіпометилювання гена *Irх2* (бере участь у розвитку та функціонуванні мозку). Подібні результати було відтворено в дорсальному смугастому тілі при самостійному введенні кокаїну у мишей.

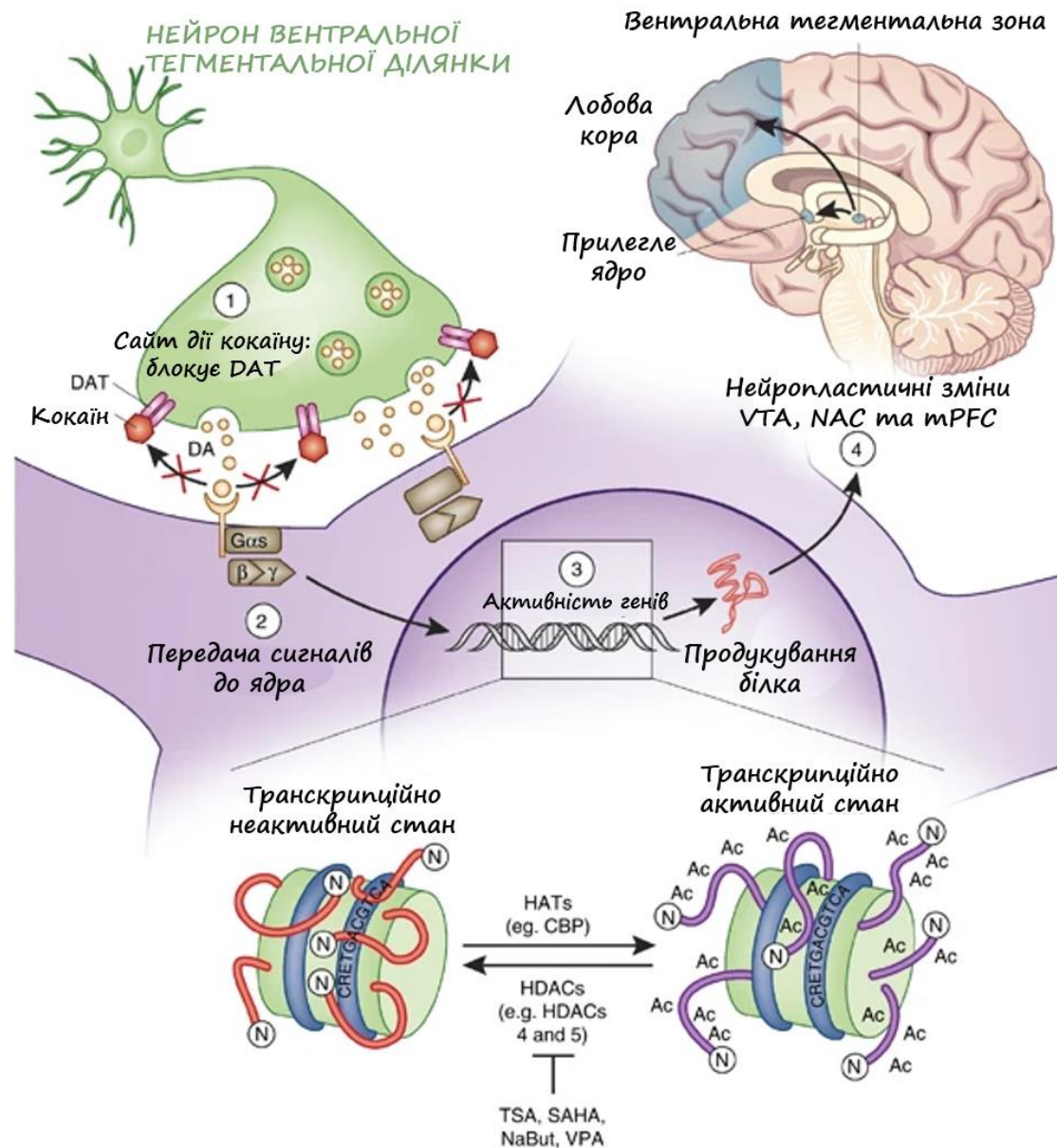


Рис. 3.8 Кокаїн викликає транскрипційно-залежну нейропластичність у шляху винагороди

(Верхній правий кут мозку): Кокаїн змінює динаміку численних нейротрансмітерних систем у мезокортиколімбічному «шляху винагороди» мозку, до якого входять вентральна тегментальна область (VTA), nucleus accumbens (NAc) та префронтальна кора (PFC). Ці області мозку є критичними для винагороди, підкріплення та вищих когнітивних функцій.

(Основна панель): Кокаїн опосередковано підвищує рівень нейротрансмітера DA на межі між клітинами VTA та NAc, зв'язуючись із DAT та блокуючи його (верхній лівий кут). Подальша активація D1- і D2-подібних DA-рецепторів стимулює внутрішньоклітинні сигнальні каскади, які спрямовують зв'язування транскрипційних факторів із ДНК, сприяючи нейропластичності у відповідь на прийом кокаїну.

(Вставка ДНК): Нуклеосоми знаходяться в рівновазі між транскрипційно неактивними та активними станами. Гістонові ацетилтрансферази (HAT) та гістонові деацетилази (HDAC) мають протилежні дії, що змушують рівновагу зміщуватися в один або інший бік. Ацетилювання гістонів (HAT) зазвичай дозволяє зв'язування транскрипційних факторів і експресію генів, тоді як деацетилювання гістонів (HDAC) пригнічує транскрипцію.

- ✓ Кокаїн також викликає епігенетичні зміни в інших шляхах, пов'язаних із винагородою, включаючи шляхи: від кори головного мозку до смугастого тіла, аферентний кортико-стріарний шлях (*corticostriatal pathway*) та мезолімбічного шляху, шлях дофамінового, задіяного у системі винагород (*nucleus accumbens*).
- ✓ Вплив на *MeCP2* (*MeCP2* (метил-СрG-зв'язуючий білок 2) – це білок, що зв'язується з метильованою ДНК і регулює генну експресію. Важливий для нормального функціонування нейронів).
- ✓ Кокаїнова залежність впливає на гомеостаз *MeCP2* та його експресію. Додатки метилу ($-CH_3$) послаблюють поведінку, спрямовану на кокаїн, і індуковану кокаїном активацію *c-Fos* залежно від метилювання ДНК (*c-Fos* – це ген ранньої відповіді, який кодує білок, що бере участь у регуляції генів, пов'язаних з клітинною активацією і пластичністю нейронів, і часто використовується як маркер нейронної активності).
- Вплив на потомство
- ✓ Вживання кокаїну під час вагітності погіршує когнітивні функції та соціальну поведінку нащадків. Підвищене метилювання в регіоні *DMR2* (*Differentially Methylated Region 2* – це регіон ДНК, де рівень метилювання значно відрізняється між різними станами, наприклад, між активними та неактивними генами) гену *Igf2* в гіпокампі знижує експресію мРНК і білка *Igf2* у модельного об'єкта миші. Ген *Igf2* відіграє вирішальну роль у розвитку мозку ембріона та покращенні пам'яті.
- Вплив на *Bdnf* (нейротрофічний фактор мозку) – це ген, що кодує білок, який підтримує виживання, розвиток і функціонування нейронів, а також відіграє ключову роль у нейропластичності та когнітивних процесах.

- ✓ Кокаїн індукує епігенетичні модифікації гена *Bdnf*. У щурів (модельний об'єкт) самостійне введення кокаїну призводить до посилення ацетилювання гістону H3 і зниження асоціації *MeCP2* з промотором *Bdnf IV* у медіальній префронтальній корі, що пов'язано зі збільшенням експресії *Bdnf*.

Кокаїн викликає значні епігенетичні зміни, які впливають на мозкові структури, пов'язані з винагородою та адикцією, що сприяє розвитку залежності. Ці зміни включають модифікації метилювання ДНК і гістонів, а також порушення генетичної експресії, що може передаватися нащадкам та впливати на їхні когнітивні функції та поведінку.

Канабіноїди

Канабіс, основний інгредієнт марихуани, є найбільш вживаною забороненою речовиною в усьому світі. Згідно з оприлюдненими даними звіту *National Survey on Drug Use and Health* (Національне опитування щодо вживання наркотиків і здоров'я, NSDUH) за 2019 рік, серед підлітків віком від 12 до 17 років, молодих людей віком від 18 до 25 років і дорослих віком 26 років і старше, відсоток осіб, які повідомили про розлади, пов'язані з вживанням марихуани в попередньому році, становив 2,8% (або 699 тис. осіб), відповідно 5,8 % (або 2,0 млн. осіб) і 1,0 % (або 2,2 млн. осіб).

- Епігенетичні зміни від вживання канабісу (рис. 3.9).
- Основний психоактивний інтоксикант канабісу, дельта-9-тетрагідроканабінол (ТГК), діє на ендоканабіноїдну систему (складна біологічна система, яка відіграє важливу роль у підтримці гомеостазу в організмі тварин, загальна система фізіологічного відновлення після стресу, що у

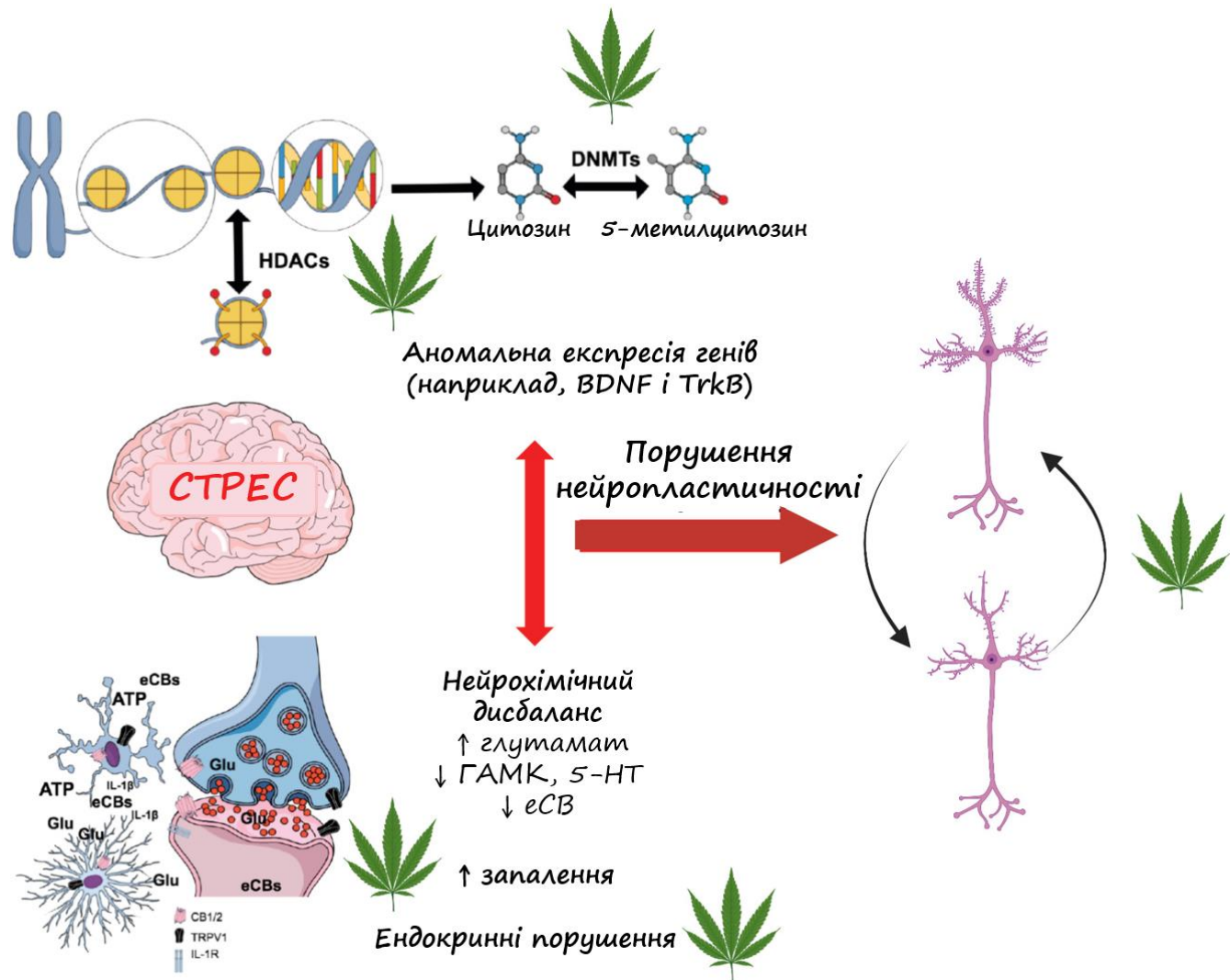


Рис. 3.9 Огляд взаємодій канабісу з епігенетичними механізмами у зв'язку з молекулярними змінами, спричиненими стресом.

Стрес є основним фактором навколишнього середовища, який підвищує вразливість до депресії, спричиняючи порушення регуляції кількох систем нейромедіаторів (моноамінів, ендоканабіноїдів, глутамату, ГАМК), підвищення нейрозапалення, ендокринні порушення та порушення нейропластичності, що призводить до поганої адаптації до подальших неприємних життєвих подій та депресивного настрою. Усі ці механізми можуть регулюватися епігенетичними змінами, такими як модифікації гістонів (наприклад, HDAC) і метилювання ДНК (DNMT), оскільки вони здійснюють транскрипційний контроль над синтезуючими і деградуючими ферментами, транспортерами, рецепторами, нейротрофінами, синаптичними білками і медіаторами запалення. З іншого боку, оскільки епігенетичний апарат регулюється нейрональною активністю, він може безпосередньо впливати на нейрохімічне середовище мозку. Канабіс через свої основні компоненти (КБД і ТГК) може "стирати" епігенетичні зміни, викликані стресом, впливаючи на рецептори нейромедіаторів і нейрохімічне середовище, або безпосередньо регулюючи активність DNMT та інших ферментів.

нормі знаходиться в неактивному стані).

- Незважаючи на те, що вплив канабісу на нейробиологію дорослого

мозку добре визначено, знання про епігенетичні наслідки впливу канабісу на нейронні процеси підлітків і дорослих все ще обмежені. Дослід-

ження, проведені за останнє десятиліття, під час вивчення різних ділянок мозку дорослих гризунів, які зазнали впливу ТГК або агоністів канабіноїдів у підлітковому або дорослому віці, продемонстрували різні епігенетичні зміни, включаючи метилювання ДНК, модифікації гістонів і мікроРНК.

- *Вживання канабісу під час вагітності.* Нещодавнє дослідження вживання канабісу під час вагітності в Сполучених Штатах (шляхом аналізу файлів даних публічного використання за 2005-2018 роки від NSDUH) підкреслило, що більше ніж одна з десяти вагітних жінок з депресією повідомила про вживання канабісу за останній місяць. Інтоксикація канабісом під час вагітності була пов'язана з несприятливими наслідками, які включають обмеження росту плоду, меншу вагу при народженні та довгостроковий вплив на розвиток мозку. ТГК у кровообіг матері може легко проникати через плацентарну мембрану. ТГК зв'язується з канабіноїдними рецепторами (CB-рецепторами) сигнальної системи канабіноїдів плода, змінюючи розвиток нервової системи та, можливо, змінюючи схему сигналізації канабіноїдів.
- *Наслідки для розвитку плоду.* На людях було показано, що вплив материнського канабісу знижує експресію дофамінового рецептора D2 (Drd2) у вентральному смугастому тілі плоду. Дослідження, проведене на щурах аналогічно показало, що зниження Drd2 пов'язане зі зниженим метилюванням (активуючим транскрипцію) H3K4me3 і підвищеним рівнем метилювання (репресивним) H3K9me, які разом зменшують зв'язування полімерази II. Оскільки Drd2 бере участь у регуляції залежності, це дослідження також встанов-

лює зв'язок між пренатальним впливом наркотиків і залежністю в подальшому житті.

- *Дослідження впливу канабіноїдів.* Нещодавнє дослідження, що імітує вплив канабідіолу від 2 тижнів до спаровування та під час вагітності та лактації, виявило тисячі диференційовано метильованих ділянок (*Differentially Methylated Regions*, DMR) у корі головного мозку та гіпокампі нащадків F1 та поведінкові результати, що залежать від статі.

Канабіноїди, зокрема основний психоактивний компонент канабісу дельта-9-тетрагідроканабінол (ТГК), впливають на епігенетичні механізми, включаючи метилювання ДНК, модифікації гістонів і зміни експресії мікроРНК. Ці епігенетичні зміни можуть впливати на розвиток мозку, когнітивні функції та соціальну поведінку, а також можуть сприяти формуванню залежності та довгостроковим наслідкам для здоров'я. Вплив канабісу під час вагітності також має значні епігенетичні наслідки для розвитку плода, що може призводити до тривалих негативних ефектів.

Опіоїди

Опіоїди, отримані з опіумного маку, мають потужні адиктивні властивості. Похідні опіоїдів (гідрокодон, оксикодон, морфін, трамадол) часто використовуються для знеболювання.

- *Епігенетичні зміни (рис. 3.10)*
 - *Модифікації гістонів*
 - ✓ *Ацетилювання гістонів.* Відомо, що вплив опіоїдів підвищує рівень ацетилювання гістону, що є "дозволяючою" зміною, яка сприяє експресії генів.
 - ✓ *Метилювання гістонів.* Опіоїди знижують рівень репресивного метилювання гістону, що також

може сприяти активації транскрипції.

✓ Метилування ДНК

✓ Опіоїди можуть викликати зміни у метилуванні ДНК, що може впливати на експресію генів, пов'язаних з винагородою та залежністю.

тів, які відповідають за перенесення метильних груп до ДНК.

- Вплив на некодуючі РНК (miRNA). Опіоїди можуть змінювати експресію мікроРНК (miRNA), що, в свою чергу, регулює експресію генів, які беруть участь у розвитку нейропластичності та відповідних реакціях на стрес.

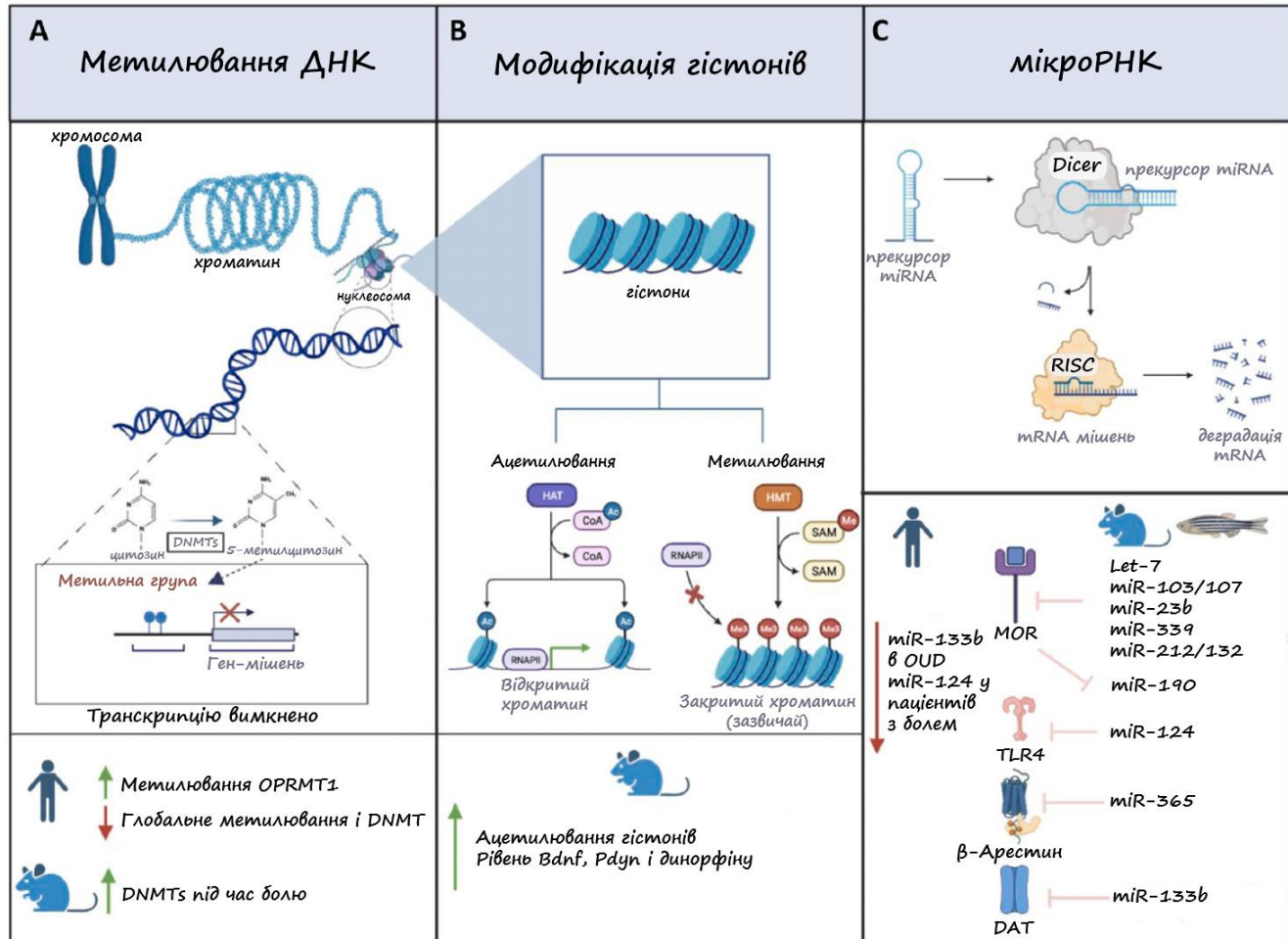


Рис. 3.10 Епігенетичні зміни, пов'язані з опіоїдною гіпералгезією

А Збільшення метилування ДНК за участю DNMT здебільшого пригнічує транскрипцію.

В Гістонові модифікації можуть впливати на доступність ДНК у нуклеосомі для транскрипції, а ацетилювання та метилування показані як два приклади

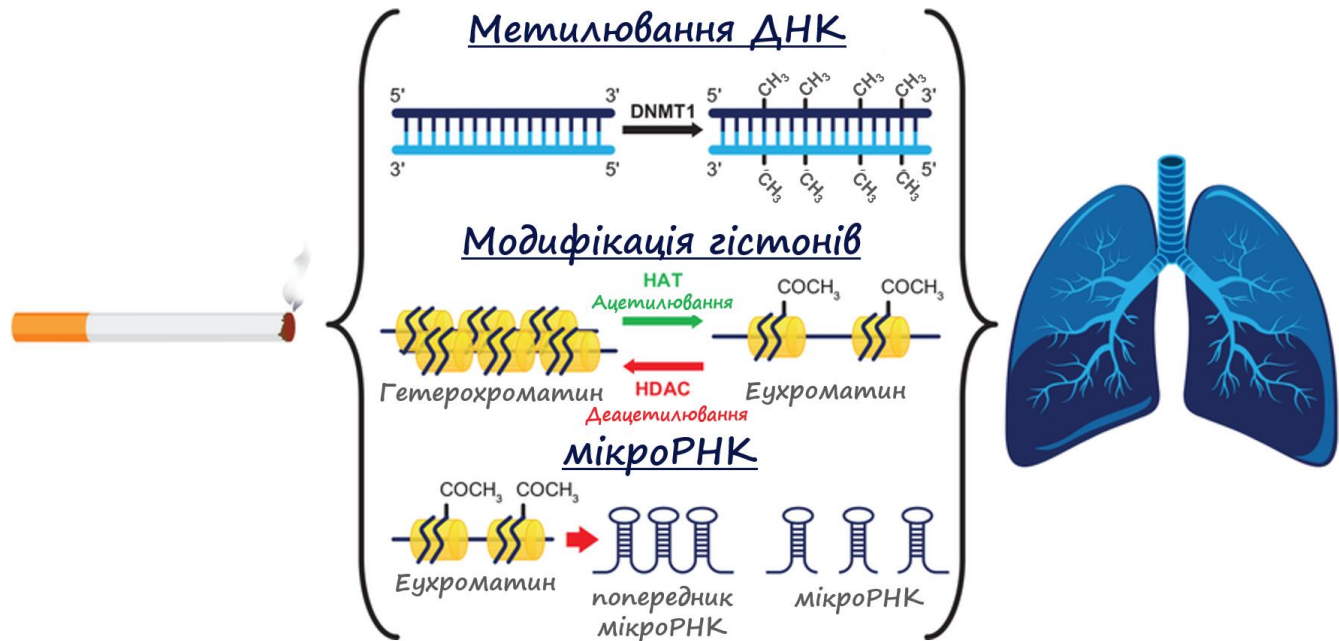
С мікроРНК націлені на мРНК і пригнічують трансляцію.

Dicer – фермент, що каталізує розщеплення РНК при формуванні зрілих некодуючих РНК, що беруть участь у РНК інтерференції (мікроРНК, міРНК, ендогенні міРНК);

RISC (комплекс індукованого РНК сайленсингу) – багатобілковий комплекс, який відіграє центральну роль у процесах регуляції генів, зокрема, в механізмах РНК-інтерференції

- ✓ Вплив опіоїдів може змінювати активність ДНК-метилтрансфераз (DNMT), фермен-

- **Фосфорилування і транспортування білків.** Відомо, що опіоїди можуть впливати на фосфорилування білків, таких як HDAC5, що впливає на їх місце-
- **Пренатальний вплив.**
✓ Пренатальний вплив опіоїдів призводить до більш значних та важких фізіологічних, поведінкових або когнітивних змін у потомства порівняно



94

Рис. 3.11 Епігенетика при захворюваннях легень, пов'язаних із курінням
Епігенетичні модифікації, що виникають через вплив куріння сигарет на біологічну активність легень, переважно відбуваються за рахунок метилування ДНК, модифікації гістонів та мікроРНК.

CH₃ – метильна група; COCH₃ – ацетильна група; DNMT1– ДНК (цитозин-5)-метилтрансфераза 1; HAT – гістонацетилтрансферази; HDAC – гістондеацетилази.

знаходження в клітині та активність, що регулює експресію генів.

- **Зміни в активності епігенетичних ферментів.** Опіоїди можуть впливати на активність різних епігенетичних ферментів, таких як DNMT, HDAC та HAT, змінюючи таким чином епігенетичний ландшафт клітини.

Ці епігенетичні зміни можуть бути стабільними і зберігатися навіть після припинення вживання опіоїдів, сприяючи тривалим нейроадаптаціям та залежності.

- **Ризик захворювань.** Вживання опіуму пов'язане з підвищеним ризиком розвитку раку гортані, легень і шлунка.

з впливом кокаїну.

- ✓ Сперматозоїди опіоїдних наркоманів мають підвищене метилування в промоторній області опіоїдного рецептора *mu1*, важливого для регуляції наркотичної залежності.

Наведені факти підкреслюють серйозний вплив опіоїдів на епігенетичні механізми, що може мати довгострокові наслідки для здоров'я і розвитку нервової системи.

Нікотин

Нікотинова залежність виникає через споживання нікотину з будь-яких тютюнових виробів. Поширеність куріння матерів під час вагітності оціню-

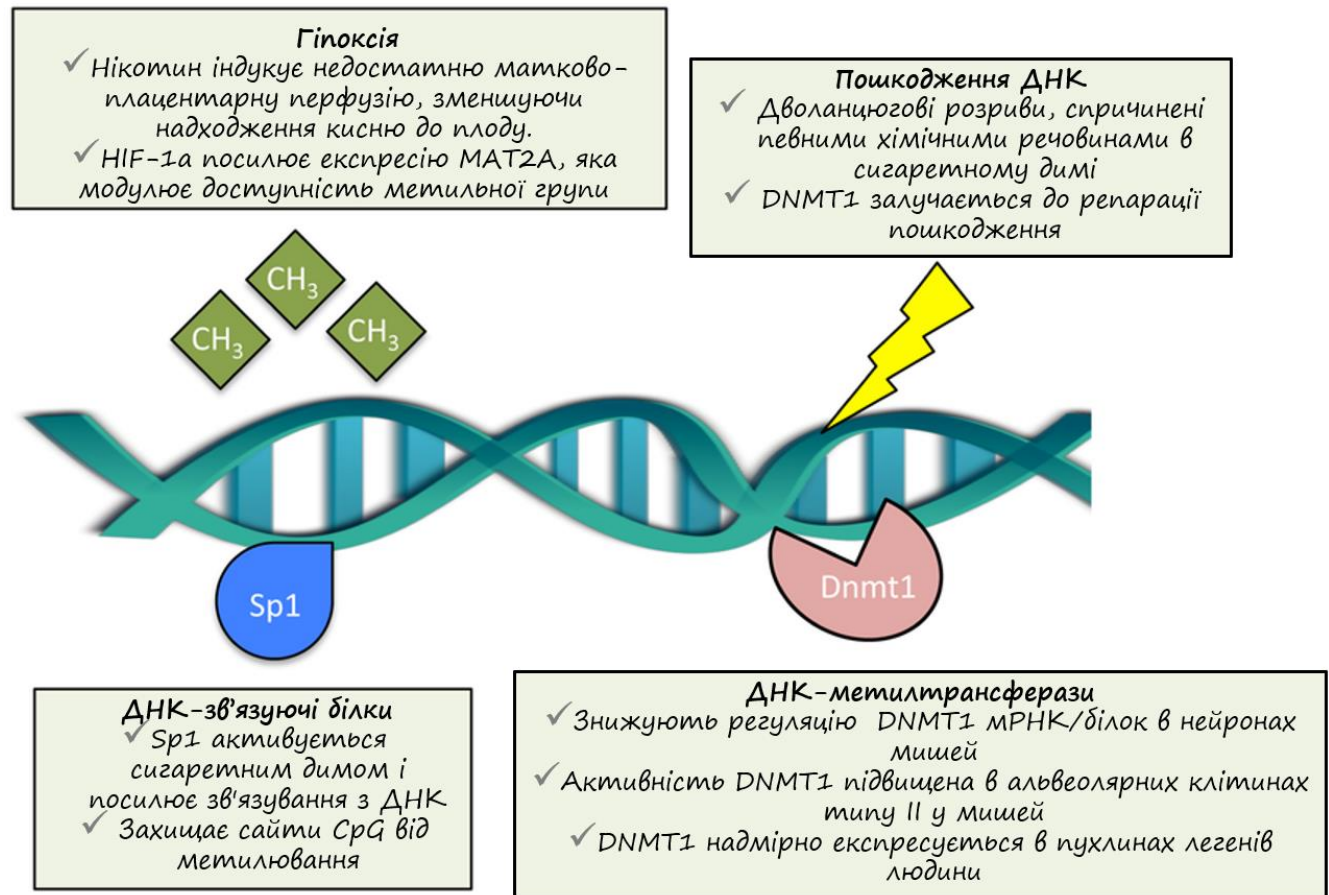


Рис. 3.12 Вплив впливу тютюнового диму на метилювання ДНК
Показано, що тютюновий дим змінює вміст ДНК-метилтрансферази 1 (DNMT1) як на рівні транскриптів, так і на рівні білків, а також окремо ферментативну активність у різних типах клітин. Тютюновий дим може викликати дволанцюгові розриви ДНК, що призводить до рекрутування DNMT1 поруч із місцем репарації. Зв'язуючі ДНК білки, такі як Sp1, активуються тютюновим димом і захищають сайти CpG від нових метилювань. У контексті пренатального впливу тютюновий дим викликає гіпоксію в ембріона, що, у свою чергу, впливає на доступність метильних груп.

ється в 8 % у західному світі, незважаючи на відомі шкідливі наслідки.

- Епігенетичні зміни (рис. 3.11).
 - Метилювання ДНК (рис. 3.12).
 - ✓ В багатьох дослідженнях використовують ДНК з пуповинної крові для аналізу впливу куріння матері на метилювання ДНК у нащадків.
 - ✓ Внутрішньоутробний вплив тютюнопаління матері порушує розвиток плода та може спричинити несприятливі результати пологів.

- ✓ Віддалені наслідки для потомства також стають очевидними через зміни в епігенетичних механізмах.
- ✓ Зміни включають збільшення експресії та зниження метилювання гена *Ahr*, пов'язаного з курінням і раком легенів. Ген *Ahr* (aryl-hydrocarbon receptor repressor) регулює активність арил-вуглеводного рецептора (AHR), відіграючи важливу роль у метаболізмі ксено-

біотиків і захисті від токсичних впливів.

- *Модифікації гістонів і експресія мікроРНК.* Куріння матері під час вагітності впливає на епігенетичні механізми, включаючи модифікації гістонів і експресію мікроРНК, що може спричиняти різноманітні клінічні наслідки.

Це підкреслює важливість розуміння епігенетичних змін, пов'язаних з внутрішньоутробним впливом нікотину, що може мати довготривалі наслідки для здоров'я і розвитку нащадків.

Як вже зазначалося, зміни епігенетичних міток пов'язані з розвитком низки захворювань, наприклад, раку, астми, метаболічних порушень та порушень репродуктивних функцій. Такі епігенетичні зміни можуть бути зумовлені як генетичними факторами, так і чинниками навколишнього середовища, такими як недоїдання, паління тютюну, вплив поллютантів, оксидативний стрес, а також мікроорганізми, особливо якщо їх вплив відбувається під час критичних періодів розвитку організму. Таким чином, епігенетичні зміни виступають посередниками, за допомогою яких зовнішні фактори реалізують свій вплив на організм в цілому та розвиток захворювань зокрема. У таблиці 3.2 "Епігенетичні зміни за впливу речовин на розвиток захворювань" представлено конкретні приклади таких змін.

3.2 Адаптація популяцій і епігенетичний ландшафт

Епігенетика вивчає зміни у вираженні генів, що не включають зміни у послідовності ДНК. Ці зміни, зокрема, можуть бути викликані впливом навколишнього середовища, і вони можуть передаватися з покоління в покоління. Епігенетичні механізми, такі як

метилування ДНК, модифікації гістонів та некодуючі РНК, відіграють вирішальну роль у регуляції геномної активності та забезпечують гнучкість у відповіді на екологічні виклики.

Зміни епігенетичного ландшафту, що відображають сукупність епігенетичних міток на рівні всього геному, є критичними у визначенні того, як організми реагують на зміни у навколишньому середовищі (рис. 3.13). Сучасні дослідження епігенетики висвітлюють, як екологічні фактори, такі як забруднення, харчування, стрес і температура, можуть впливати на епігенетичний ландшафт, змінюючи функціонування генів. Ці зміни у епігенетичному ландшафті можуть призводити до фенотипових змін, які впливають на виживання і розмноження організмів. Адаптація популяцій до таких змін через епігенетичні модифікації є важливим механізмом, що дозволяє їм виживати у змінних умовах.

Епігенетичний ландшафт є динамічною структурою, яка може швидко реагувати на зовнішні впливи. Наприклад, зміни в епігенетичних мітках можуть впливати на гени, що відповідають за стресові реакції, імунну відповідь або метаболізм, дозволяючи організмам швидко адаптуватися до нових умов. Ці адаптивні зміни можуть бути особливо важливими у контексті швидких екологічних змін, таких як антропогенні забруднення або кліматичні коливання.

Адаптація популяцій до змін епігенетичного ландшафту є багатогранним процесом, що включає як індивідуальні, так і трансгенераційні відповіді. Важливо розуміти, як ці зміни відбуваються і як вони можуть впливати на еволюційні процеси.

Адаптація популяцій до таких змін через епігенетичні модифікації є важливим механізмом, що дозволяє їм виживати у змінних умовах.

Таблиця 3.2

Епігенетичні зміни за впливу речовин на розвиток захворювань

Речовина	Період впливу	Ген або MGE	Епігенетичні наслідки	Тип тканини або клітин	Вік виявлення	Функція/сигнальний шлях
PAHs	Пренатально	ACSL3	Гіперметилування	Пуповинні лейкоцити	Новонароджений	Астма, патогенез
BPA	Пренатально	COMT, SULT2A1	Гіперметилування	Печінка	Ембріон	Метаболізм ксенобіотиків
	Пренатально	MWAS	Різниця в метилуванні ДНК	Плацента, нирки, печінка	Ембріон	Метаболізм
Кадмій	Пренатально	MWAS	Різниця в метилуванні ДНК	Пуповинна кров	4.5 роки	Дівчатка: розвиток органів, морфологія, мінералізація; хлопчики: апоптоз
	Преконцепційний	LINE-1	Гіпометилування	Пуповинна кров	Дорослий	Мутабельність
Миш'як	Early gestation	MWAS	Різниця в метилуванні ДНК	Пуповинна кров	Новонароджений	Хлопчики: канцерогенез
	Пренатально	MWAS	Різниця в метилуванні ДНК	Пуповинна кров	Новонароджений	Стрес, апоптоз, запалення
	Пренатально	MWAS	Різниця в метилуванні ДНК	Пуповинна кров	Новонароджений	Сайти зв'язування транскрипційних факторів
Ртуть	Пренатально	MWAS	Різниця в метилуванні ДНК	Пуповинна кров	Новонароджений	Імунна система
	Пренатально	MWAS	Різниця в метилуванні ДНК	Плацента	Новонароджений	Нейроповедінкові сигнальні шляхи
Свинець	Пренатально	Alu, LINE-1	Гіпометилування	Пуповинні лейкоцити	Новонароджений	Мутабельність
Марганець	Ембріональний	MWAS	Різниця в метилуванні ДНК	Плацента	Новонароджений	Ріст плоду, рак, розвиток нервової системи
Нікотин	Пренатально	AluYb8, LINE-1	Гіпометилування	Клітини букального епітелію	Немовля	Мутабельність
	Пренатально	IGF2	Гіперметилування	Пуповинні лейкоцити	Немовля	Ріст та розвиток
	Пренатально	Sat2	Гіперметилування	Гранулоцити периферійної крові	Дорослий	Мутабельність
	Пренатально	MWAS	Різниця в метилуванні ДНК	Пуповинна кров	Новонароджений	Розвиток, детоксикація
	Пренатально	MYO1G, CNTNAP2	Гіпометилування, Гіперметилування	Кров	Підлітковий	Еластичність та міграція клітин, розвиток мозку
	Пренатально	BDNF-6 екзон	Гіперметилування	Кров	Підлітковий	Дозрівання нейронів
	Пренатально	AHRR	Гіпометилування	Кров, плацента, мононуклеарні клітини периферійної крові, клітини букального епітелію	Новонароджений	Ріст та диференціація клітин
	Пренатально	RUNX3	Різниця в метилуванні	Плацента	Новонароджений	Транскрипційні фактори
	Пренатально	miR-16, miR-21, miR-146a	Зниження експресії	Плацента	Новонароджений	Процеси росту та розвитку

Таблиця 3.2 (продовження)
Епігенетичні зміни за впливу речовин на розвиток захворювань

Речовина	Період впливу	Ген або MGE	Епігенетичні наслідки	Тип тканини або клітин	Вік виявлення	Функція/ сигнальний шлях
Канабіс	Пренатально	DRD2	Зниження експресії	Вентральний стріатум	Ембріон	Дофаміновий рецептор
		opioid-related genes	Порушення регуляції	Різні частини головного мозку Ембріон	Ембріон	Когнітивна та емоційна поведінка
Алкоголь	Пренатально	LINE-1, AluYb8	Різниця в метилюванні	Плацента	Новонароджений	Мутабельність
	Пренатально	MWAS	Різниця в метилюванні	Клітини букального епітелію	Дитинство	Глутаматергічні синапси, протокатерини, Hippo сигналінг

MWAS – загальне дослідження асоціацій мікробіому

98

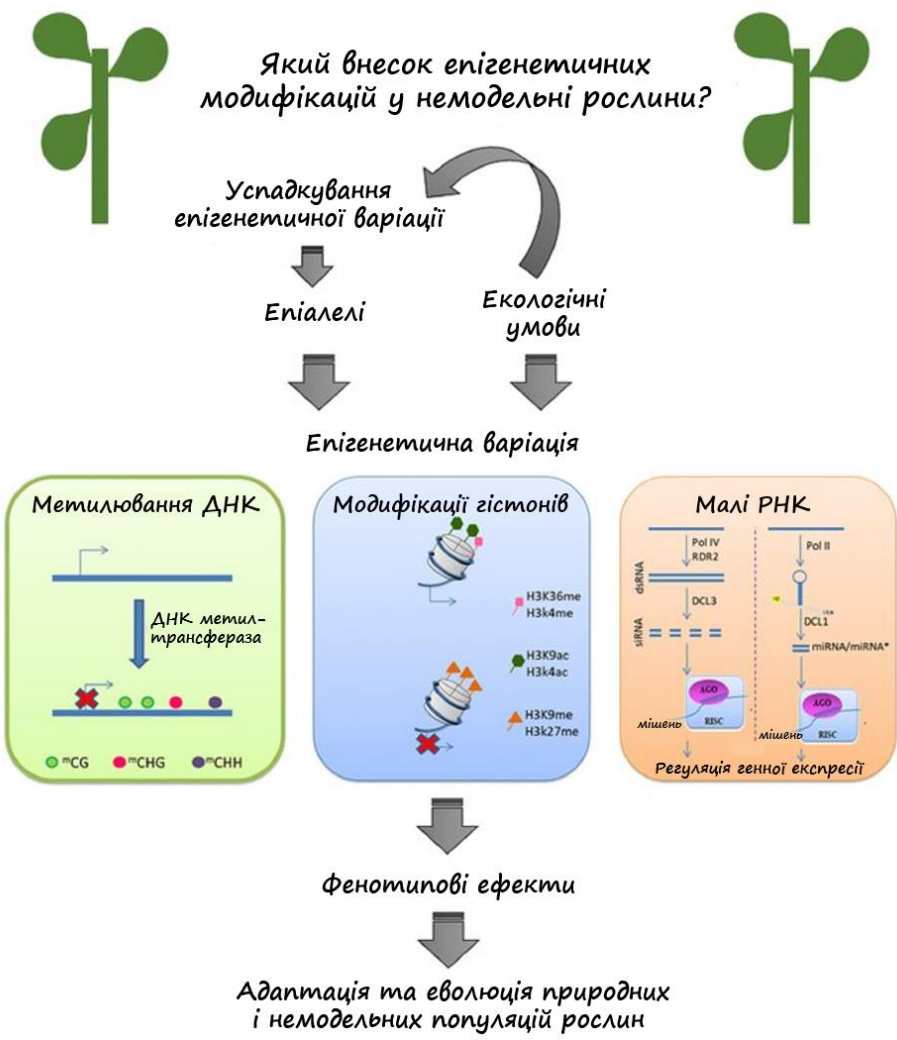
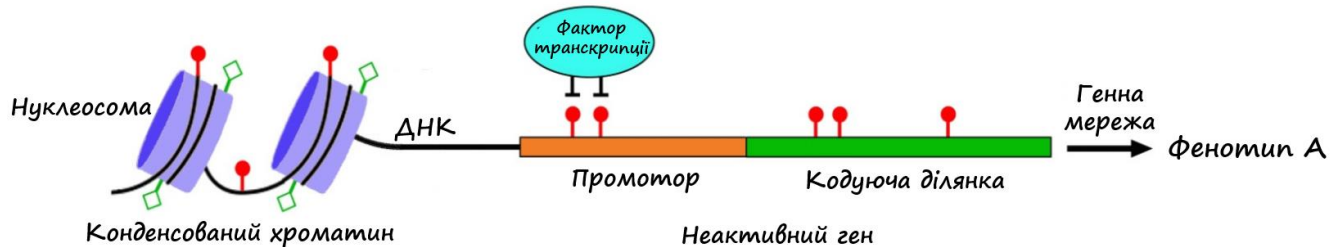


Рис. 3.13 Епігенетичні варіації можуть сприяти адаптації та еволюції немодельних рослин

3.2.1 Механізми епігенетичної адаптації

Епігенетичні механізми відіграють ключову роль у регуляції генетичної експресії у відповідь на вплив навколишнього середовища. Ці механізми дозволяють клітинам адаптуватися до змінних умов, регулюючи доступність

генів для транскрипції без змін у послідовності ДНК. Основними механізмами є метилювання ДНК, модифікації гістонів, а також участь малих некодуючих РНК. На рисунку 3.14 наведено схему, що ілюструє, як зовнішні сигнали можуть індукувати зміни у виразі генів та фенотипів через епігенетичні процеси.



Епігенетичний патерн і експресія того самого гена в новому середовищі

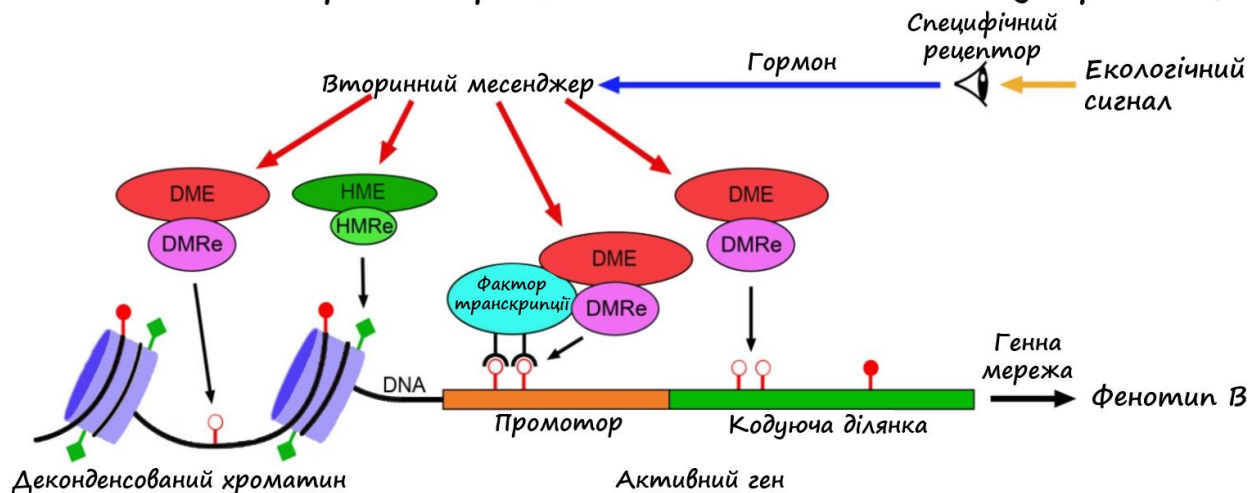


Рис. 3.14 Схема екологічно індукованої зміни експресії генів і фенотипу за дії епігенетичних механізмів.

Сигнали навколишнього середовища викликають зміну експресії генів через гормони, вторинні месенджери та чутливі до середовища ферменти, що модифікують метилювання ДНК (DME) і ферменти, що модифікують гістони (HME). Зчитувачі (Readers) метилювання ДНК (DMRe), зчитувачі модифікації гістонів (HMRe) і транскрипційні фактори рекрутують DME та HME до певних сайтів у хроматині та ДНК. Такі модифікації гістонів, як ацетилювання (зафарбовані квадрати) і деацетилювання (незаповнені квадрати), допомагають сформувати структуру хроматину та доступ до ДНК, а метилювання (зафарбовані кружки) і деметилювання (незафарбовані кружки) динуклеотидів CpG у ДНК змінюють експресію генів, що призводить до різних варіантів фенотипової ознаки.

Вплив зміни температури на епігенетичні механізми і експресію генів

Епігенетичні механізми відіграють ключову роль у регуляції експресії генів у відповідь на зміни в навколишньому середовищі, включаючи зміни температури. Зміни температури є важливим екологічним стресовим фактором, який може впливати на епігенетичний ландшафт і, відповідно, на фенотипову пластичність організмів.

- *Механізми впливу*
 - *Метилування ДНК.* Зміни температури можуть впливати на метилування ДНК у певних ділянках геному, змінюючи експресію генів, пов'язаних з відповіддю на стрес.
 - *Модифікації гістонів.* Температурні зміни можуть призводити до змін у модифікаціях гістонів, що впливає на структуру хроматину та доступність ДНК для транскрипції.
 - *Некодуючі РНК (ncRNA)* можуть регулювати експресію генів через зв'язування з мРНК та вплив на стабільність і трансляцію.
- ✓ *HSP70 (Heat Shock Protein 70)* кодують білки, які допомагають організму справлятися зі стресом, викликаним підвищенням температури.
 - ✓ Підвищення температури може призводити до гіпометилування промоторної області генів *HSP70*, що збільшує їх експресію. Також можуть відбуватися ацетилювання гістонів H3 та H4, що робить ДНК більш доступною для транскрипції.
- ✓ *DREB1 (Dehydration-Responsive Element-Binding Protein 1)* бере участь у регуляції відповіді на холодний стрес.

- ✓ Під впливом низьких температур може відбуватися гіпометилування промоторів генів *DREB1*, що призводить до підвищеної експресії цього гена. Також можуть відбуватися зміни в модифікаціях гістонів, такі як метилування H3K4me3, що активує транскрипцію.
- ✓ *CBF (C-repeat Binding Factor)* регулюють експресію інших генів, які допомагають організму пристосуватися до холодного стресу.
 - ✓ При зниженні температури спостерігається гіпометилування промоторних ділянок *CBF*-генів, що призводить до їхньої активації. Також може відбуватися зниження рівня метилування H3K9, що сприяє активній транскрипції.
- ✓ *VRN1 (Vernalization 1)* бере участь у процесі верналізації (яровізації), коли рослини потребують періоду холодного стресу для переходу до цвітіння.
 - ✓ Холодовий стрес може викликати деметилування промоторної області *VRN1*, що призводить до його активації. Також відбуваються зміни в метилуванні H3K27me3, що знижує репресивну активність та стимулює експресію гена.

Ці приклади ілюструють, як зміни температури можуть впливати на епігенетичні механізми, змінюючи експресію генів, пов'язаних з відповіддю на стрес. Важливо розуміти, що такі механізми можуть мати значний вплив на адаптацію організмів до змін у навколишньому середовищі.

Вплив забруднення на епігенетичні механізми та експресію генів

Забруднення навколишнього середовища є одним із ключових факторів, що викликають епігенетичні зміни в організмі. Це можуть бути забруднення повітря, важкі метали, пестициди та інші хімічні сполуки, які здатні впливати на епігенетичні мітки, змінюючи експресію генів. Розглянемо конкретні приклади генів і механізмів, що впливають на їхню експресію у відповідь на забруднення.

- Ген *GSTP1* (*Glutathione S-Transferase Pi 1*) кодує фермент, який бере участь у детоксикації ксенобіотиків і захисті клітин від оксидативного стресу.
 - ✓ Механізм – метилювання ДНК.
 - ✓ Забруднювач – поліциклічні ароматичні вуглеводні (PAHs).
 - ✓ Вплив PAHs, поширених забруднювачів повітря, може призводити до гіперметилювання промоторної області гена *GSTP1*, що знижує його експресію. Знижена експресія *GSTP1* послаблює захист клітин від оксидативного стресу, що може призводити до пошкодження ДНК і розвитку ракових захворювань.
- Ген *p16INK4a* (*CDKN2A*) кодує білок, який інгібує циклін-залежні кінрази та регулює клітинний цикл, запобігаючи неконтрольованому поділу клітин.
 - ✓ Механізм – метилювання ДНК.
 - ✓ Забруднювач – тютюновий дим.
 - ✓ Вплив тютюнового диму може призводити до гіперметилювання промоторної області гена *p16INK4a*, що знижує його експресію. Знижена експресія *p16INK4a* сприяє неконтрольованому поділу клітин, що може призводити до розвитку ракових захворювань, зокрема, раку легенів.

- Ген *AHR* (*Aryl Hydrocarbon Receptor*) кодує рецептор, що активується в присутності ароматичних вуглеводнів і бере участь у регуляції експресії генів, пов'язаних з детоксикацією.
 - ✓ Механізм – метилювання ДНК та модифікації гістонів.
 - ✓ Забруднювач – діоксини.
 - ✓ Вплив діоксинів може призводити до гіперметилювання промоторної області гена *AHR*, що знижує його експресію. Знижена експресія *AHR* впливає на регуляцію генів, пов'язаних з детоксикацією та імунною відповіддю. Крім того, можуть відбуватися зміни в модифікаціях гістонів, таких як деметилювання H3K9, що також впливає на експресію *AHR*.
- Ген *IGF2* (*Insulin-like Growth Factor 2*) відіграє ключову роль у регуляції росту та розвитку клітин.
 - ✓ Механізм – вплив некодуючих РНК.
 - ✓ Забруднювач – важкі метали (наприклад, кадмій).
 - ✓ Вплив важких металів може призводити до змін у метилюванні ДНК, зокрема в гені *IGF2*. Це може включати зміну рівнів некодуючих РНК, які регулюють експресію *IGF2*, впливаючи на ріст і розвиток клітин. Гіпометилювання *IGF2* може призводити до його надмірної експресії, що пов'язане з ризиком розвитку онкологічних захворювань.
- Ген *CYP1A1* (*Cytochrome P450 1A1*) кодує фермент, що бере участь у метаболізмі ксенобіотиків та активізації про-канцерогенів.
 - ✓ Механізм – метилювання ДНК та модифікації гістонів.
 - ✓ Забруднювач – поліциклічні ароматичні вуглеводні (PAHs).
 - ✓ Вплив PAHs може призводити до гіперметилювання промоторної області гена *CYP1A1*, що знижує його експресію. Знижена експр-

есія *CYP1A1* може зменшувати здатність організму до детоксикації та підвищувати ризик канцерогенезу.

Ці приклади свідчать, як забруднення навколишнього середовища може впливати на епігенетичні механізми, змінюючи експресію генів, пов'язаних з детоксикацією, ростом клітин та регуляцією клітинного циклу. Розуміння цих механізмів є важливим для розробки стратегій захисту здоров'я людей та довкілля.

Вплив харчових обмежень на епігенетичні механізми та експресію генів

Харчові обмеження, включаючи зниження калорійності раціону, зміну складу макро- та мікронутрієнтів, можуть суттєво впливати на епігенетичний ландшафт організму. Ці зміни здатні змінювати експресію генів, які регулюють метаболізм, ріст, розвиток та старіння. Розглянемо конкретні приклади генів та епігенетичних механізмів, що змінюють їх експресію у відповідь на харчові обмеження.

- Ген *SIRT1* (*Sirtuin 1*) кодує фермент, який належить до класу сиртуїнів і відіграє ключову роль у регуляції старіння, метаболізму та стресової відповіді.
- ✓ Механізм – ацетилювання/деацетилювання гістонів та некодуючі РНК.
- ✓ Харчове обмеження – зниження калорійності раціону.
- ✓ Зниження калорійності активує *SIRT1* через збільшення рівня NAD^+ . Активованій *SIRT1* деацетилює гістони та транскрипційні фактори, що призводить до змін у експресії генів, пов'язаних з метаболізмом та старінням. Крім того, *SIRT1* регулюється некодуючими РНК, такими як miRNA, які можуть змінювати його експресію у

відповідь на калорійні обмеження.

- Ген *IGF1* (*Insulin-like Growth Factor 1*) відіграє важливу роль у регуляції росту та розвитку, а також у метаболічних процесах.
- ✓ Механізм – метилювання ДНК.
- ✓ Харчове обмеження – зниження білкової складової раціону.
- ✓ Обмеження білків у раціоні може призводити до гіпометилювання промоторної області гена *IGF1*, що знижує його експресію. Це впливає на сигнальні шляхи, пов'язані з ростом та метаболізмом, зменшуючи рівень інсуліноподібного фактору росту та сприяючи покращенню метаболічного стану.
- Ген *PGC-1 α* (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-alpha*) є коактиватором, який регулює генну експресію, пов'язану з енергетичним метаболізмом та мітохондріальним біогенезом.
- ✓ Механізм – метилювання ДНК та модифікації гістонів.
- ✓ Харчове обмеження – переміжне голодування.
- ✓ Переміжне голодування може призводити до зниження метилювання ДНК у промоторній області гена *PGC-1 α* , що підвищує його експресію. Крім того, зміни в ацетилюванні гістонів можуть сприяти активації цього гена, що покращує енергетичний метаболізм та сприяє адаптації до обмеженого харчування.
- Ген *FGF21* (*Fibroblast Growth Factor 21*) кодує білок, який регулює глюкозний і ліпідний метаболізм та є ключовим у процесах адаптації до голодування.
- ✓ Механізм – метилювання ДНК.
- ✓ Харчове обмеження – обмеження жирів у раціоні.

- ✓ Обмеження жирів у раціоні може призводити до гіпометилування промоторної області гена *FGF21*, що підвищує його експресію. Це сприяє поліпшенню ліпідного та глюкозного метаболізму та допомагає організму адаптуватися до змінених харчових умов.
- Ген *FOXO3* (*Forkhead Box O3*) відіграє важливу роль у регуляції клітинного циклу, апоптозу та стресової відповіді.
- ✓ Механізм – модифікації гістонів та некодуючі РНК.
- ✓ Харчове обмеження – обмеження калорій.
- ✓ Обмеження калорій активує *FOXO3* через зміну модифікацій гістонів, таких як ацетилювання та фосфорилування. Активованний *FOXO3* регулює експресію генів, пов'язаних з апоптозом та стресовою відповіддю, сприяючи довготривалому виживанню клітин та підвищенню стійкості до стресових факторів. Крім того, некодуючі РНК, такі як *miRNA*, можуть впливати на експресію *FOXO3* у відповідь на харчові обмеження.

Ці приклади демонструють, як харчові обмеження можуть змінювати епігенетичний ландшафт організму через модифікації ДНК та гістонів, а також через вплив некодуючих РНК. Такі зміни дозволяють організму адаптуватися до змінених харчових умов та підтримувати оптимальний метаболічний стан.

3.2.2 Епігенетичні зміни та фенотипова пластичність

Епігенетичні зміни є ключовим механізмом, що забезпечує фенотипову пластичність, дозволяючи організмам адаптуватися до нових умов. Ці зміни можуть впливати на експресію генів та

викликати відповідні фенотипові зміни без зміни послідовності ДНК.

Приклади з різних популяцій

- Риби: колючки триголкові (*Gasterosteus aculeatus*). У риб колючка триголкова, які живуть у різних водних середовищах (прісноводних та морських), спостерігаються різні фенотипові ознаки, такі як морфологія та поведінка. Дослідження показали, що ці відмінності можуть бути обумовлені епігенетичними змінами, зокрема метилуванням ДНК.
- ✓ Ген - *Eda* (*ectodysplasin*).
- ✓ Епігенетичні модифікації – метилування ДНК.
- ✓ Метилування гену *Eda*, що впливає на розвиток шипів, дозволяє риbam адаптуватися до різних умов життя, забезпечуючи захист від хижаків у прісних водоймах.
- Рослини - кульбаби (*Taraxacum officinale*). Кульбаби, що ростуть у різних умовах, таких як міські та сільські території, демонструють різні фенотипи, включаючи розміри листя та стійкість до забруднювачів.
- ✓ Ген – *CAD1* (*cinnamyl alcohol dehydrogenase 1*).
- ✓ Епігенетичні модифікації – ацетилювання гістонів.
- ✓ Ацетилювання гістонів у гені *CAD1*, який бере участь у біосинтезі лігніну, дозволяє рослинам швидко адаптуватися до стресових умов, зокрема до забруднення повітря та ґрунту.
- Гірські кози (*Oreamnos americanus*). Гірські кози, що мешкають на різних висотах, демонструють фенотипову пластичність у відповідь на зміни клімату.
- ✓ Ген – *HIF1A* (*hypoxia-inducible factor 1-alpha*).
- ✓ Епігенетичні модифікації – метилування ДНК.
- ✓ Метилування гену *HIF1A*, який регулює відповідь на низький

рівень кисню, дозволяє козам адаптуватися до різних температурних режимів та рівнів кисню на високих та низьких висотах.

- *Люди (Homo sapiens)*. У людей епігенетичні зміни можуть впливати на адаптацію до дієти та способу життя. Наприклад, дослідження показали, що метилювання ДНК генів, пов'язаних з обміном речовин, може бути змінене в залежності від харчування та фізичної активності, впливаючи на ризик розвитку метаболічних захворювань.
- ✓ *Ген – PPARGC1A (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha)*.
- ✓ *Епігенетичні модифікації – метилювання ДНК.*
 - ✓ Метилювання ДНК у гені *PPARGC1A*, що відповідає за регуляцію обміну речовин, може бути змінене в залежності від харчування та фізичної активності, впливаючи на ризик розвитку метаболічних захворювань.

Епігенетичні механізми відіграють вирішальну роль у фенотиповій пластичності, дозволяючи організмам адаптуватися до змінних умов середовища. Ці адаптації можуть бути швидкими та зворотними, що робить епігенетику важливим аспектом вивчення еволюційних та екологічних процесів.

3.2.3 Трансгенераційні ефекти епігенетичних змін

Трансгенераційне успадкування стосується передачі епігенетичних змін через кілька поколінь без змін у послідовності ДНК. Це явище є ключовим у розумінні того, як екологічні фактори, такі як забруднення, харчові обмеження та стрес, можуть спричиняти епігенетичні модифікації, що впливають на фенотипи майбутніх поколінь. Експериментальні та польові дослідження на

тваринах і рослинах демонструють, як ці механізми працюють, забезпечуючи адаптацію популяцій до змін навколишнього середовища.

- *Вплив вінклозоліну на щурів*. Під час критичного періоду розвитку ембріонів вагітні самки щурів отримували певну дозу вінклозоліну перорально або за допомогою ін'єкцій. Після народження щуренят утримували за стандартних умов. У потомства вимірювали епігенетичні зміни, такі як метилювання ДНК в сперматозоїдах, зміни у поведінці, фертильності та ризик виникнення захворювань.
- ✓ *Сперматозоїди*. У самців потомства F1 виявляли зміни у метилюванні ДНК.
- ✓ *Фенотипові зміни*. Спостерігались зміни у поведінці, підвищений ризик захворювань та зниження фертильності.
- ✓ *Трансгенераційна передача*. Подібні епігенетичні та фенотипові зміни спостерігались у потомства F2 та F3, що підтверджує передачу епігенетичних змін через декілька поколінь.
- *Вплив материнського харчування (дієти) на мишей*. Під час вагітності і лактації вагітних мишей розділяли на групи, кожна з яких отримувала різні дієти: з високим вмістом донорів метильних груп (фолатів, вітаміну B12, холіну, метіоніну); з низьким вмістом донорів метильних груп і з високим вмістом насичених жирів. У потомства вимірювали епігенетичні зміни, такі як метилювання ДНК:
 - *Метилювання ДНК*
 - ✓ *Ген Agouti (Ayu)*. Миші, матері яких отримували дієту, збагачену донорами метильних груп, мали підвищений рівень метилювання в гені Ayu, що призводило до зниження експресії гену та фенотипу, який характеризувався коричневим або чорним кольором хутра, який асоціюється з кращим мета-

болічним здоров'ям і зниженим ризиком розвитку захворювань (в тому числі, ризиком ожиріння).

- ✓ Потомство мишей на дієті з низьким вмістом донорів метильних груп демонструвало знижений рівень метилювання *Avu*, що призводило до жовтого кольору хутра і підвищеного ризику метаболічних розладів.
- *Експресія генів.*
- ✓ Ген *PPARGC1A* (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha*). Метилювання промотору гена *PPARGC1A* було змінене в залежності від дієти матері. Це впливало на регуляцію обміну речовин і енергетичний гомеостаз у потомства.
- ✓ Гени *LEP* (*leptin*) та *LEPR* (*leptin receptor*). Дієти з високим вмістом жирів у матерів призводили до змін у метилюванні та експресії генів *LEP* і *LEPR*, що впливало на апетит і енергетичний баланс у потомства.
- *Фенотипові зміни.*
- ✓ Потомство мишей, матері яких отримували дієту з високим вмістом жирів, мало підвищену схильність до ожиріння, інсулінорезистентності та метаболічних захворювань.
- ✓ Миші, матері яких отримували збалансовану або збагачену донорами метильних груп дієту, демонстрували кращі метаболічні показники та загальний стан здоров'я.
- *Модифікації гістонів.*
- ✓ Дієти з високим вмістом жирів впливали на ацетилювання гістонів у певних генах, пов'язаних з обміном речовин, таких як *SREBP-1c* (*sterol regulatory element-binding protein 1*).
- ✓ Збагачена метил-донорна дієта призводила до змін у модифіка-

ціях гістонів у генах, пов'язаних з розвитком нервової системи та нейропластичністю.

- *Трансгенераційна передача.*
- ✓ Було встановлено, що материнська дієта впливає на метилювання гена *Avu* і призводить до підвищеного метилювання гена *Avu* у потомства. Було виявлено, що ці епігенетичні зміни, спричинені дієтою матері, зберігалися у наступних поколіннях. Це означає, що потомство мишей, яке зазнало впливу метильних донорів через материнську дієту, передавало підвищене метилювання гена *Avu* своїм нащадкам. У деяких випадках, навіть без подальшого впливу донорів метильних груп, наступні покоління продовжували демонструвати фенотипові зміни, пов'язані з підвищеним метилюванням гена *Avu*.
- ✓ Ці результати свідчать про те, що епігенетичні мітки, утворені під впливом материнської дієти, можуть передаватися через статеві клітини нащадкам, забезпечуючи механізм трансгенераційної спадковості.

Таким чином, дослідження підтверджують, що епігенетичні зміни, викликані різними дієтами під час вагітності, можуть мати значний вплив на експресію генів і фенотипові характеристики потомства. Ці зміни можуть передаватися через декілька поколінь, впливаючи на здоров'я і адаптивні можливості нащадків. Вивчення таких механізмів допомагає зрозуміти, як материнська дієта може впливати на здоров'я потомства через епігенетичні модифікації.

- *Вплив забруднення повітря на людей на епігенетичні зміни у дітей.* Дослідження проводилося на популя-

ціях, що мешкають у сильно забруднених районах, де рівень забруднення повітря перевищував безпечні межі. Вагітні жінки, що проживали у цих районах, піддавалися впливу високих рівнів частинок PM2.5, оксидів азоту, діоксиду сірки та інших забруднювачів.

✓ *Метилування генів.*

✓ У дітей, народжених від матерів, які піддавалися впливу високих рівнів забруднення повітря, було виявлено змінене метилування ДНК у генах *IL-6* та *TNF-α*.

✓ Метилування гена *IL-6* було знижене, що призводило до підвищеної експресії цього гена. Це сприяло збільшенню рівня запальних процесів у організмі.

✓ Подібним чином, знижене метилування гена *TNF-α* призводило до його підвищеної експресії, що також посилювало запальні реакції.

✓ *Трансгенераційний вплив.*

✓ У випадку тривалого впливу забруднення повітря, змінене метилування ДНК може зберігатися в декількох поколіннях, підвищуючи ризик захворювань у майбутніх поколінь.

Дослідження підтвердили, що екологічні фактори, такі як забруднення повітря, можуть викликати епігенетичні зміни, які передаються від матері до дитини. Ці зміни у метилуванні ДНК, особливо у генах, пов'язаних із запальними процесами, можуть значно впливати на здоров'я дітей, підвищуючи ризик розвитку респіраторних захворювань. Важливою частиною подальших досліджень є вивчення довгострокових наслідків цих змін та можливих заходів для їхньої профілактики.

- *Дослідження впливу соціального стресу на епігенетичні зміни у мишей.* Дослідження проводилося для вивчення впливу соціального стресу

на епігенетичні зміни та їх передачу через покоління. Вибрані миші піддавалися соціальному стресу через примусове спільне утримання з агресивними мишами протягом визначеного періоду часу. Поведінкові зміни та фізіологічні маркери стресу вимірювали у мишей, які піддавалися стресу. Зразки мозку мишей аналізували для виявлення змін у метилуванні ДНК.

✓ *Змінене метилування генів.* Ген *Nr3c1* (глюкокортикоїдний рецептор), пов'язаний зі стресовою відповіддю. У мишей, які піддавалися соціальному стресу, було виявлено знижене метилування ДНК у гені *Nr3c1* що призводило до підвищеної експресії гена *Nr3c1*, що впливало на стресову відповідь організму.

✓ *Трансгенераційний вплив.* Ці епігенетичні зміни передавалися щонайменше до третього покоління. Нащадки мишей, які піддавалися стресу, також мали змінене метилування ДНК у гені *Nr3c1*. Навіть без прямого впливу стресу, нащадки демонстрували підвищену експресію гена *Nr3c1* та змінені поведінкові реакції на стресові ситуації.

Дослідження підтвердили, що соціальний стрес може викликати епігенетичні зміни, які передаються від покоління до покоління. Зміни у метилуванні ДНК гена *Nr3c1* впливали на стресову відповідь організму, підвищуючи чутливість до стресу у нащадків. Результати дослідження підкреслюють важливість врахування епігенетичних механізмів у вивченні впливу стресу на здоров'я та поведінку, а також можливість передачі цих ефектів через декілька поколінь.

- *Вплив високої температури на рослини *Arabidopsis thaliana*.* Метою дослідження було вивчити, як рослини реагують на високі температури на епігенетичному рівні та чи пере-

даються ці зміни нащадкам. Рослини піддавали впливу високих температур протягом критичних фаз їхнього розвитку.

- ✓ *Епігенетичні зміни.* У рослин, що піддавалися впливу високих температур, виявили зміни в метилюванні ДНК та модифікаціях гістонів у генах, які регулюють теплову стійкість. Найчастіше змінювалися гени, відповідальні за захист від теплового стресу, наприклад, *HSP (heat shock proteins)*.
- ✓ *Передача епігенетичних змін.* Епігенетичні зміни передавалися їхнім нащадкам: нащадки мали підвищену стійкість до високих температур, навіть якщо самі не піддавалися високим температурам.
- ✓ *Трансгенераційні ефекти.* Епігенетичні зміни, спричинені високими температурами, зберігалися та передавалися щонайменше до другого покоління. В наступних поколіннях спостерігалася стабільна передача підвищеної теплової стійкості: епігенетичні зміни, які виникли внаслідок впливу високих температур, були функціонально стабільними і призвели до підвищеної теплової стійкості у наступних поколінь.

Різниця в тепловій стійкості полягає в тому, що початкові епігенетичні зміни, викликані високими температурами, не лише зберігалися, але й надавали реальну перевагу у вигляді підвищеної стійкості до тепла у наступних поколінь. Це означає, що ці покоління могли ефективніше справлятися з високими температурами, завдяки успадкованим епігенетичним змінам.

Дослідження підтвердили, що вплив високих температур на *Arabidopsis thaliana* може викликати епігенетичні зміни, які передаються наступним поколінням. Це свідчить про можливість трансгенераційної спадковості епігенетичних змін, що забезпечують

адаптацію до несприятливих умов. Здатність рослин передавати такі зміни нащадкам підвищує їхню стійкість та виживання в умовах підвищених температур, демонструючи важливість епігенетичних механізмів в адаптації до змін навколишнього середовища.

Ці приклади ілюструють, як екологічні фактори можуть викликати епігенетичні зміни, що передаються наступним поколінням, забезпечуючи фенотипову пластичність та адаптацію до змін навколишнього середовища.

Епігенетика та еволюція

Епігенетичні модифікації, такі як метилювання ДНК, модифікації гістонів і некодуючі РНК, представляють потужні механізми регуляції генетичної експресії без зміни послідовності ДНК. Ці модифікації можуть швидко змінюватися у відповідь на зміну навколишнього середовища, що дозволяє організмам адаптуватися до нових умов без необхідності накопичення генетичних мутацій. В останні роки дослідження показали, що епігенетична пластичність може сприяти еволюційним змінам, надаючи популяціям перевагу в умовах екологічного стресу.

Епігенетичні модифікації та їхній внесок в еволюцію

Механізми епігенетичної адаптації

- *Метилювання ДНК.* Метилювання цитозину в ДНК часто веде до зменшення експресії генів. Це може бути корисно у випадках, коли потрібне швидке пригнічення певних генів у відповідь на стрес. Наприклад, у рослин *Arabidopsis thaliana* метилювання генів, пов'язаних із тепловою стійкістю, допомагає їм

виживати в умовах високих температур.

- *Модифікації гістонів.* Гістони можуть бути модифіковані шляхом ацетилювання, метилювання, фосфорилювання та інших процесів, що впливають на упаковку ДНК і доступність генів для транскрипції. Наприклад, у дрозофіл (*Drosophila melanogaster*) модифікації гістонів впливають на експресію генів, що регулюють розвиток і відповіді на стрес, забезпечуючи швидку адаптацію до нових умов.
- *Некодуючі РНК,* такі як мікроРНК (miRNA) та довгі некодуючі РНК (lncRNA), регулюють експресію генів на посттранскрипційному рівні. Наприклад, вплив некодуючих РНК на експресію генів у риб *Danio rerio* сприяє адаптації до змін в якості води та наявності токсичних речовин.

108

Еволюційні переваги епігенетичної пластичності

Швидка адаптація без генетичних мутацій

- *Швидкість відповіді.* Епігенетичні зміни можуть відбуватися набагато швидше, ніж генетичні мутації, забезпечуючи миттєву адаптацію до нових умов середовища. Наприклад, у мишей, підданих соціальному стресу, метилювання гену *Nr3c1*, що кодує глюкостероїдний рецептор, змінюється вже в першому поколінні, забезпечуючи адаптацію до стресових умов.
- *Зворотність змін.* Епігенетичні модифікації можуть бути зворотними, що дозволяє організмам швидко змінювати свою експресію генів у відповідь на динамічні зміни в навколишньому середовищі. Наприклад, у птахів, таких як зяблики, епігене-

тичні зміни, викликані зміною дієти, можуть бути скасовані при поверненні до попередніх умов харчування.

Епігенетична пластичність та стійкість популяцій

Дослідження, що демонструють еволюційні переваги епігенетичної пластичності.

- У риб *Danio rerio* виявлено, що зміни метилювання ДНК в генах, відповідальних за детоксикацію, дозволяють їм виживати в умовах забруднення води. Ці епігенетичні зміни передаються потомству, що підвищує їхню стійкість до токсинів.
- У рослин *Arabidopsis thaliana* метилювання генів, що регулюють стійкість до солі, дозволяє їм краще виживати в засолених ґрунтах. Ці зміни також спостерігаються в наступних поколіннях, що свідчить про довгострокову адаптацію.
- В популяціях метеликів *Bicyclus apupapa* зміни в метилюванні генів, пов'язаних з кольоровою варіацією крил, дозволяють їм адаптуватися до різних середовищ. Це підвищує їхню виживаність і здатність до розмноження в різних екологічних умовах.

Епігенетичні модифікації забезпечують потужний механізм швидкої адаптації організмів до змін довкілля. Ці зміни можуть бути передані наступним поколінням, забезпечуючи еволюційні переваги без необхідності генетичних мутацій. Епігенетична пластичність відіграє ключову роль у стійкості популяцій до екологічних стресів, дозволяючи їм виживати і процвітати в змінних умовах середовища.

3.3 Роль епігенетики в екологічних кризах

Екологічні кризи, такі як зміна клімату, забруднення навколишнього середовища, деградація екосистем та втрата біорізноманіття, є глобальними проблемами, що впливають на всі форми життя на Землі. Епігенетика, вивчаючи механізми, які змінюють експресію генів без зміни послідовності ДНК, надає нові перспективи для розуміння адаптивних відповідей організмів на ці кризи. Епігенетичні модифікації можуть забезпечувати швидкі та зворотні зміни у фенотипі, що дозволяє організмам пристосовуватися до стрімких змін у довкіллі.

- *Вплив забруднення навколишнього середовища.* Забруднення повітря, води та ґрунту є основними факторами екологічної кризи, що впливають на здоров'я організмів та їх здатність до виживання і розмноження. Забруднюючі речовини, такі як важкі метали, пестициди та органічні забруднювачі, можуть викликати епігенетичні зміни, впливаючи на експресію генів, пов'язаних із детоксикацією, запаленням та стресовими відповідями. Наприклад:

- *Вплив важких металів.*
 - ✓ Ген – *MT1* (металотіонеїн 1).
 - ✓ Епігенетичні модифікації – метилювання ДНК.
 - ✓ Дослідження показали, що вплив кадмію призводить до гіпометилювання промотора гена *MT1*, що збільшує його експресію. Це дозволяє клітинам ефективніше зв'язувати та нейтралізувати важкі метали, що є адаптивною відповіддю на забруднення.
- *Вплив пестицидів.*
 - ✓ Ген – *PON1* (параоксоназа 1).
 - ✓ Епігенетичні модифікації – метилювання ДНК.

- ✓ Вплив фосфорорганічних пестицидів може призвести до гіперметилювання гена *PON1*, що знижує його експресію. Це пов'язано зі зниженням здатності організму до детоксикації пестицидів, збільшуючи ризик токсичності.

- *Зміна клімату.* Зміна клімату, включаючи глобальне потепління, екстремальні погодні явища та зміни в розподілі опадів, суттєво впливає на екосистеми та популяції. Епігенетичні механізми можуть сприяти адаптації організмів до нових кліматичних умов, впливаючи на генетичні програми, які регулюють фізіологічні та поведінкові реакції. Наприклад:

- *Адаптація до температури.*
 - ✓ Ген – *HSP70* (білок теплового шоку 70).
 - ✓ Епігенетичні модифікації – метилювання ДНК.
 - ✓ У відповідь на підвищені температури у деяких риб виявлено гіпометилювання промотора гена *HSP70*, що збільшує його експресію і допомагає клітинам справлятися зі стресом від теплового шоку.
- *Адаптація до змін у водних ресурсах.*
 - ✓ Ген – *DREB2A* (фактор транскрипції, що відповідає за реакцію на зневоднення).
 - ✓ Епігенетичні модифікації – ацетилювання гістонів.
 - ✓ У рослин, що зростали в умовах посухи, збільшене ацетилювання гістонів у промоторній області гена *DREB2A* підвищує його експресію, що допомагає організмам справлятися зі зневодненням.

- *Втрата біорізноманіття та деградація екосистем.* Епігенетика також відіграє важливу роль у відновленні та підтримці біорізноманіття, допомагаючи популяціям адаптуватися

до втрати середовищ існування, зменшення харчових ресурсів та інших екологічних стресів. Наприклад:

- *Адаптація до втрати середовища існування.*
- ✓ *Ген – EGR1 (ранній фактор росту 1).*
- ✓ *Епігенетичні модифікації – метилювання ДНК.*
- ✓ *У деяких видів птахів, що живуть в деградованих лісах, виявлено гіпометилювання гена EGR1, що сприяє підвищеній експресії цього фактора росту і покращенню виживання в умовах обмежених ресурсів.*

Епігенетичні механізми надають організмам гнучкість у відповіді на екологічні кризи, дозволяючи швидко і ефективно адаптуватися до змін довкілля. Дослідження в цій галузі відкривають нові можливості для розробки стратегій збереження та відновлення біорізноманіття, що базуються на розумінні епігенетичних процесів. Це також підкреслює важливість інтеграції епігенетичних досліджень у ширші екологічні та еволюційні дослідження для кращого розуміння механізмів адаптації та стійкості популяцій.

Таким чином, ми розглянули, як епігенетичні механізми відіграють ключову роль у адаптації організмів до змін довкілля, сприяючи фенотиповій пластичності та еволюційним змінам. Дослідження показують, що епігенетичні модифікації, викликані екологічними факторами, можуть передаватися через покоління, впливаючи на виживання і розмноження представників популяцій різних видів рослин і тварин. Це підкреслює важливість розуміння епігенетичних процесів для розробки ефективних стратегій збереження біорізноманіття та забезпечення стійкості екосистем у контексті глобальних екологічних криз.

Тема 4: ЕПІГЕНЕТИКА ТА ГРОМАДСЬКЕ ЗДОРОВ'Я

- 4.1 Вплив епігенетичних механізмів на хронічні захворювання
- 4.2 Епігенетика та спадковість: роль способу життя матері та наслідування епігенетичних змін
- 4.3 Епігенетичні механізми старіння.
- 4.4. Епігенетичні механізми, що забезпечують вплив елементів способу життя і середовища на здоров'я.

Умови раннього дитинства мають значущий та довготривалий вплив на фізичне та психічне здоров'я людини. Епігенетичні зміни, що відбуваються в ранньому дитинстві, можуть мати далекосяжні наслідки для функціонування генів і можуть впливати на ризик розвитку різних захворювань та станів здоров'я протягом усього життя людини (рис 4.1).

111

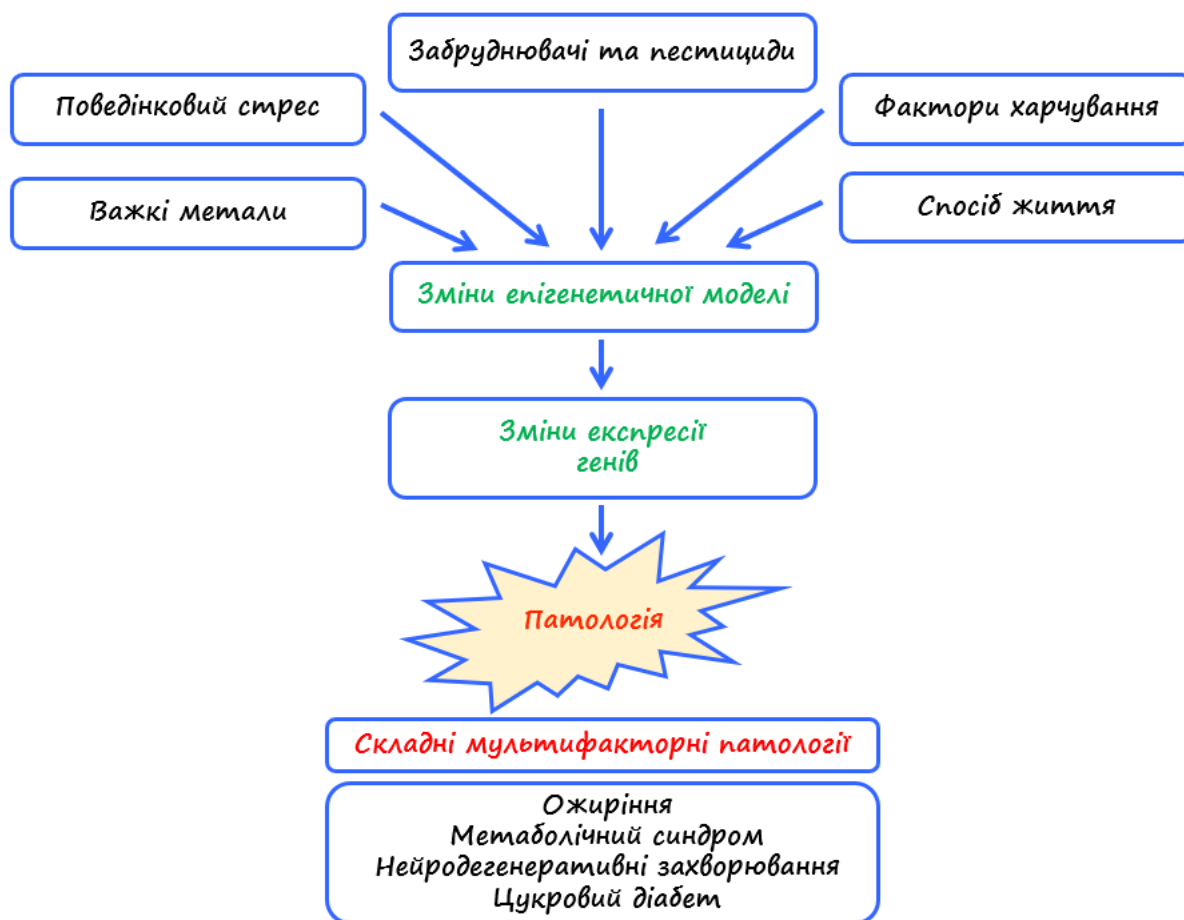


Рис 4.1 Механізм впливу екологічних факторів і способу життя на епігенетичні зміни та розвиток складних мультифакторних патологій

Вивчення епігеному – динамічного набору інформації, пов'язаного з ДНК та унікального для кожної особи, вказує на можливість модифікації цього набору через різноманітні життєві досвіди та впливи зовнішнього середовища. Епігеном відіграє ключову роль у розумінні того, як навколишнє середовище впливає на здоров'я особистості через її геном. Розуміння процесів, що впливають на виникнення, підтримку та передачу епігенетичних станів, є ключовим аспектом сучасних досліджень у галузі охорони здоров'я та біології, особливо в контексті вивчення взаємодії між людьми та їх соціальною поведінкою для підтримки громадського здоров'я. Крім того, епігенетика становить основу для усвідомлення впливу досвіду та оточуючого середовища на активацію генів, що призводить до формування індивідуальних різниць у фізичному та психічному здоров'ї. Давайте розглянемо найновіші відкриття, які розкривають епігенетичні аспекти фізичного та психічного здоров'я особистості, а також дослідимо деякі питання, що виникають у зв'язку з епігенетичними підходами в громадському здоров'ї, з метою розкриття впливу способу життя на формування особистості.

112

4.1 Вплив епігенетичних механізмів на хронічні захворювання

Вплив епігенетичних механізмів на розвиток хронічних захворювань є предметом зростаючого інтересу у сучасній медичній науці. Епігенетика відкриває нові можливості для розуміння та лікування хвороб шляхом вивчення змін у рівні генетичної експресії, які можуть бути спричинені зовнішніми факторами та впливом навколишнього середовища. У цьому розділі ми розглянемо ключові аспекти взаємозв'язку між епігенетикою та розвитком хронічних захворювань, а також вплив цього

розуміння на підходи до діагностики, профілактики та лікування таких захворювань. Епігенетичні зміни можуть виникати через вплив різноманітних чинників, таких як оточуюче середовище, спосіб життя, харчування та стресові умови. Ці зміни можуть активувати або пригнічувати певні гени, що може безпосередньо впливати на регулювання різноманітних біологічних процесів у організмі. Щодо хронічних захворювань, дослідження показують, що зміни в епігенетичному коді можуть бути пов'язані з розвитком різних захворювань, таких як рак, серцево-судинні захворювання, цукровий діабет та інші. Наприклад, епігенетичні зміни можуть впливати на активацію онкогенів або пригнічення генів-супресорів, що сприяє неконтрольованому поділу клітин і розвитку ракових пухлин.

Дослідження в галузі епігенетики також показують, що зміни в епігенетичному коді можуть бути змінені за допомогою різних втручань, таких як зміни у способі життя, лікування або профілактичні заходи. Розуміння механізмів, за допомогою яких епігенетичні зміни впливають на розвиток хронічних захворювань, може сприяти розробці нових методів лікування та запобігання цим захворюванням.

Люди піддаються ризикам протягом усього свого життя, і наслідки цих впливів, які досить поширені, часто не реалізуються протягом десятиліть. Це ускладнює традиційні епідеміологічні дослідження, які базуються на оцінці частоти захворювань для виявлення випадків та контролю, оскільки зазвичай оцінка впливу проводиться після завершення певного етапу життя. Однак, якби дослідники могли ідентифікувати епігенетичні зміни (спричинені потенційно шкідливими впливами на популяції), які можуть служити індикаторами (біомаркерами) підвищеного ризику захворювань у подальшому житті

ті (рис. 4.2), це спростило б практику профілактики захворювань, збільшило тривалість життя та зміцнило здоров'я населення, що є ключовим завданням громадського здоров'я.

Дослідження в галузі епігенетики є корисним інструментом для встановлення зв'язку між впливом навколишнього середовища та виникненням захворювань у популяціях людей. Однак епігенетичні епідеміологічні дослід-

ження виявляються складними через необхідність врахування розподілу епігенетичних відмінностей, змін епігенетичних профілів з часом, зокрема у монозиготних близнюків, а також врахування статусу захворювання. Крім того, дослідження епігенетичних особливостей популяцій людей пов'язані з впливом модифікуючих факторів навколишнього середовища та способу життя.

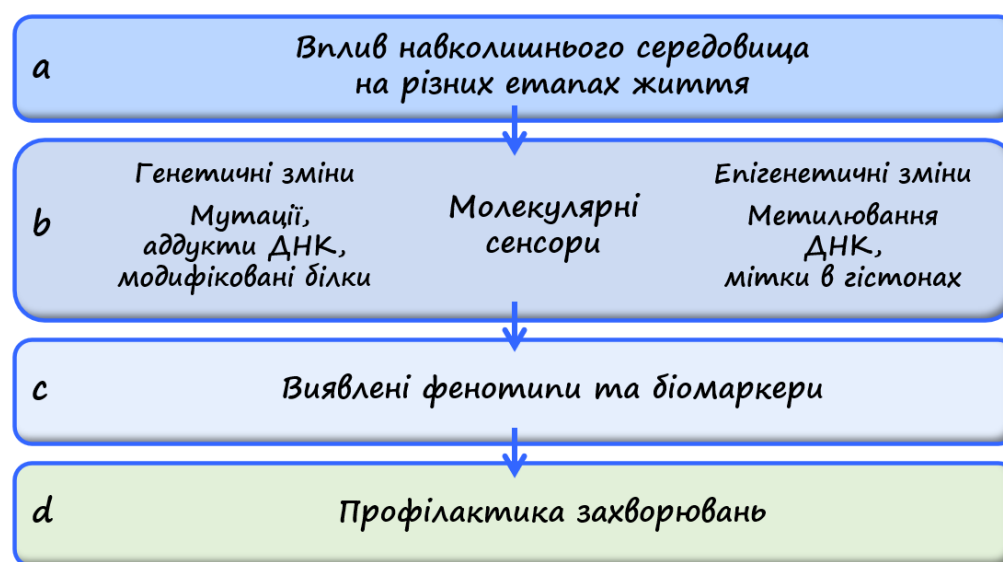


Рис. 4.2 Використання епігенетичних та генетичних індикаторів впливу навколишнього середовища на громадське здоров'я

(a) Екологічні впливи протягом усього життя спричиняють генетичні та епігенетичні зміни, особливо у вразливих груп населення. (b) Геномні та епігенетичні зміни служать молекулярними біосенсорами* токсичних ефектів екологічних впливів, і ці ефекти можуть бути кількісно оцінені у популяціях. (c) Генетичні та епігенетичні зміни можуть передвіщати фенотипами, включаючи як фенотипи захворювань, так і біомаркери, що свідчать про захворювання. (d) Особам та підгрупам ризику, які виявлені за допомогою молекулярних сенсорів та біомаркерів, можуть бути запропоновані додаткові заходи: проходити відповідні дослідження та профілактичні заходи охорони здоров'я

*Біосенсор (від грец. βιο — життя і лат. sensus — відчуття) або біодатчик — аналітичний пристрій, призначений для виявлення, кількісного визначення та аналізу специфічних біологічних речовин, які часто називають аналітами, у складних зразках. Біосенсор вимірює біологічні або хімічні реакції шляхом генерування сигналів, пропорційних концентрації аналіту в реакції

Онкологічні захворювання

Епідеміологічні дослідження, які оцінювали рівень метилювання конкретних генів та загального метилювання по всьому геному, показали, що багато перевірених генів, які часто є специфічними супресорами пухлин, були виявлені метильованими при ракових захворюваннях, таких як p16 (CDKN2A); тим часом, блокування пухлинного супресора дозволяє клітинам безперешкодно прогресувати у своєму поділі. Хоча багато фенотипів

захворювань пов'язані з епігенетичним походженням, включаючи неврологічні порушення і метаболічний синдром, канцерогенез залишається найбільш дослідженою категорією захворювань. Група захворювань, що має назву «онкологічні» може включати різні захворювання, які мають як генетичну, так і епігенетичну природу. Вплив на характеристики раку та хід захворювання, який відбувається через взаємодію між геномними та епігенетичними змінами, накопиченими протягом життя, проілюстровано на рисунку 4.3.

114

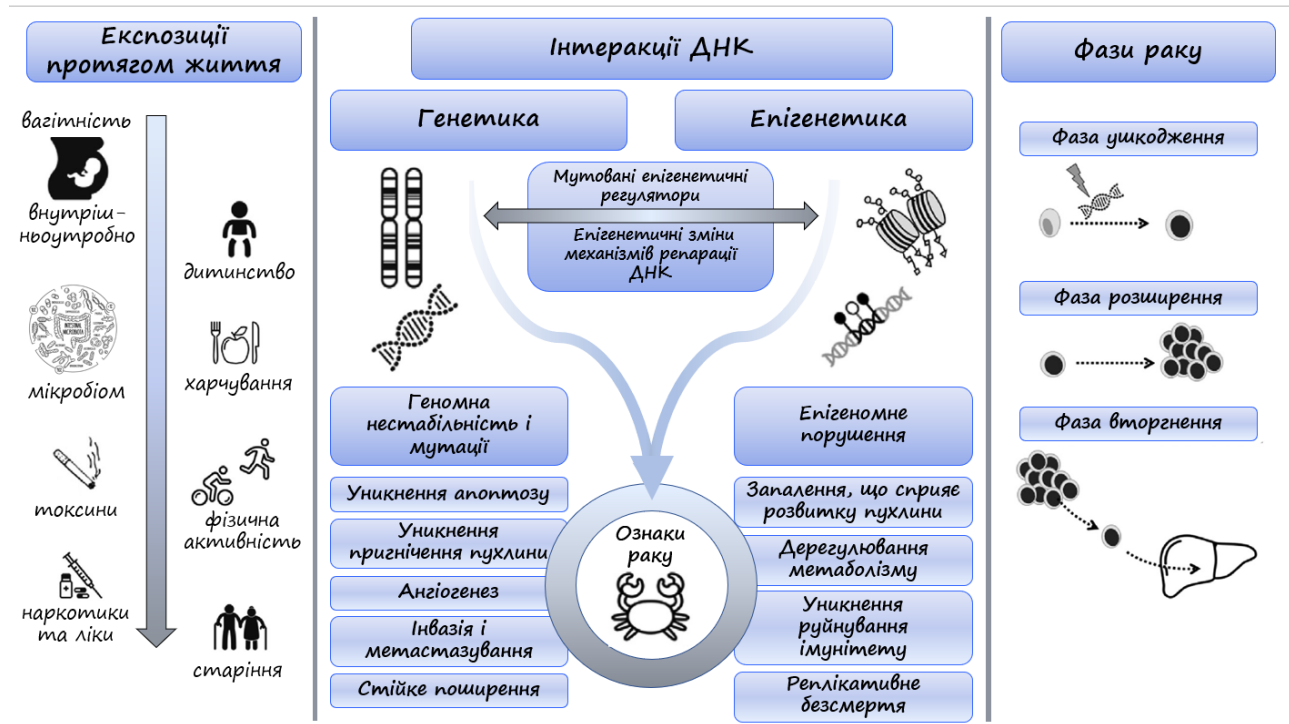


Рис. 4.3 Взаємодія між геномними та епігенетичними змінами, отриманими протягом життя, впливає на характерні ознаки раку та сприяє прогресу розвитку раку

Епігеном може бути змінено екзогенними та ендогенними факторами протягом усього життя (ліва панель). Набуті епігенетичні зміни взаємодіють із мутаціями в ДНК та впливають на ознаки раку для ризику та прогресування раку (середня панель). Накопичення епігенетичних порушень і геномної нестабільності сприяє розвитку раку, що відбувається в три фази, фаза ушкодження, розширення та вторгнення (ліва панель)

Після виникнення раку спостерігається епігенетична дисрегуляція протягом багатьох років. Регуляція метилювання ДНК часто порушується у випадку раку, що веде до змін у процесі метилювання ДНК (рис. 2.12, 2.13). Типовими ознаками раку є загальна втрата метилювання на певних ділянках ДНК, що супроводжується високим рівнем метилювання в окремих ділянках, яке виявлено в промоторах генів-супресорів пухлин (рис. 4.4, а, b).

Глобальна втрата метилювання ДНК може призвести до делецій, транслокацій та перебудов хромосом у ракових пухлинах. Острівці CpG, які зазвичай не метильовані в нормальних клітинах, мають неметилювані промотори, on stream розташовані гени, які транскрибуються за участю активаторів транскрипції. Дослідження регіонів геному підтверджує, що майже 10% неметилюваних CpG-острівців у промоторах генів, багато з яких є супресорами пухлин, стають аномально метильованими при раку, що веде до їхнього приглушення (рис. 4.4).

Крім того, епігенетичне приглушення генів, пов'язане з раком, часто відбувається через гіперметилювання CpG-острівців у промоторних областях генів, які залучені до всіх видів злоякісних новоутворень. Окрім метилювання ДНК, важливу роль в процесі регуляції експресії генів відіграють посттранскрипційні модифікації N-кінцевих хвостів гістонів (H2A, H2B, H3 і H4), включаючи ацетилювання, метилювання, фосфорилювання та убіквітування (рис. 4.4, с).

Ферменти, які відповідають за такі модифікації гістонових хвостів, включають гістонові ацетилтрансферази (HAT), гістон-деацетилази (HDAC), гістон-метилтрансферази (HMTs), гістон-деметилази (HDM), а також гістонкінази, фосфатази, гістонубіквітинлігази та деубіквітинази. Ці моди-

фікації, які здійснюються зазвичай на лізінах, аргінінах та інших амінокислотах, формують так званий "гістоновий код", що визначає динаміку хроматину і впливає на різноманітні біологічні процеси.

Щоразу з'являються нові відомості про модифікації гістонів, та їх поєднання в різні комбінації. Ефект цих міток щодо накопичення, інтерпретації та стирання інших модифікацій гістонів, відомий як "гістоновий перехресний вплив" (рис. 4.5), має важливе значення для процесів транскрипції генів. Цей взаємозв'язок є ключовим фактором у розумінні, як клітини контролюють активність своїх генів і регулюють свої функції.

Рак у людини часто супроводжується порушенням звичайного патерну ковалентних модифікацій гістонів. У зв'язку з цим у ракових клітинах можуть бути пошкоджені багато ферментів, які відповідають за додавання (*Writer*) або видалення (*Eraser*) цих хімічних груп, а також ті, що їх розпізнають (*Reader*).

Профілі метилювання різняться в залежності від типу раку; однак, загалом, в епігеномі часто спостерігається гіпометилювання у порівнянні з нормальною тканиною, за винятком областей гіперметилювання, особливо генів-супресорів пухлин (рис. 2.12, 2.13). Модельні тварини і клітинні лінії, що успадковують специфічні шляхи канцерогенезу, є важливими інструментами для розуміння механізмів цих захворювань (рис. 4.6). Інтеграція результатів лабораторних досліджень та епідеміологічних даних спрямована на те, щоб перенести отримані результати на клінічну картину у людей та розвинути підходи до кращої профілактики та лікування раку в популяції.

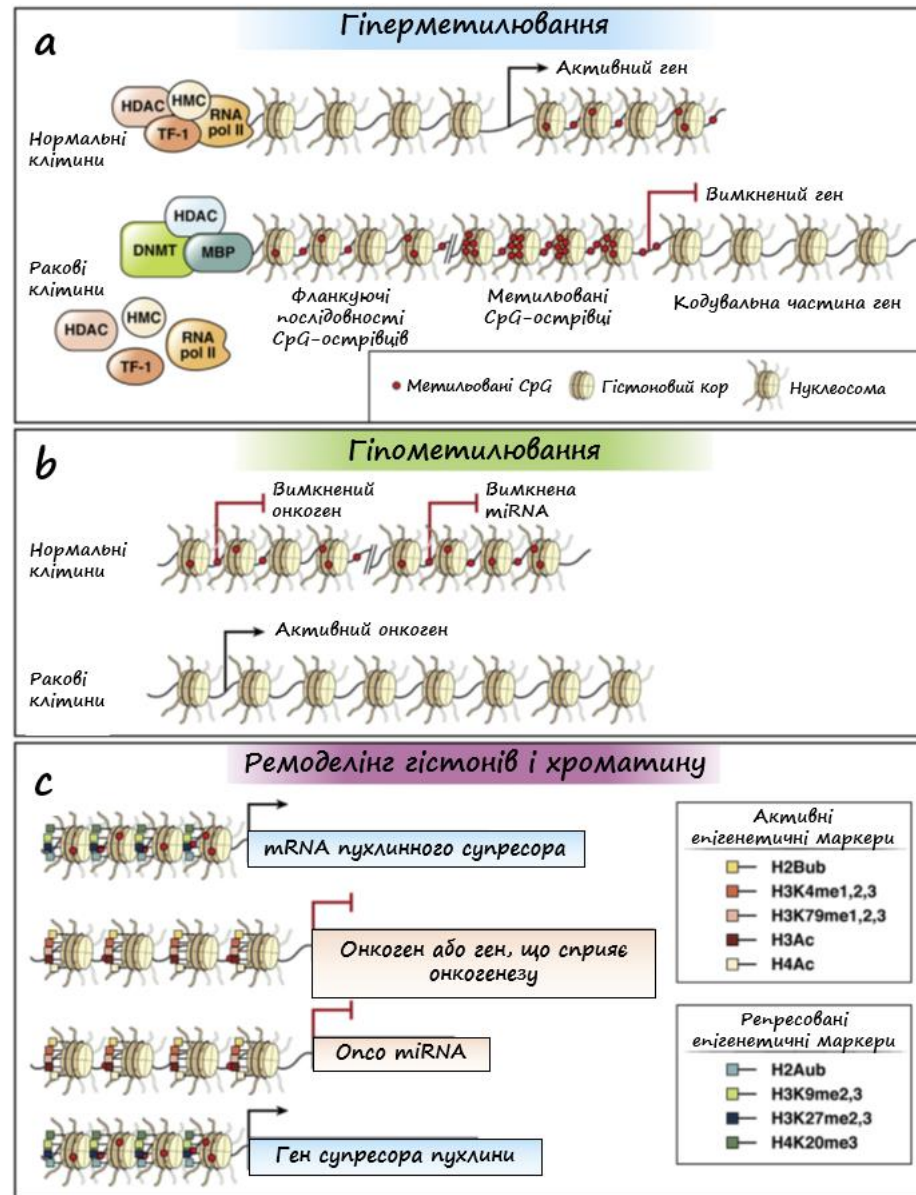


Рис. 4.4 Ілюстрація різних епігенетичних змін при раку

Поняття аберантного (аномального) гіперметилування ДНК (а) і гіпометилування ДНК (б) показано у контексті порівняння «ракової клітини» з «нормальною клітиною». TF-1 – фактор транскрипції 1; РНК pol II – РНК полімераза II; HDAC – гістондеацетилазний комплекс; DNMT – ДНК-метилтрансфераза; MBP – білок, що зв'язується з метильною групою. CpG-острівці, пов'язані з промоторами, зазвичай неметильовані в нормальних клітинах, що дозволяє факторам транскрипції зв'язуватися та активувати експресію генів. Проте в раковій клітині (а) сайти CpG (червоні кола) генів-супресорів пухлин зазвичай гіперметильовані, що призводить до пригнічення генів і формуванню закритого хроматину, гіпометилування сайтів CpG (б) може призвести до активації онкогенів, які сприяють онкогенезу. (в). Будова хроматину і стани модифікації гістонів, які впливають на конформацію хроматину при раку. Ac – ацетилований; H2A – гістон 2А; H2B – гістон 2В; H3 – гістон 3; H4 – гістон 4; K – лізин; me – метильований; Onco miRNA – онкогенна мікроРНК; ub – убіквітований

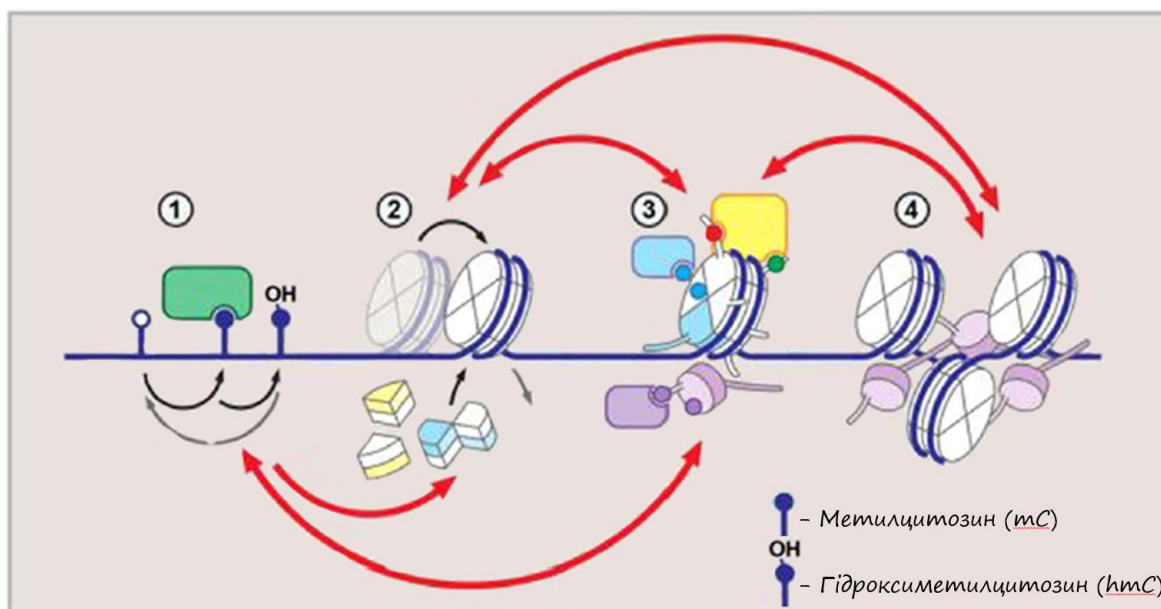


Рис. 4.5 Структура епігенетичної регуляції виявляє ієрархічний характер. Динамічні та оборотні епігенетичні процеси формують складний механізм регуляції на різних рівнях, які взаємодіють між собою. Ця перехресна регуляція контролює активність генів та функціонування клітини. Метилування ДНК (mC, метилцитозин) (1) може призвести до видалення ДНК-зв'язуючих білків або рекрутування метилзв'язуючих факторів. Окислення метилцитозину (гідроксиметилцитозин, hmC) створює додаткову різноманітність. Обмін основних та лінкерних гістонів, включаючи інкорпорацію варіантних гістонів (2), регулює локальну доступність ДНК і, разом з модифікаціями гістонів (3), вводить локальні варіації до структури хроматину. Все це інтерпретується *Readers* (3) та визначає організацію хроматину вищого порядку та топологію ядра (4). Червоні стрілки вище та нижче вказують на взаємодію між регуляторними рівнями.

117

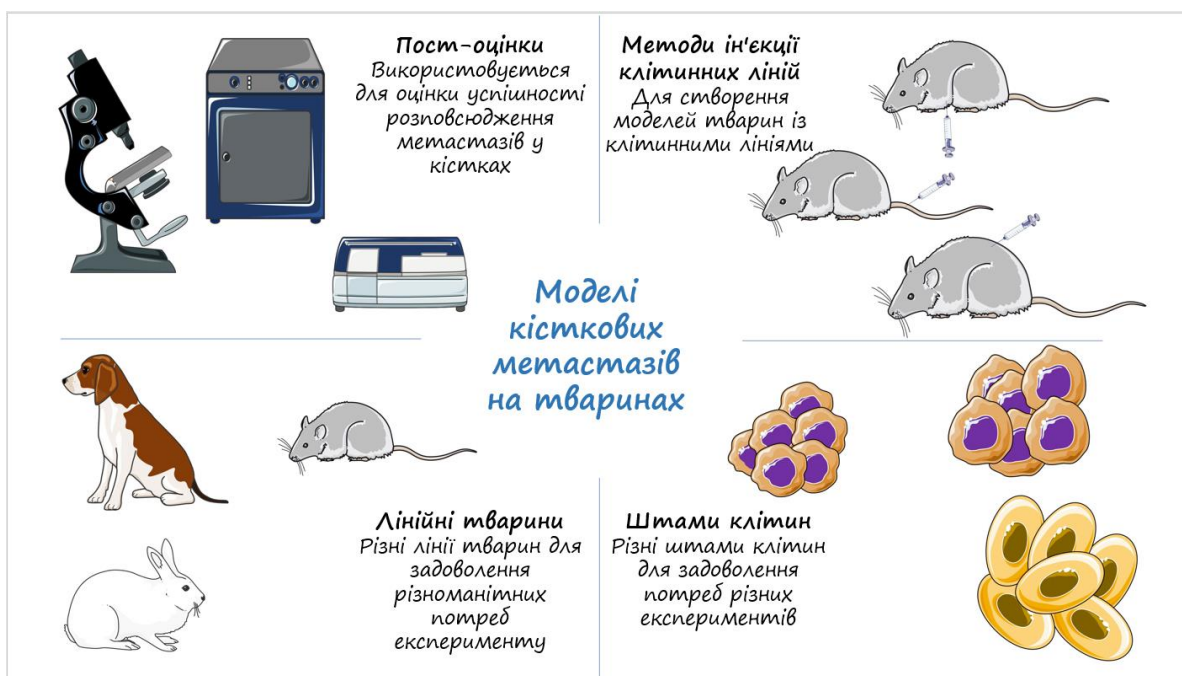


Рис. 4.6 Схема основних методів моделювання кісткових метастазів тварин

Аутоімунні захворювання

Епігенетичні механізми впливають на аутоімунні відповіді на різних рівнях. З одного боку, епігенетичні механізми контролюють диференціацію клітин у вродженому та адаптивному імунітеті. З іншого боку, існують багато епігенетичних модифікацій у конкретних типах клітин при аутоімунних за-

хворюваннях, хоча ще не повністю зрозуміло, чи спричинені ці зміни запаленням чи схильністю особи до аутоімунних захворювань. Аномалії в будь-якій частині імунної системи можуть призвести до помилково спрямованих реакцій, які сприяють розвитку аутоімунних проявів, де патологічні імунні відповіді направлені проти власного організму (рис. 4.7).

118

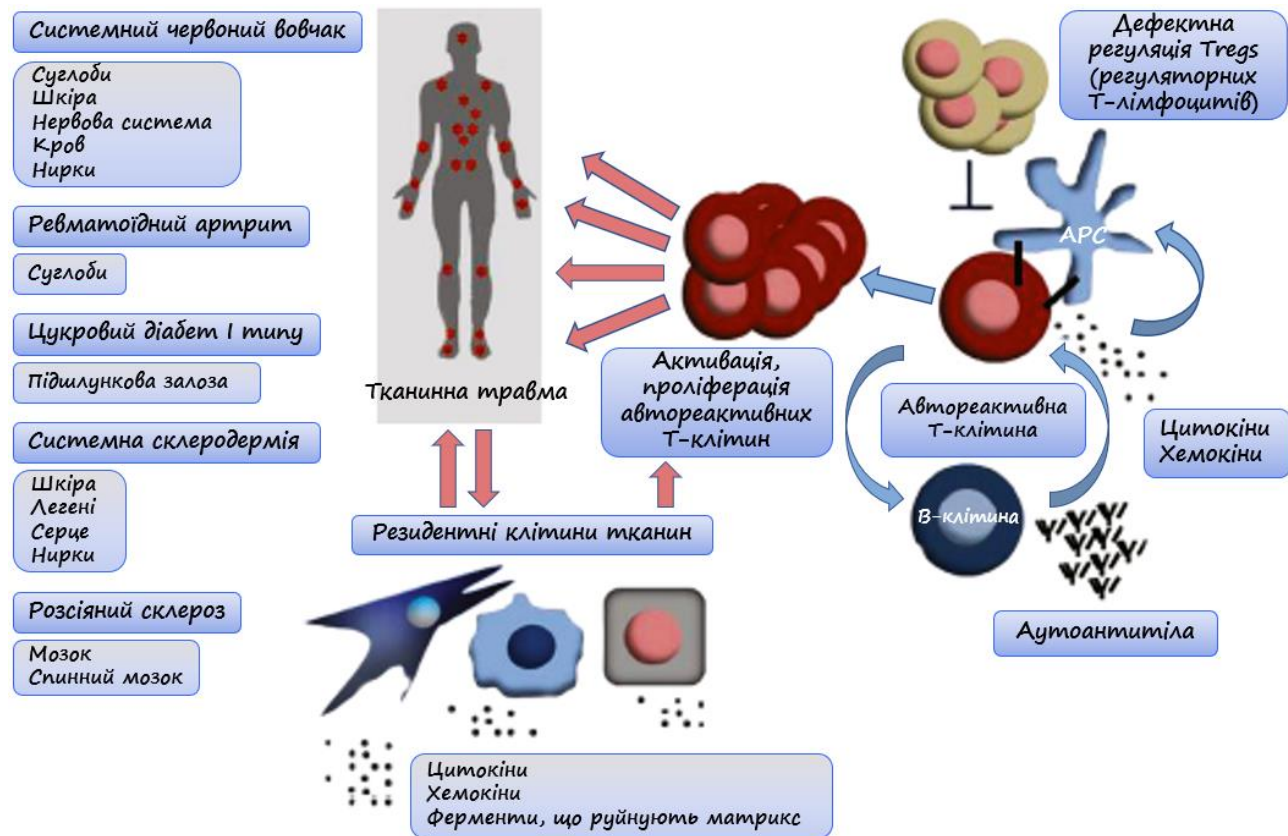


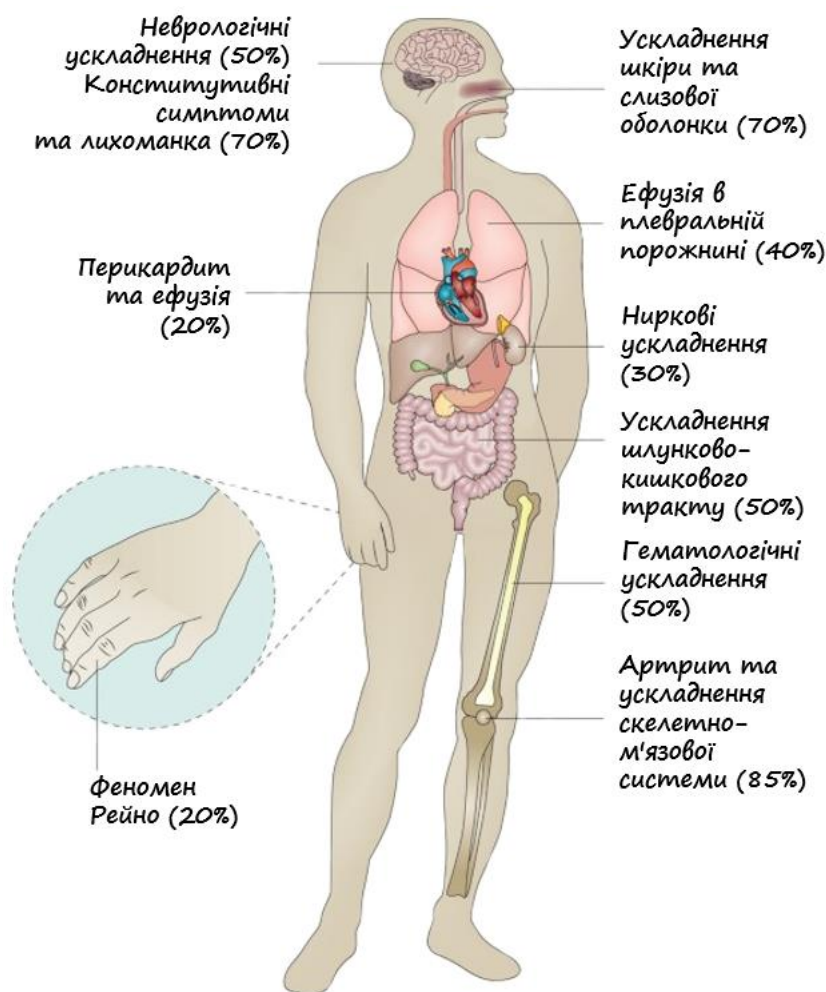
Рис. 4.7. Руйнування тканин на різних ділянках залежно від захворювання, викликані аутоімунними змінами.

Механізми аутоімунних реакцій призводять до руйнування тканин у різних локаціях, що залежить від конкретного захворювання. Антиген-презентуючі клітини (АПС) впізнають власні антигени та поширюють саморегульовану імунну реакцію. Активовані В-клітини виробляють аутоантитіла, спрямовані проти структур власного організму. Дефектна регуляція регуляторних Т-клітин (Treg), а також недостатня дезінтеграція в тимусі, сприяють проліферації та подальшій активації автореактивних Т-клітин, що призводить до пошкодження тканин і виникнення нових антигенних епітопів, які активують більше лімфоцитів. Тканинні резидентні клітини, такі як фібробласти, макрофаги та інші, сприяють тривалій запальній реакції та руйнуванню тканин шляхом виділення запальних медіаторів та ферментів, які руйнують матрицю. Постійна аутоімунна реакція створює запальний цикл, де різні клітини імунної системи разом з резидентними клітинами тканин посилюють подальше руйнування тканин.

Розглянемо докладніше деякі механізми розвитку аутоімунних захворювань. Наприклад, системний червоний вовчак (SLE), рідше відомий як хвороба Лібмана-Сакса (лат. *lupus erythematoses*), – це хронічне системне аутоімунне захворювання з різноманітними клінічними проявами та впливом на різні внутрішні органи, такі як суглоби, шкіра, нервова система, кров та нирки. Симптоми можуть включати висипи, випадання волосся, біль та набряк суглобів, лихоманку, анемію та порушення згортання крові (рис. 4.8). Хвороба може мати легкий або важкий

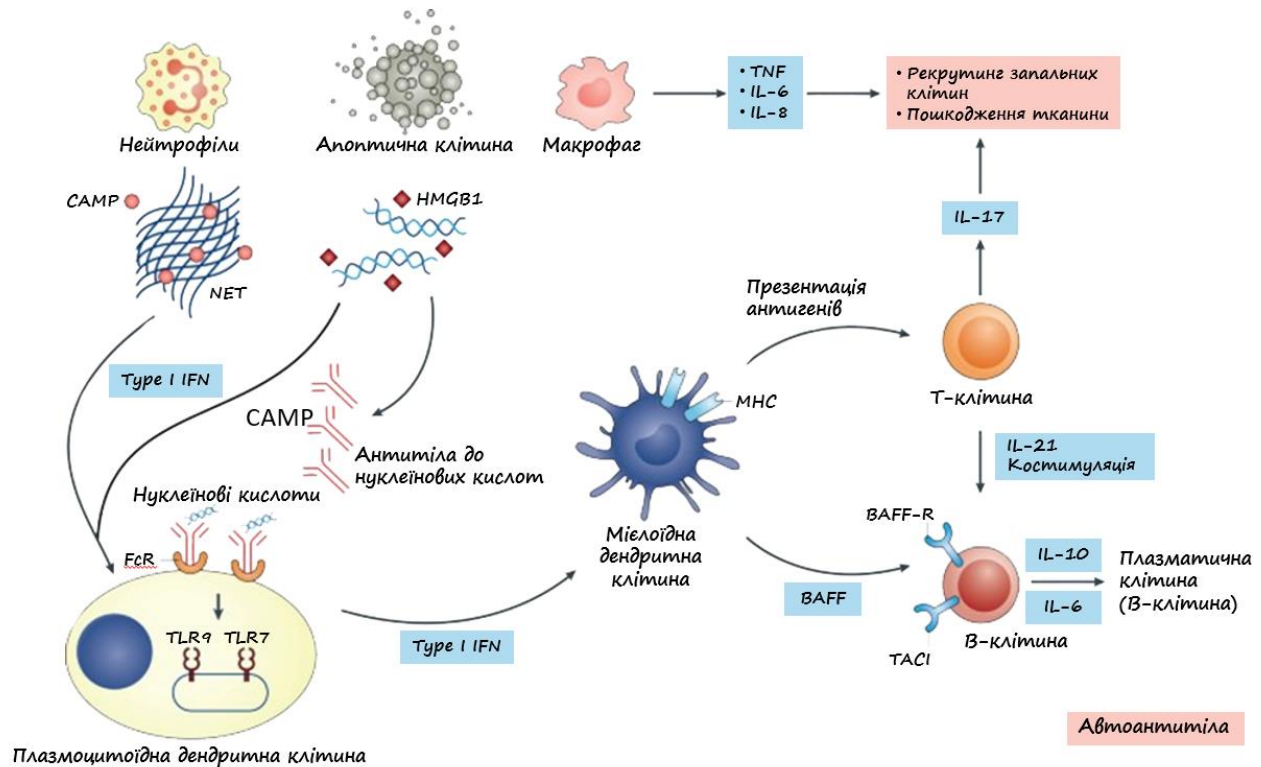
перебіг, залежно від того, які органи вона зачіпає (рис. 4.9). Інгібітори метилювання ДНК, такі як прокаїнамід і гідралазин, можуть викликати вовчакоподібні симптоми у мишей та у близько 12% пацієнтів, які приймають великі дози гідралазину. Експериментальні дослідження підтверджують зв'язок між гіпометилюванням ДНК і активністю кінази, що регулюється позаклітинним сигналом одного з метаболічних шляхів. Особливо великий вплив гіпометилювання має на HLA-DRB1 локус і гени, що пов'язані з інтерфероном типу I.

119



Nature Reviews | Disease Primers

Рис. 4.8 Клінічна гетерогенність SLE (системного червоного вовчака)



Nature Reviews | Rheumatology

Рис. 4.9 Клітинні внески в розвиток SLE (системного червоного вовчка)

BAFF – В-лімфоцитарний стимулятор, BAFF-R – рецептор В-лімфоцитарного стимулятора, CAMP – циклічний аденозинмонофосфат, FcR – рецептори фрагменту Fc, HMGB1 – високомобільний груповий білок 1, IL-10 – інтерлейкін-10, IL-17 – інтерлейкін-17, IL-21 co-stimulation – костимуляція інтерлейкіном-21, IL-6 – інтерлейкін-6, IL-8 – інтерлейкін-8, МНС – антигени головного комплексу гістосумісності, NET – нейтрофільні позаклітинні пастки, TACI – кальцієвий модулятор і цитофіліновий ліганд інтерактор, TLR7 – Toll-подібний рецептор 7, TLR9 – Toll-подібний рецептор 9, TNF – фактор некрозу пухлин, Type I IFN – інтерферон I типу

Розсіяний склероз – це хронічне нейродегенеративне аутоімунне захворювання, розповсюдженість якого становить 0,1% від загальної чисельності населення. Його особливістю є аутоімунне руйнування мієліну і нейронів, що призводить до демієлінізації і формуванню вогнищевих утворень у білій речовині центральної нервової системи. Хоча Т-клітини вважаються ключовими медіаторами майже всіх типів клітин вродженої та адаптивної імунної системи, їхня роль у патогенезі є важливою. Більшість хворих на роз-

сіяний склероз стають інвалідами через дисфункцію спинного мозку (рис. 4.10, 4.11). Дослідження на гризунах показали, що деацетилювання гістонів сприяє диференціації олігодендроцитів, тоді як ацетилювання пов'язане з підвищенням рівня інгібіторів транскрипції, що регулюють диференціацію олігодендроцитів. Цікаво, що також спостерігається перехід від деацетилювання гістонів до ацетилювання у білій речовині у пацієнтів з тривалим перебігом розсіяного склерозу.

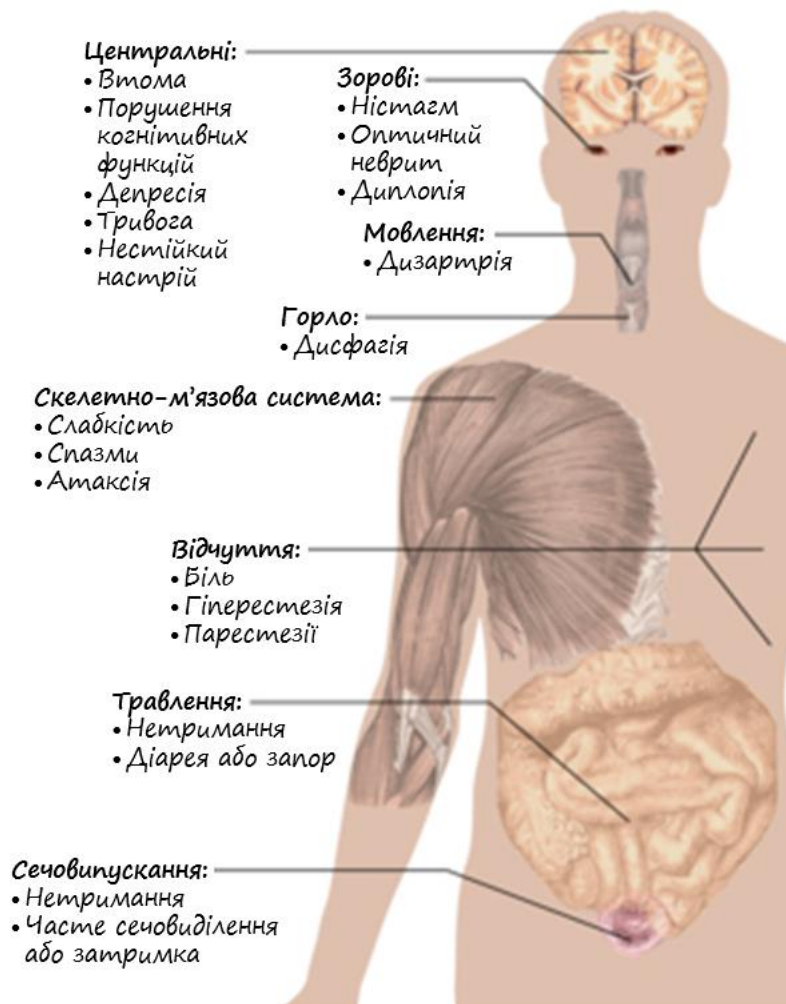


Рис. 4.10 Основні симптоми розсіяного склерозу (MS)



122

Рис. 4.11 Чинники, які сприяють ризику розвитку розсіяного склерозу (MS)

Фактори ризику розсіяного склерозу. На патогенез MS впливають як генетичні чинники, так і навколишнє середовище. Серед генетичних факторів: стать, гени-модифікатори захворювання, гени схильності до захворювання та мононуклеотидний поліморфізм мають помітний вплив на поширення та патогенез розсіяного склерозу. Натомість, чинники навколишнього середовища, такі як куріння, дефіцит вітаміну D, вплив органічних розчинників і забруднювачів, стиль харчування, інфекція вірусом Епштейна-Барра, дисбіоз (дисбактеріоз) мікробіоти кишечника, недостатнє фізичне навантаження та стрес, мають вирішальне значення для схильності та прогресування розсіяного склерозу.

Цукровий діабет 1 типу (T1D)- це аутоімунне захворювання, при якому відбувається органоспецифічне імунне пошкодження інсулін-продукуючих β -клітин в острівцях Лангерганса підшлункової залози (рис. 4.12). Зазвичай захворювання розвивається в дитинстві або підлітковому віці, і більше 80% β -клітин вже знищені до появи перших клінічних симптомів. Дослідження діабетиків без ожиріння показали, що розвиток захворювання пов'язаний із порушенням імунної регуляції, що супроводжується збільшенням аутореактивності Т-клітин CD4 і CD8, що ви-

діляють аутоантитіла проти В-лімфоцитів, а також активацією імунної системи, спрямованої на знищення інсуліну, виробленого β -клітинами. Останні дослідження показали, що Т-клітини CD8 пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу мають епігенетичний стан, схожий на стовбурові клітини, що викликає стимуляцію β -клітин людини запальними цитокінами, індукцію експресії метилтрансфераз панкреатичних острівців або β -клітин відповідно, що призводить до подальшого метилювання гена інсуліну та зменшення експресії інсуліну з часом (рис. 4.13).

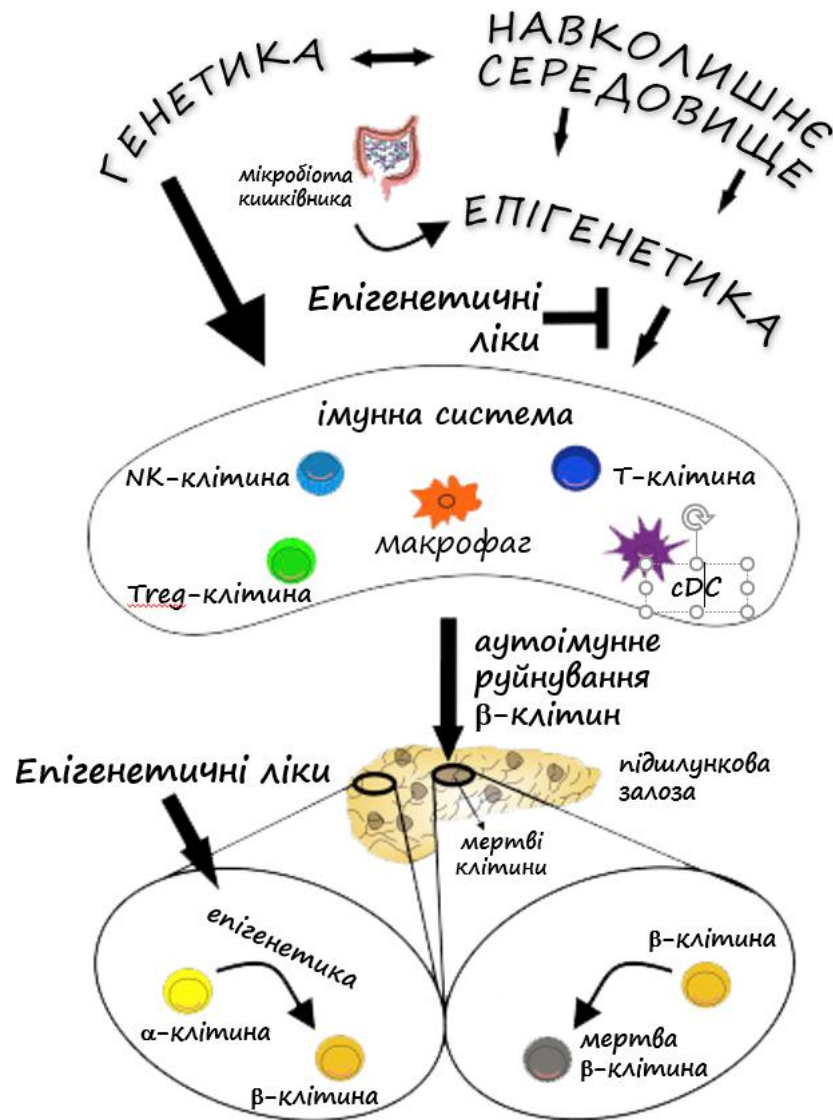
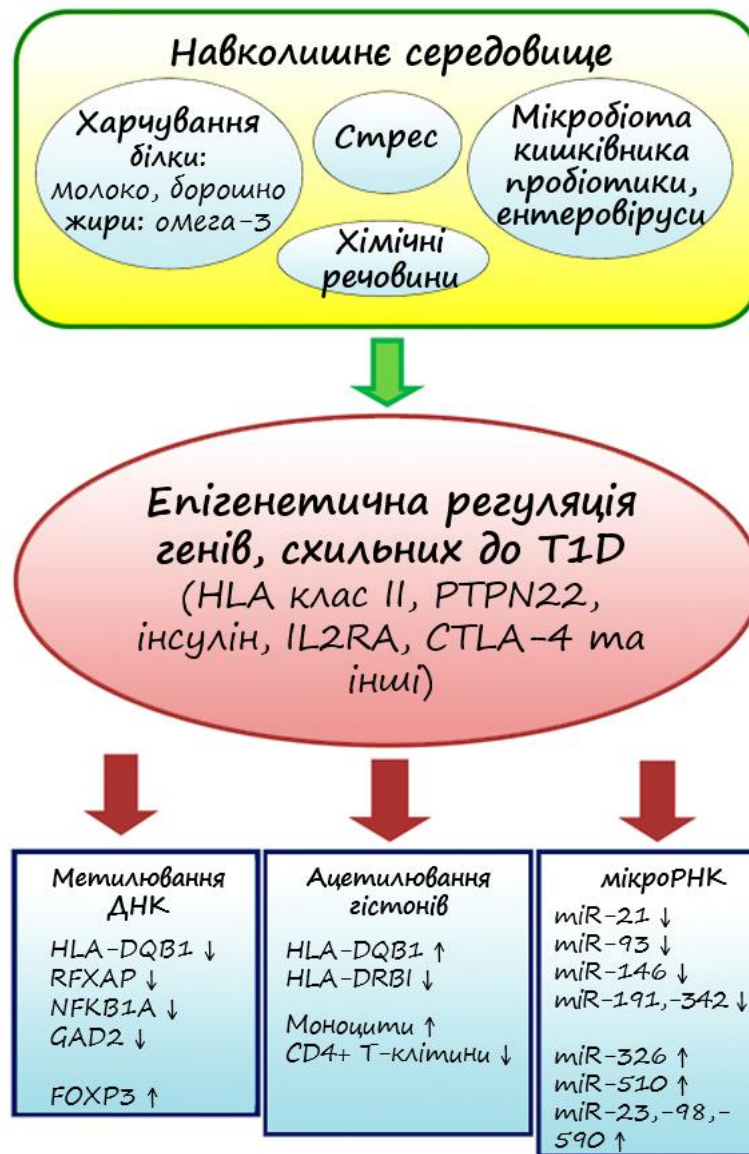


Рис. 4.12 Механізми, відповідальні за розвиток T1D і епігенетичні стратегії профілактики та лікування захворювання

NK-клітина – природний кілер – великий гранулярний лімфоцит, Treg-клітина – регуляторна Т-клітина, сDC – (conventional) дендритна клітина



124

Рис. 4.13 Епігенетична регуляція генів, що обумовлюють схильність до цукрового діабету типу 1 (Type 1 Diabetes)

HLA клас II – локус антигенів головного комплексу сумісності, клас II (Human Leukocyte Antigen, Class II), PTPN22 – протеїн-тирозинфосфатаза N22 (Protein Tyrosine Phosphatase, Non-Receptor Type 22), IL2RA - рецептор інтерлейкіну-2 (Interleukin-2 Receptor Alpha), CTLA-4 – антиген клітин Т, пов'язаний з білком CTLA4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4), HLA-DQB1 - локус антигенів головного комплексу сумісності, підрозділ класу II, білок B1 (Human Leukocyte Antigen - DQB1), RFXAP - фактор Х-прошаркуємого антигену (Regulatory Factor X-Associated Protein), NFKB1A - ядерний фактор каппа-ланцюжка легких зв'язувань (Nuclear Factor Kappa B Subunit 1A), GAD2 - глутаматдекарбоксилаза 2 (Glutamate Decarboxylase 2), FOXP3 – фактор регуляції Т-клітин, підродина фокс (Forkhead Box P3), HLA-DQB1 - локус антигенів головного комплексу сумісності, підрозділ класу II, білок B1 (Human Leukocyte Antigen - DQB1), HLA-DRB1 - локус антигенів головного комплексу сумісності, підрозділ класу II, білок B1 (Human Leukocyte Antigen - DRB1), CD4+ Т-клітини - Т-клітини, які експресують маркер CD4 на своїй поверхні (відіграють важливу роль у регуляції та координації імунної відповіді, зокрема, активують і контролюють імунні клітини та продукцію антитіл)

Епігенетичні механізми також відіграють важливу роль у феномені, відомому як метаболічна пам'ять, коли рання схильність пацієнтів до гіперглікемії сприяє розвитку віддалених діабетичних ускладнень (рис. 4.14). Окрім тривалості ефекту гіперглікемії, епігенетичні зміни, викликані гіперглікемією, також були виявлені в мети-

люванні ДНК по всьому геному пацієнтів. Це дозволило виявити закономірності метилювання ДНК у лейкоцитах, які корелюють з функцією нирок у недіабетиків. Контроль за та дослідження ускладнень, що виникають упродовж багатьох років, супроводжується стійким метилюванням ДНК.

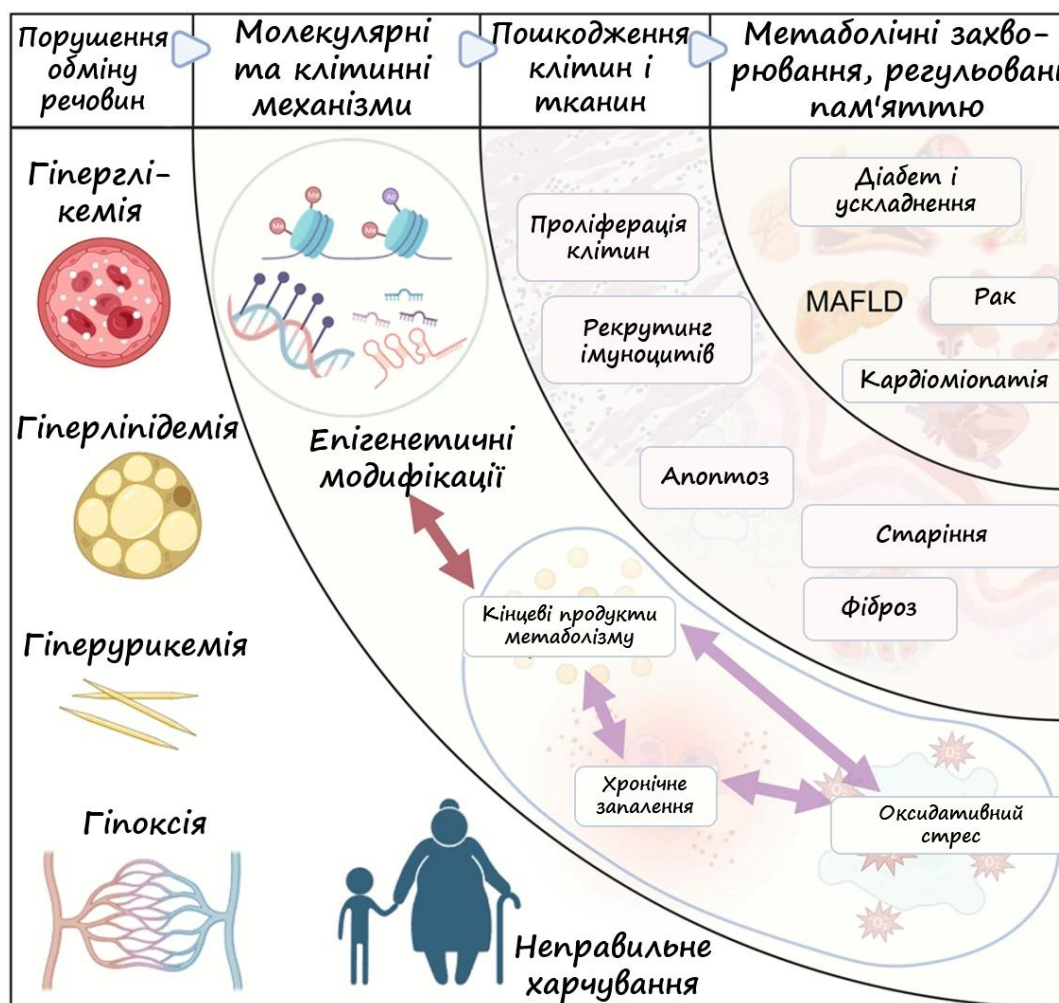


Рис. 4.14 Складний взаємозв'язок між метаболічною пам'яттю та захворюваннями. Метаболічні порушення (включаючи гіперглікемію, гіперліпідемію, гіперурикемію, гіпоксію та недоїдання) можуть спричиняти епігенетичні модифікації та метаболічне перепрограмування на молекулярному та клітинному рівнях, що призводить до хронічного запалення та оксидативного стресу. Деякі метаболічні кінцеві продукти, запальні цитокіни та реактивні форми кисню можуть в свою чергу впливати на епігенетичну регуляцію. Тоді епігенетичний ландшафт та метаболічне перепрограмування можуть пошкодити структуру та функції різних клітин і тканин, що проявляється у проліферації клітин, рекрутингу імунікомпетентних клітин, клітинній апоптозі, фіброзі та старінні. Довготривале порушення функцій клітин та тканин може призвести до захворювань, пов'язаних з метаболічною пам'яттю, навіть після корекції метаболічних порушень. MAFLD (metabolic associated fatty liver disease) – метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки

4.2 Епігенетика та спадковість: роль способу життя матері та успадкування епігенетичних змін

Материнське харчування під час зачаття та вагітності може впливати на епігенетичні механізми, які програмують стан здоров'я нащадків (рис. 4.15). Це може ініціювати метаболічні зрушення у потомства через механізми, відомі як "програмування харчуванням".

Значне зростання поширеності алергічних захворювань пов'язують із харчовим програмуванням імунної системи, яка специфічно вразлива у ранньому віці (рис. 4.16). Глибоке розуміння епігенетики та інших біологічних процесів у ранньому віці може призвести до розроблення дієтичних стратегій, що забезпечують більш стійкий

стан імунної системи у ранній період і знижують тягар багатьох запальних захворювань, а не лише алергії.

У випробуваннях на тваринах було виявлено, що зниження калорійності раціону матері епігенетично сприяє збільшенню вікової непереносимості глюкози у поросят; додавання бетаїну в раціон вагітних свиней підвищує вміст холестерину в печінці неонатальних поросят за допомогою епігенетичного контролю над метаболічними генами холестерину. Довготривале вживання великих доз нікотинаміду (вітаміну РР) самками щурів, включаючи період вагітності, може стати фактором ризику метаболічних аномалій у нащадків, пов'язаних з метилюванням генів та інсулінорезистентністю.

126

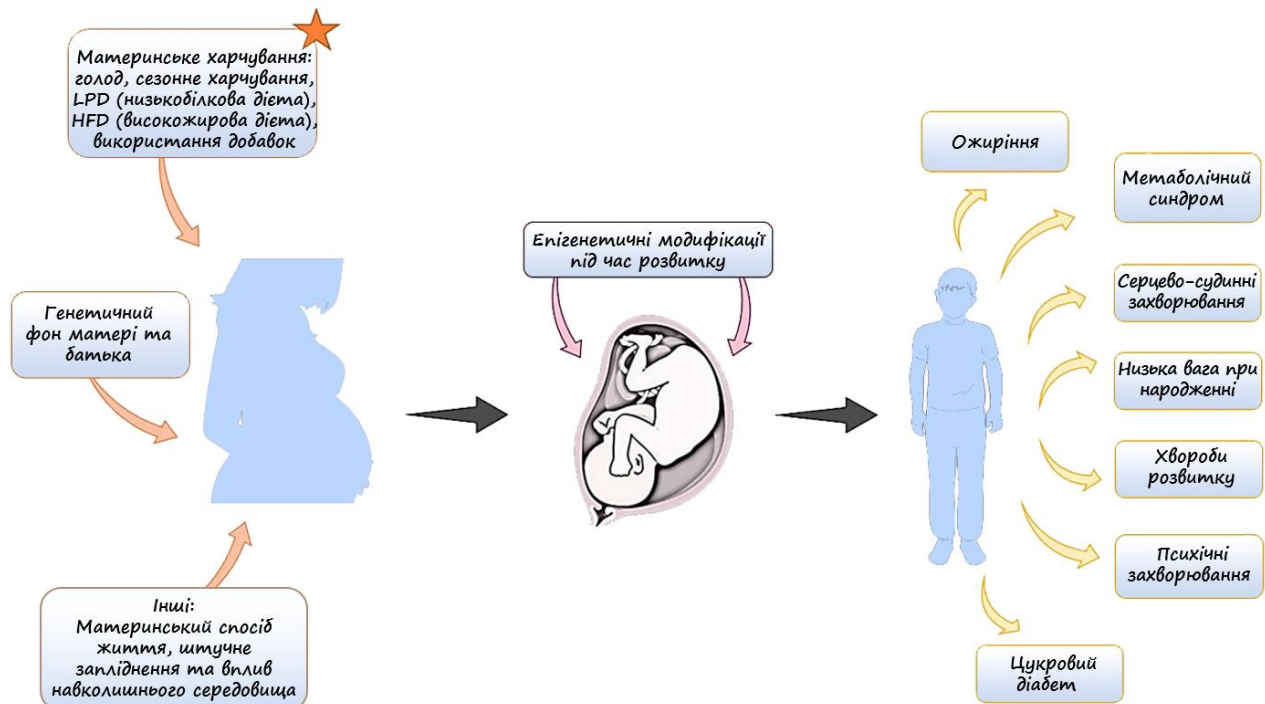


Рис. 4.15 Вплив факторів навколишнього середовища на матір, зміна дієти, генетичне походження та інші параметри, такі як спосіб життя, можуть вплинути на розвиток плоду з перших стадій вагітності та поставити під загрозу здоров'я нащадків у подальшому житті

Генетичний фон – сукупність генів, які впливають на виявлення дії певного гена

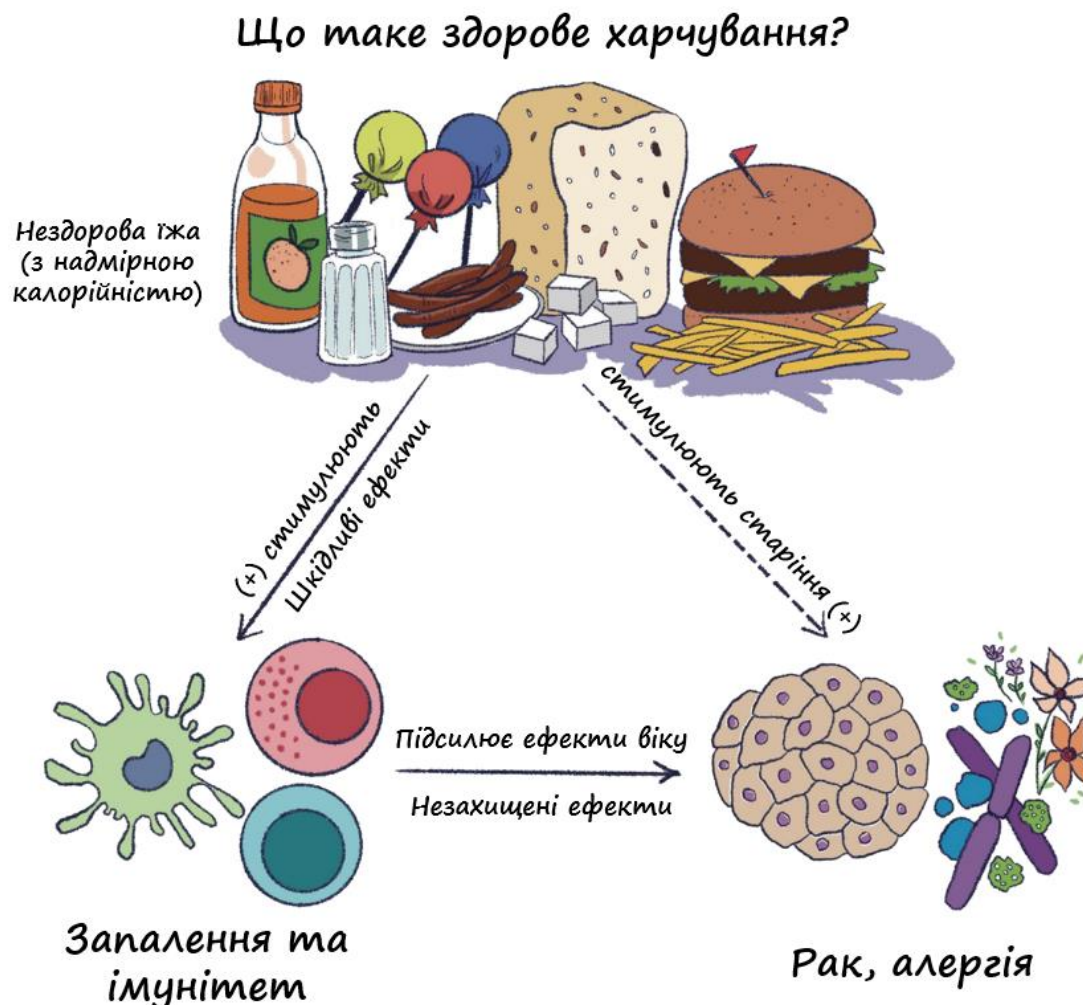


Рис. 4.16 Значення здорового харчування та шкідливого впливу прозапальних продуктів, що впливають на імунну систему

Фолієва кислота (вітамін групи В) відіграє ключову роль у регулюванні епігенетичних змін та спадковості. Вона є необхідною для синтезу та репарації ДНК, а також для метилювання генів. Що є особливо критичним у різних аспектах здоров'я матері. Особливо важомим є її вплив на період вагітності та репродуктивне здоров'я. Недостатній рівень фолієвої кислоти в організмі матері під час вагітності може призвести до негативних епігенетичних змін, які впливають на розвиток дитини і її подальше здоров'я.

Дослідження показують, що вагітність та перший рік життя мають ве-

лике значення для формування епігенетичного профілю дитини, і відповідна дієта матері може впливати на цей процес. Фолієва кислота є важливим фактором, який може модифікувати епігенетичні зміни у генах, пов'язаних з розвитком та функціонуванням організму.

Тому важливо забезпечувати достатнє споживання фолієвої кислоти під час вагітності для забезпечення нормального розвитку та функціонування геному дитини:

- Для нормального розвитку плода: Фолієва кислота виконує ключову роль у формуванні нервової трубки у

ранній стадії вагітності. Недостатність фолієвої кислоти може збільшити ризик виникнення вад у

розвитку плоду, таких як спінальна грижа або аненцефалія (рис. 4.17).

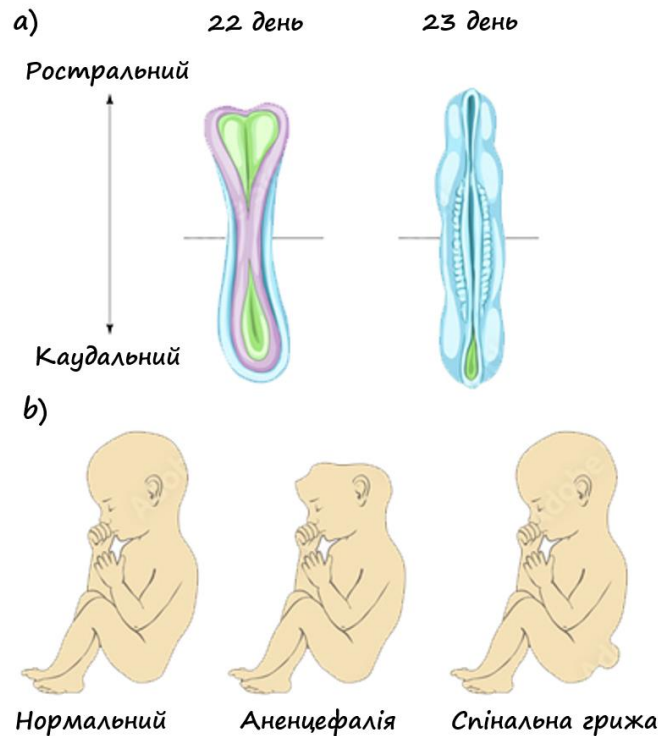


Рис. 4.17 Фолієва кислота і формування нервової трубки
а) формуванні нервової трубки у ранній стадії вагітності,
б) недостатність фолієвої кислоти і ризик виникнення вад у розвитку плоду

- *Профілактика аномалій.* Регулярне приймання фолієвої кислоти перед зачаттям і в перші місяці вагітності допомагає зменшити ризик виникнення вроджених аномалій у плода (рис. 4.18).
- *Профілактика прееклампсії.* Деякі дослідження показали, що прийом фолієвої кислоти може допомогти у профілактиці прееклампсії – серйозного ускладнення вагітності, яке характеризується високим артеріальним тиском та протеїнурією (рис. 4.19).
- *Сприяння відновленню організму після пологів.* Фолієва кислота може бути корисною для відновлення ор-

ганізму після пологів, допомагаючи забезпечити оптимальні умови для синтезу ДНК та клітинної репарації (рис. 4.20).

- *Сприяння відновленню організму після пологів.* Фолієва кислота може бути корисною для відновлення організму після пологів, допомагаючи забезпечити оптимальні умови для синтезу ДНК та клітинної репарації (рис. 4.20).
- *Підтримка психічного здоров'я.* Недостатність фолієвої кислоти може впливати на психічне здоров'я матері, спричиняючи ризик виникнення депресії або погіршення настрою.

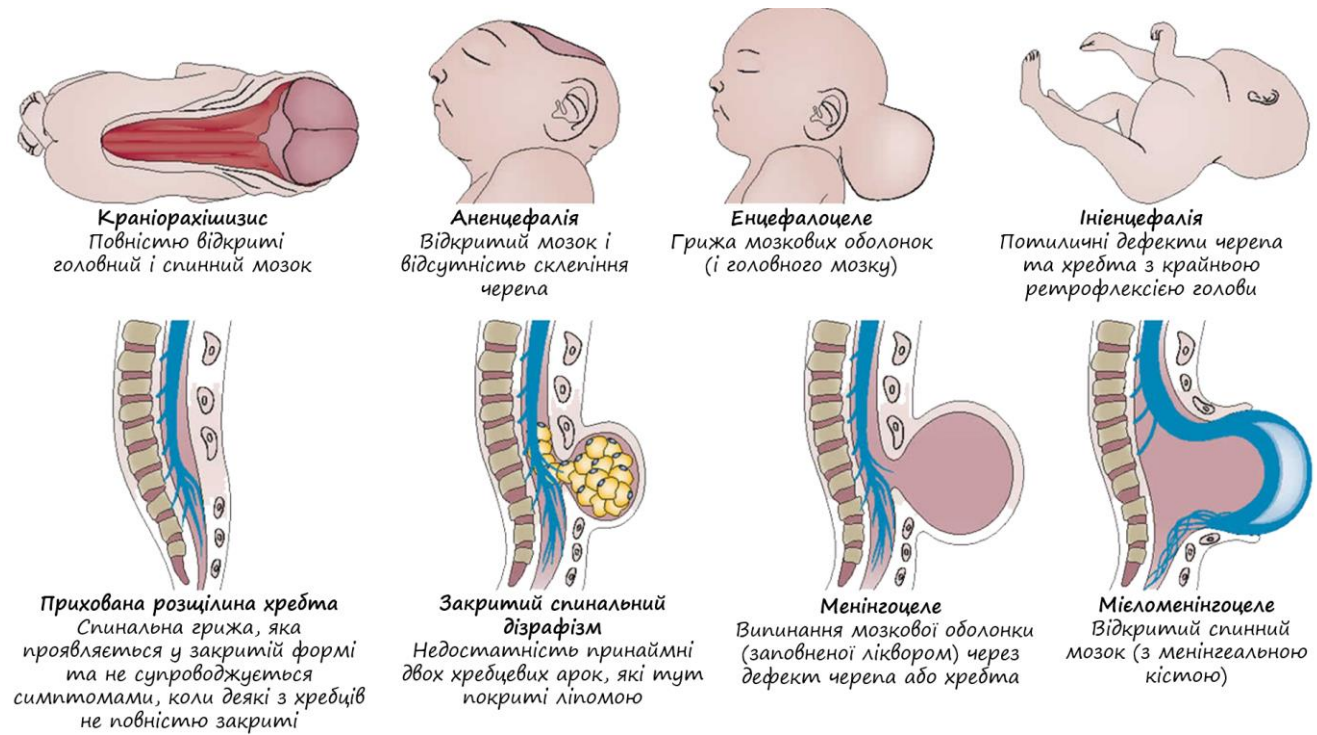


Рис. 4.18 Дефекти нервової трубки

129

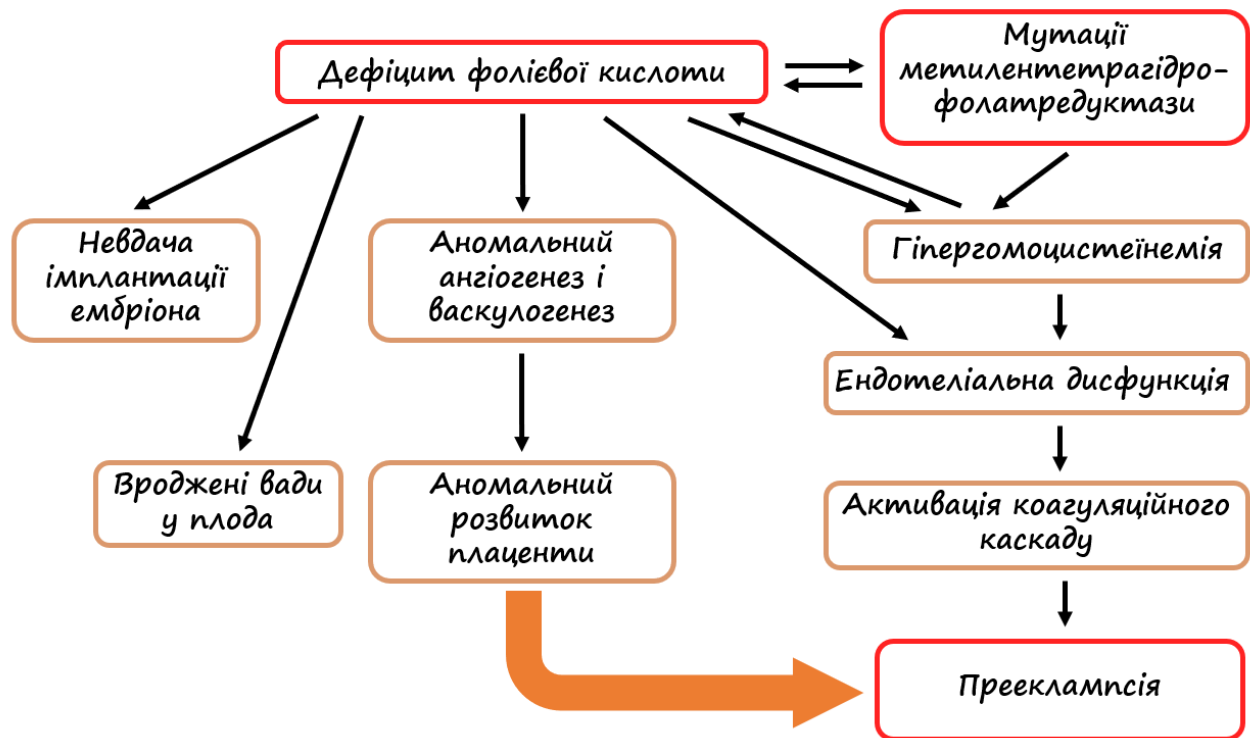


Рис. 4.19 Роль фолієвої кислоти та поліморфізмів метилентетрагідрофолатредуктази в пreeклампсії



130

Рис. 4.20 Харчові продукти з високим вмістом фолієвої кислоти

Надлишок фолієвої кислоти також може мати вплив на здоров'я, особливо якщо споживається велика кількість через додаткові джерела, такі як добавки або збагачені продукти харчування. Деякі дослідження показують, що надлишок фолієвої кислоти може бути пов'язаний з певними проблемами зі здоров'ям, такими як маса тіла, алергії, а також ризик розвитку певних видів раку. Також варто зазначити, що надлишок фолієвої кислоти може спотворювати результати деяких медичних тестів, що може призвести до неправильних діагнозів або невірної оцінки стану здоров'я. Тому важливо дотримуватися рекомендацій щодо вживання фолієвої кислоти і уникати її надмірного споживання без консультації з лікарем.

Загалом, фолієва кислота відіграє важливу роль у забезпеченні оптимальних умов для здоров'я матері під час вагітності та підтримує нормальний розвиток плода (рис. 4.21)

Серцево-судинна патологія, ожиріння, аутоімунні прояви, цукровий діабет (ЦД) і, можливо, аутизм епігенетично пов'язані зі способом життя матері, а також пренатальним і постнатальним періодами. Ці фактори вважаються критичними для здоров'я у майбутньому і можуть бути регульовані за допомогою таких харчових компонентів, як фолати та фолієва кислота.

У людей вплив фолієвої кислоти на епігенетичну регуляцію ферменту, який відіграє ключову роль у процесі утворення глюкози та збереження її рівноваги, залежить від періоду життя та статі. Таким чином, серцево-судинні

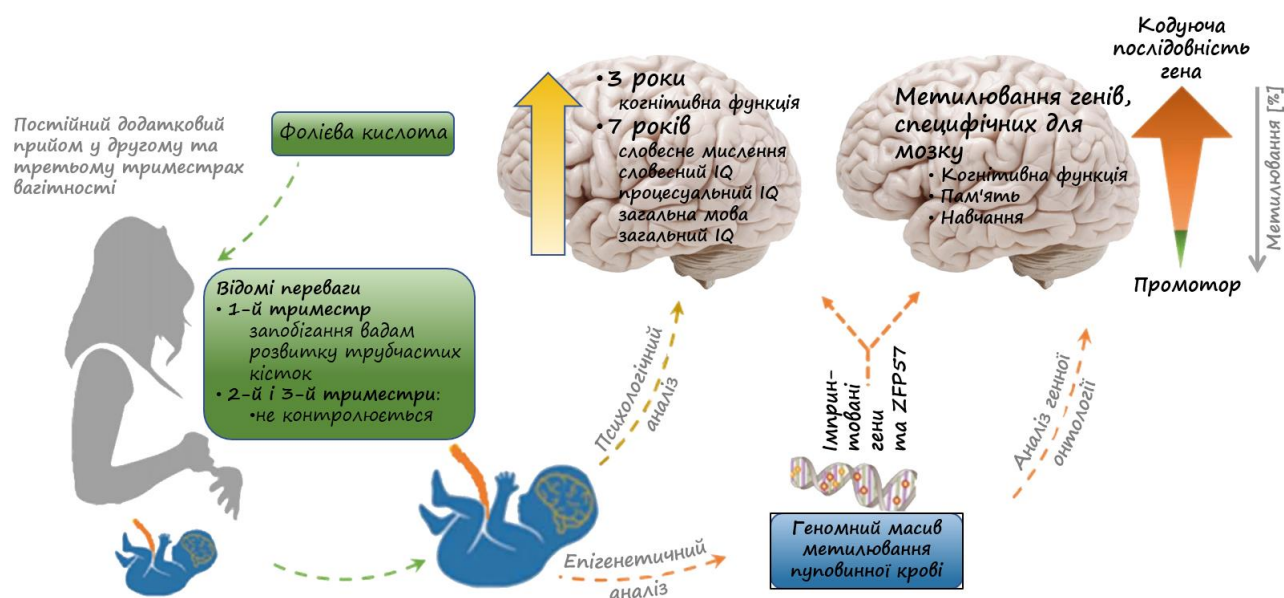


Рис. 4.21 Роль фолієвої кислоти у позитивному впливі на дитину через метилування ДНК

Схема дослідження EpiFASST та вже опубліковані результати і підсумки (сірий). Фолієва кислота впливає на харчові аспекти як для матері, так і для дитини, забезпечуючи необхідні рівні фолатів (зелений). Психологічний аналіз дітей, які додатково приймали фолієву кислоту, показує чіткі когнітивні переваги (коричнева стрілка). Аналіз метилування проб пуповинної крові пов'язує зміни метилування з групами генів, пов'язаними з мозком (помаранчевий).

захворювання, ожиріння, аутоімунні захворювання, цукровий діабет та, можливо, аутизм пов'язані з епігенетичними факторами, які визначаються способом життя матері, та впливають на пренатальний та постнатальний розвиток, що має важливе значення для майбутнього здоров'я. Такі харчові компоненти, як фолати та фолієва кислота, можуть впливати на ці епігенетичні процеси.

Подальше передавання епігенетичних змін, пов'язаних з захворюваннями, може відбуватися через успадкування змінених епігенетичних патернів від батьків до нащадків. Цей процес досліджується в галузі епігенетики і може впливати на схильність до розвитку різних захворювань. Зокрема, зміни в епігенетичних маркерах можуть впли-

вати на вираження генів, які контролюють клітинний цикл та апоптоз, сприяючи розвитку ракових захворювань. Деякі епігенетичні зміни можуть бути успадкованими і підвищувати схильність до раку у нащадків. Наприклад, гіперметилування промоторних областей генів-супресорів може спричинити їхню інактивацію, що сприяє розвитку раку. Зменшення метилування у областях, що контролюють експресію онкогенів, може призвести до їхньої надмірної активності та розвитку ракового захворювання. Зміни в рівні ацетилювання гістонів можуть впливати на структуру хроматину та доступність генів для транскрипції. Підвищене ацетилювання може активувати онкогени, тоді як знижене – може загально пригнічувати генетичну експресію.

Крім того, різні дослідження підтверджують, що неконтрольована експресія miRNA може впливати на різноманітні процеси клітинного циклу, апоптозу та інші молекулярні шляхи, що сприяє формуванню ракових клітин.

Відомо, що епігенетичні зміни можуть впливати на гени, які регулюють процеси обміну речовин, такі як обмін вуглеводів, ліпідів та процеси кровотворення, що може збільшити ризик розвитку серцево-судинних захворювань у нащадків. Особливу вагомість мають зміни, які відбуваються на ранніх етапах життя, наприклад, під час вагітності або в ранньому дитинстві, оскільки вони можуть впливати на подальший ризик розвитку серцево-судинних захворювань.

Також важливо враховувати вплив успадкування епігенетичних модифікацій на ризик розвитку нервових захворювань, таких як шизофренія, аутизм, хвороба Альцгеймера і інші. Зміни в епігенетичних маркерах можуть впливати на гени, які пов'язані з регулюванням обміну інсуліну та глюкози, що визначає ризик розвитку цукрового діабету. Дослідження в галузі епігенетики допомагають краще зрозуміти, як такі зміни можуть впливати на схильність до захворювань та сприяти розробці нових методів профілактики та лікування.

Успадковані епігенетичні зміни можуть передаватися через гамети, а також можуть виникати під впливом зовнішніх чинників, таких як токсини, стрес або неправильне харчування вагітної жінки, що може впливати на епігенетичний код плоду.

Трансгенераційне успадкування епігенетичних змін

Трансгенераційне успадкування епігенетичних змін – це явище, що відображає передачу змін у епігеномі від одного покоління до іншого, незалежно

від генетичного коду. Це означає, що певні епігенетичні маркери або патерни можуть бути успадковані від батьків до нащадків, впливаючи на фенотип та схильність до розвитку захворювань у наступних поколіннях. Важливою особливістю трансгенераційного успадкування є те, що ці зміни можуть бути передані через гамети, а також виникати внаслідок впливу зовнішніх факторів на епігенетичний код плоду (рис.4.22) Розглянемо різні аспекти трансгенераційного успадкування епігенетичних змін та його вплив на здоров'я нащадків.

Трансгенераційне успадкування епігенетичних змін та успадкування між поколіннями мають свої відмінності, які стосуються обсягу передачі епігенетичної інформації та її стабільності через декілька поколінь.

Успадкування між поколіннями (інтергенераційне успадкування):

- *Безпосереднє успадкування.* Це передача епігенетичних змін безпосередньо від одного покоління до наступного (наприклад, від матері до дитини).
- *Обмежений вплив.* Зазвичай ці зміни можуть бути спричинені зовнішніми факторами, такими як дієта, стрес або вплив токсинів під час вагітності.
- *Реверсивність.* Епігенетичні зміни, успадковані між поколіннями, можуть бути менш стабільними і можуть зникати або змінюватися під впливом середовища або інших факторів у наступних поколіннях.

Трансгенераційне успадкування:

- *Успадкування через кілька поколінь.* Це передача епігенетичних змін, яка зберігається через декілька поколінь, не тільки безпосередньо від батьків до дітей, але й далі.
- *Стійкість змін.* Такі епігенетичні зміни зазвичай більш стабільні і можуть залишатися протягом багатьох поколінь без змін.

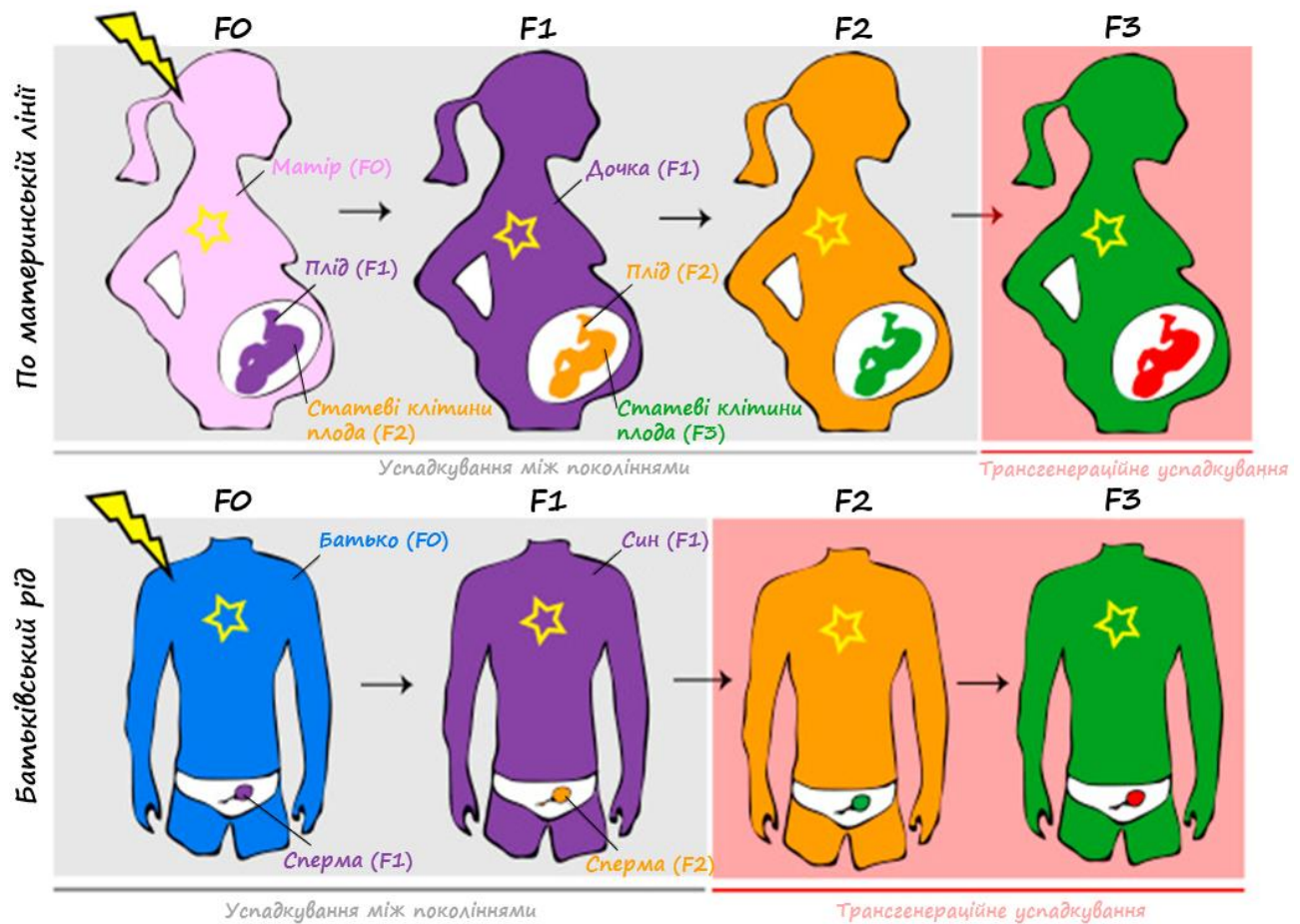


Рис. 4.22 Трансгенераційне успадкування хвороб

- **Механізми.** Механізми, які забезпечують трансгенераційне успадкування, можуть включати стійкі зміни в метилюванні ДНК, модифікації гістонів та стабільну експресію мікроРНК.
- **Епігенетична пам'ять.** Трансгенераційне успадкування може бути формою епігенетичної пам'яті, яка дозволяє організмам "пам'ятати" впливи, що мали місце багато поколінь тому, і таким чином адаптуватися до умов навколишнього середовища.

Порівняння епігенетичних змін за трансгенераційного успадкування та успадкування між поколіннями наведено у таблиці 4.1.

Таким чином, трансгенераційне успадкування епігенетичних змін є більш стабільним і тривалим процесом, який може забезпечувати адаптивні переваги, що передаються через декілька поколінь, тоді як успадкування між поколіннями є більш короткотривалим та залежним від поточних умов середовища.

Таблиця 4.1

Епігенетичні зміни за трансгенераційного успадкування та успадкування між поколіннями

Параметр	Успадкування між поколіннями	Трансгенераційне успадкування
Тривалість впливу	Обмежується одним або двома поколіннями	Може тривати декілька поколінь, зберігаючи вплив через більший проміжок часу
Стабільність змін	Можуть бути реверсивними і менш стійкими	Зазвичай більш стабільні та стійкі, що робить їх довготривалими
Механізми успадкування	Може бути спричинене тимчасовими змінами у відповідь на зовнішні фактори	Потребує більш стійких та стабільних епігенетичних механізмів, що забезпечують передачу змін через кілька поколінь

134

Ключові аспекти трансгенераційного успадкування епігенетичних змін:

- *Механізми передачі.* Розглядаються механізми, за допомогою яких епігенетичні зміни передаються від батьків до нащадків. Це може включати передачу через гамети, а також вплив зовнішніх чинників на епігенетичний код плоду.
- *Вплив зовнішніх факторів.* Досліджується, як зовнішні фактори, такі як отруйні речовини, стрес або неправильна дієта вагітної жінки, можуть впливати на епігенетичні зміни у плоду та викликати їх передачу від покоління до покоління.
- *Схильність до захворювань.* Аналізується вплив трансгенераційного успадкування епігенетичних змін на схильність до розвитку різних захворювань у нащадків, зокрема захворювань нервової системи, серцево-судинних захворювань, цукрового діабету та інших.
- *Методи профілактики та лікування.* Досліджується можливість розробки

нових методів профілактики та лікування захворювань, що пов'язані з трансгенераційним успадкуванням епігенетичних змін, включаючи методи, що спрямовані на зміну епігенетичного коду.

Існує декілька механізмів передачі епігенетичних змін від батьків до нащадків. Один з них – це метилювання ДНК, при якому метильні групи приєднуються до певних регіонів геному, що може модифікувати активність генів.

Трансгенераційне епігенетичне успадкування страху від запаху - це явище, коли страх перед певним запахом передається від одного покоління до наступного через епігенетичні механізми. У дослідженні, опублікованому в січні 2014 року в журналі *Nature Neuroscience* (том 17, номер 1), показано, що миші, яких навчили боятися певного запаху, передавали цей страх своїм нащадкам (рис. 4.23). Це успадкування було зумовлене змінами в епігенетичних маркерах, які впливали на нервові шляхи, відповідальні за сприй-

няття запаху. Метилювання, яке підтримується в запліднених яйцеклітинах, може направляти диференціювання схеми страху, забезпечуючи збереження і передачу певних страхів через покоління.

Інший механізм - це модифікація гістонів, яка впливає на структуру хроматину та доступність генів для транскрипції (рис. 4.24).

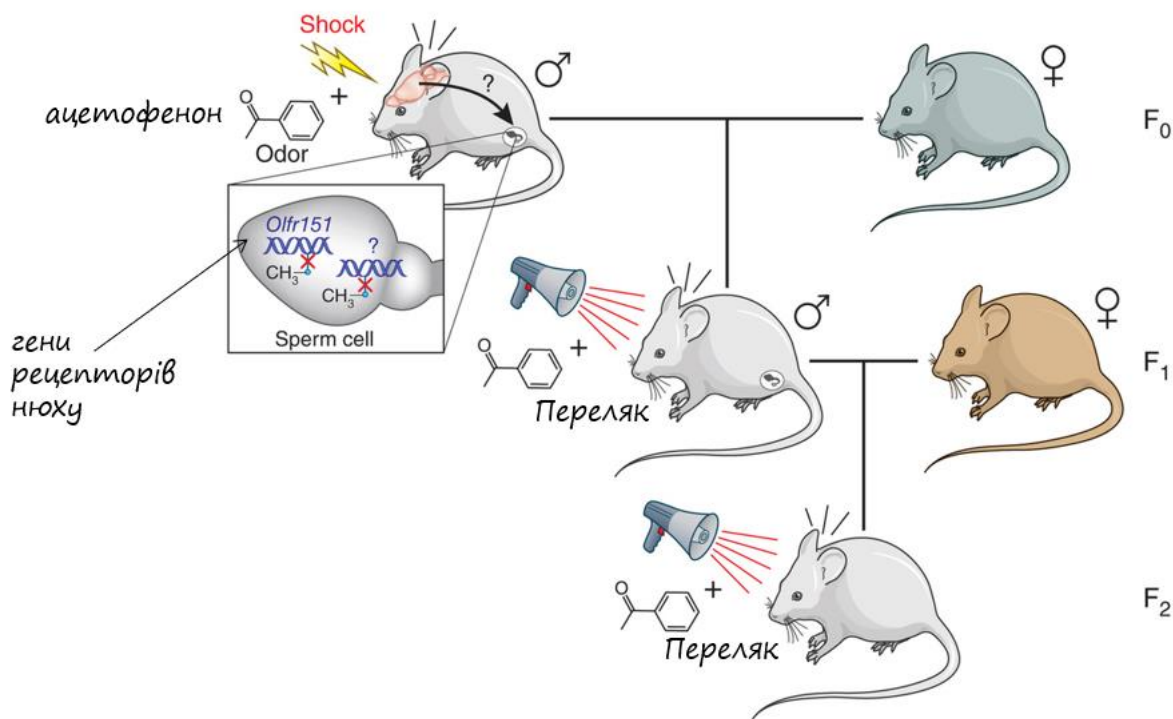


Рис. 4.23 Трансгенераційне епігенетичне успадкування страху від запаху

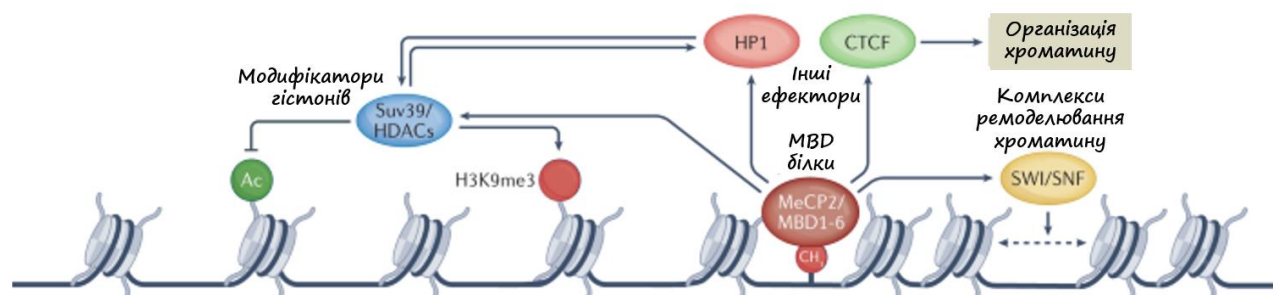


Рис. 4.24 Передача епігенетичних змін від батьків до нащадків шляхом модифікації гістонів
MBD білки - білки, що зв'язуються з метильованою ДНК

Модифікації гістонів, такі як ацетилювання, метилювання, фосфорилювання та убіквітинування, можуть змінювати структуру хроматину, роблячи його більш відкритим або більш компактним. Це, в свою чергу, впливає на доступність генів для транскрипції, тобто на те, чи можуть ці гени бути транскрибованими та експресованими в клітинах. Відкритий хроматин дозволяє генам бути активними, тоді як компактний хроматин може зменшити або повністю заблокувати експресію генів.

Модифікації гістонів можуть бути специфічними для певних генів або геномних областей і можуть впливати на різні біологічні процеси, включаючи розвиток, клітинний цикл і реакцію на стрес. Ці зміни можуть передаватися від батьків до нащадків через гамети,

забезпечуючи спадковість епігенетичних патернів. Таким чином, модифікації гістонів відіграють важливу роль у регуляції генетичної інформації та можуть мати значний вплив на фенотип наступних поколінь, включаючи схильність до різних захворювань або адаптивних змін.

МікроРНК, додатково до своєї відомої ролі у регулюванні експресії генів, виявляються ключовими гравцями в передачі епігенетичної інформації (рис 4.25). Ці невеликі молекули здатні впливати на різноманітні клітинні процеси, включаючи модифікацію хроматину, регуляцію транскрипції генів та взаємодію з іншими клітинними компонентами. У контексті трансгенераційної передачі епігенетичних змін, мікроРНК відіграють важливу роль у

136

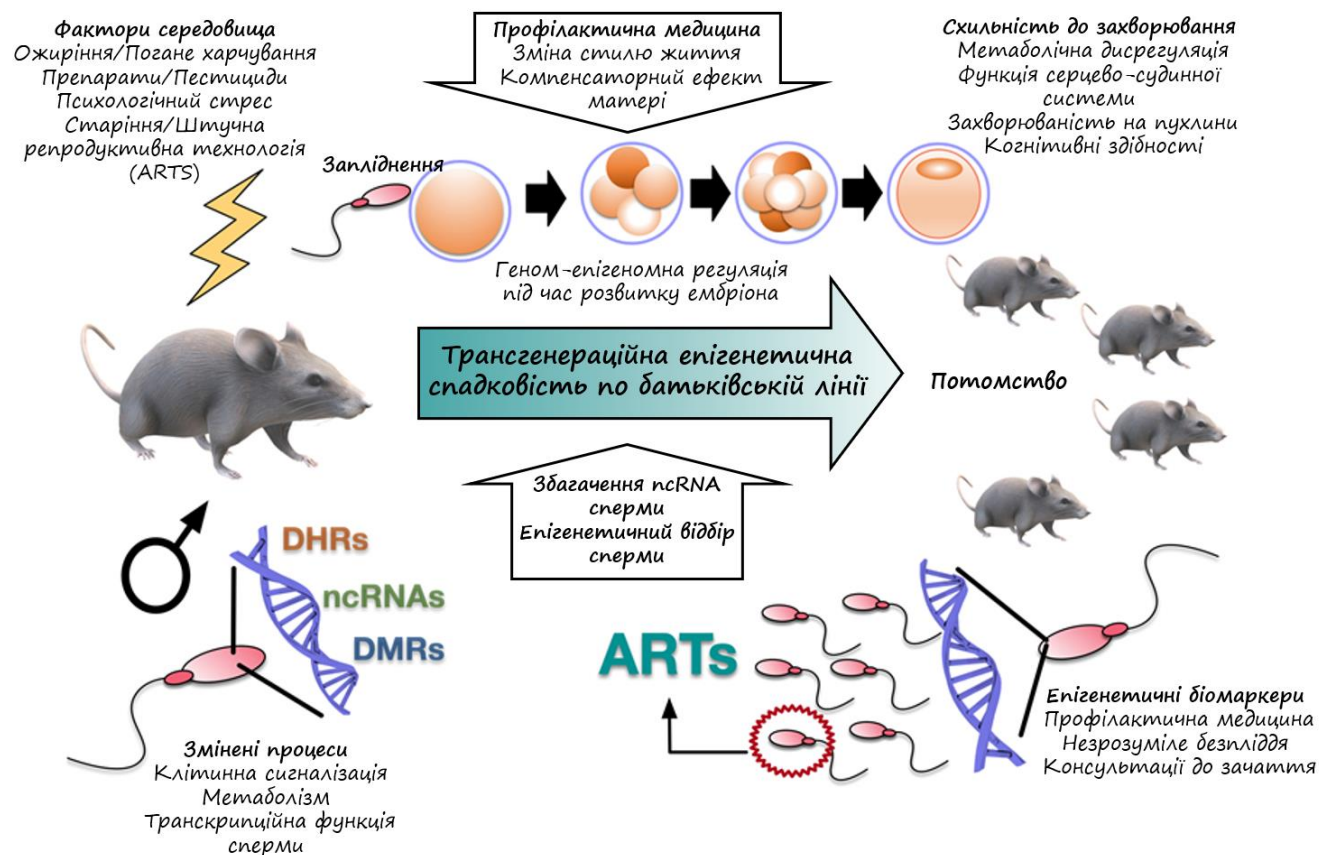


Рис. 4.25 Передача потомству змін епігеному сперматозоїдів, спричинених факторами навколишнього середовища

стабілізації та передачі епігенетичних маркерів через різні покоління. Це може відбуватися шляхом регулювання активності генів, що відповідають за епігенетичні модифікації, а також за участі у процесах метилювання та деметилювання ДНК. Таким чином, мікроРНК відіграють критичну роль у формуванні та передачі епігенетичних змін через покоління, що відкриває нові можли-

вості для розуміння механізмів успадкування епігенетичної інформації та її впливу на фенотип.

Крім того, успадкованість епігенетичних змін через гермінальну (зародкову) лінію відіграє важливу роль, оскільки зміни, що відбуваються в гаметах, можуть бути передані нащадкам (рис. 4.26).

137

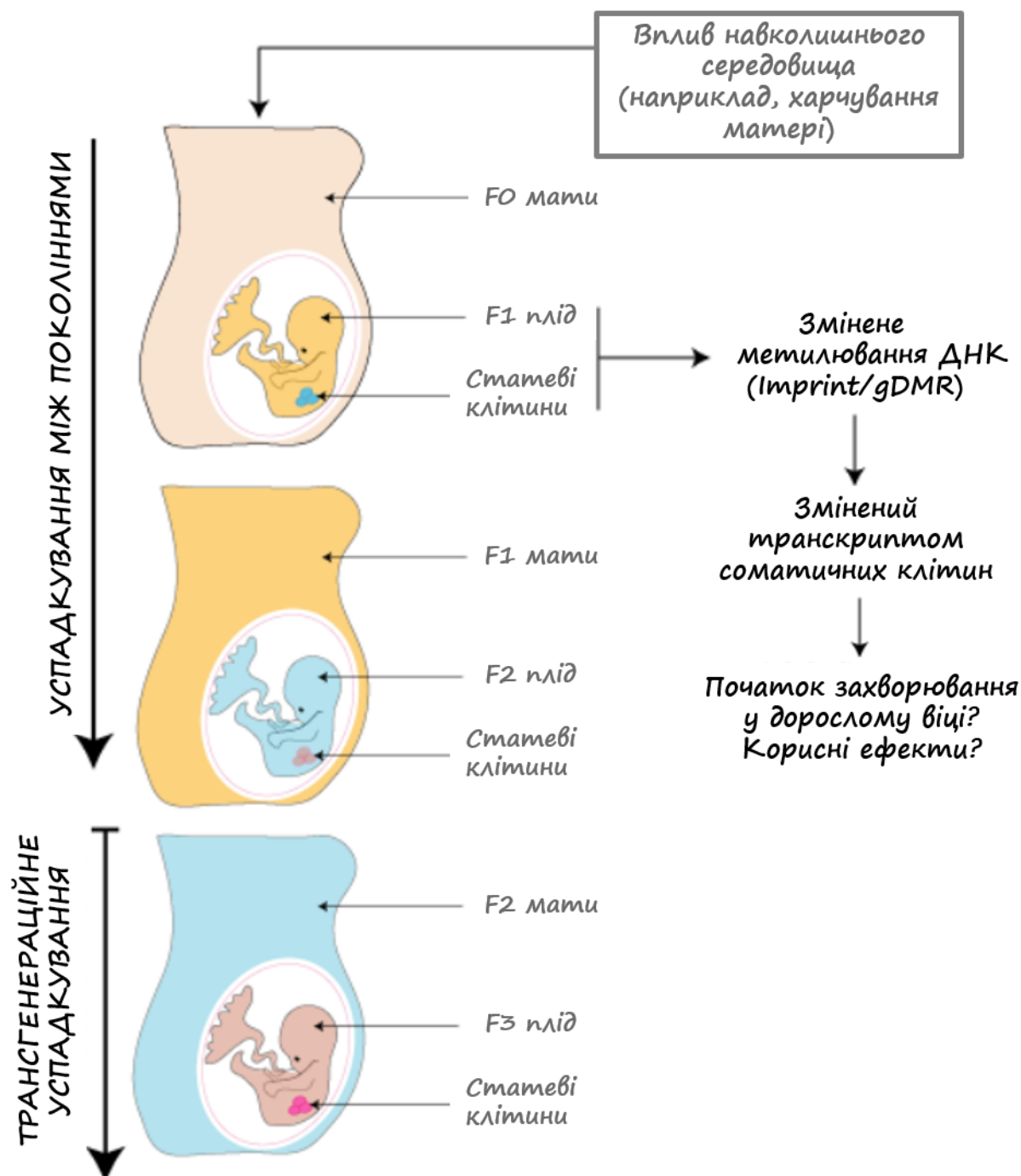


Рис. 4.26 Міжгенераційний і трансгенераційний потенціал факторів навколишнього середовища на метилювання ДНК

Успадкування епігенетичних змін через гермінальну (зародкову) лінію при трансгенераційному успадкуванні – це процес, у якому епігенетичні зміни передаються від батьків до нащадків

через статеві клітини (сперматозоїди або яйцеклітини) (табл. 4.2). Ці зміни можуть впливати на фенотип потомства без змін у послідовності ДНК.

Таблиця 4.2

Механізми епігенетичних змін у гермінальній лінії

Механізм	Процес	Роль	Передача
Метилування ДНК	Метильні групи (-CH ₃) додаються до цитозинових залишків у ДНК, зазвичай в контексті CpG ділянок	Метилування ДНК може змінювати активність генів, часто пригнічуючи їх експресію	Метильні групи можуть зберігатися в ДНК гермінальних клітин і передаватися наступному поколінню
Модифікація гістонів	Гістони можуть модифікуватися через ацетилювання, метилування, фосфорилування та інші хімічні зміни	Ці модифікації змінюють структуру хроматину, впливаючи на доступність ДНК до транскрипції	Модифіковані гістони можуть залишатися прикріпленими до ДНК у гермінальних клітинах і бути переданими потомству
МікроРНК (miRNA)	МікроРНК можуть зв'язуватися з мРНК, блокуючи їх трансляцію або сприяючи їх деградації	Регулюють експресію генів на посттранскрипційному рівні	МікроРНК можуть бути інкапсульовані в екзосоми і передаватися через гермінальну лінію

Наступні фактори можуть впливати на епігенетичні зміни в гермінальній лінії.

- Фактори навколишнього середовища:
 - Вплив.* Вплив токсинів, дієти, стресу та інших факторів може викликати епігенетичні зміни в гермінальних клітинах.
 - Приклад.* Вплив токсичних речовин може викликати метилування ДНК у сперматозоїдах, що призводить до змін у нащадків.
- Гормональні зміни:
 - Вплив.* Гормональні зрушення можуть впливати на епігенетичну

регуляцію в гермінальних клітинах.

- Приклад.* Підвищений рівень кортизолу під час стресу може змінювати експресію генів через епігенетичні механізми.

Загальні наслідки успадкування епігенетичних змін через гермінальну (зародкову) лінію для потомства:

- Вплив на розвиток.* Епігенетичні зміни, успадковані від батьків, можуть впливати на розвиток ембріона та плоду, визначаючи стан здоров'я та схильність до захворювань у майбутньому.

- *Психічне здоров'я.* Епігенетичні зміни можуть впливати на психічне здоров'я потомства, підвищуючи ризик розвитку розладів, таких як депресія, тривожність, шизофренія.
- *Схильність до метаболічних розладів.* Зміни в епігенетичних маркерах можуть впливати на метаболізм, збільшуючи ризик розвитку ожиріння, цукрового діабету та інших метаболічних розладів.
- *Адаптивні переваги.* Деякі епігенетичні зміни можуть надавати адаптивні переваги, дозволяючи потомству краще адаптуватися до умов навколишнього середовища, на які зазнали впливу батьки.

Дослідження трансгенераційного успадкування епігенетичних змін є критично важливим для розуміння механізмів спадкових захворювань, розробки нових методів профілактики і лікування, а також для оцінки довгострокових впливів факторів навколишнього середовища на здоров'я наступних поколінь.

Це розширює наші знання про те, як не тільки генетичний, але й епігенетичний матеріал може впливати на спадковість і здоров'я нащадків.

4.4 Епігенетичні механізми старіння

Старіння – це складний біологічний процес, який включає поступове накопичення змін на молекулярному, клітинному та організмовому рівнях, що призводять до зниження фізіологічних функцій і збільшення ризику захворювань. Зокрема, старіння супроводжується змінами в епігеномі – сукупності епігенетичних міток, які регулюють експресію генів без зміни самої ДНК (рис. 4.27). Дослідження показують, що епігенетичні зміни, такі як метилювання ДНК, модифікації гістонів та зміни в експресії мікроРНК, мо-

жуть відігравати ключову роль у процесах старіння. Вивчення цих механізмів допомагає краще зрозуміти природу старіння і розробити стратегії для продовження здорового життя.

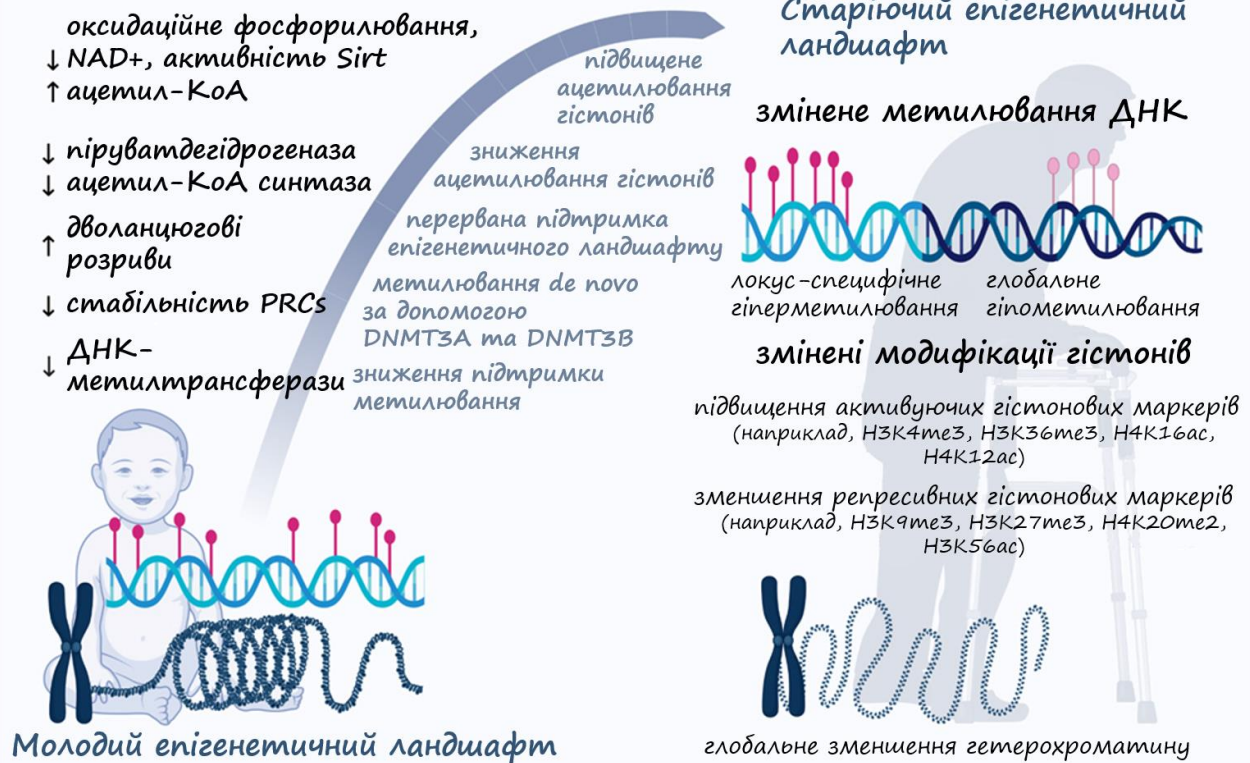
Визначення старіння з епігенетичної точки зору

1. Метилювання ДНК

Метилювання ДНК є одним з найвідоміших епігенетичних механізмів, що включає приєднання метильної групи ($-CH_3$) до цитозину в контексті CpG ділянок. Цей процес може впливати на експресію генів шляхом блокування доступу транскрипційних факторів до ДНК або через залучення білків, що зв'язують метильовану ДНК і змінюють структуру хроматину.

- *Гіпометилювання CpG-последовностей.* Дослідження показують, що старіння супроводжується загальним зниженням рівня метилювання ДНК (гіпометилюванням) в геномі. Ці зміни є відтворюваними у незалежних вибірках і часто асоціюються з підвищеним ризиком розвитку захворювань, таких як рак, серцево-судинні захворювання та нейродегенеративні розлади. Гіпометилювання може призводити до підвищеної експресії онкогенів і втрати функції генів-супресорів пухлин, що сприяє клітинному старінню і канцерогенезу.
- *Гіперметилювання генів-супресорів пухлин.* Поряд з гіпометилюванням, в процесі старіння відбувається гіперметилювання промоторних ділянок деяких генів, що призводить до їхньої інактивації. Це особливо стосується генів-супресорів пухлин, які відіграють важливу роль у контролі клітинного циклу та апоптозу. Гіперметилювання цих генів може сприяти неконтрольованому росту клітин і розвитку злоякісних новоутворень.

Вікові епігенетичні зміни



140

Рис. 4.27 Вікові епігенетичні зміни та їх потенційні механізми

Старіння спричиняє ряд метаболічних і функціональних змін, які ведуть до модифікації активності епігенетичних ферментів, зрештою формуючи змінений епігенетичний ландшафт у старих організмів. Проте неможливо скласти загальну схему епігенетичного старіння, оскільки окремі зміни можуть бути специфічними для виду, статі, тканин та типів клітин. Крім того, складна взаємодія різноманітних регуляторних механізмів ще недостатньо вивчена і, ймовірно, змінюється на різних етапах життя.

Сиртуїни – універсальні регулятори клітинних функцій: гени регуляторів мовчазної інформації (SIR) кодують висококонсервативне сімейство білків – сиртуїни. Сиртуїни є NAD⁺-залежними деацетилазами білків із великим спектром фізіологічних функцій при регуляції тривалості життя, запалення, енергетичного метаболізму, онкогенезу. Вони є частиною складної системи біологічної відповіді, що впливає різні регуляторні молекули і процеси.

PRCs (*Polycomb Repressive Complexes*) – полікомб супресивні комплекси.

2. Модифікації гістонів

Модифікації гістонів, такі як ацетилювання, метилування, фосфорилування, убіквітінування та сумоїлювання, можуть впливати на структуру хроматину та доступність ДНК для транскрипції.

- *Ацетилювання гістонів.* Ацетилювання гістонів, яке зазвичай асоцію-

ється з активацією генів, зменшується з віком. Це призводить до ущільнення хроматину і зниження експресії генів, що можуть бути важливими для клітинного виживання і регенерації.

- *Метилування гістонів.* Зміни у метилуванні гістонів також впливають на старіння. Наприклад, метилу-

вання гістону H3 на 27 лізині (H3K27me3) пов'язане з репресією генів і часто збільшується з віком. Це може сприяти пригніченню експресії генів, необхідних для підтримки клітинного гомеостазу та репарації ДНК.

3. МікроРНК

МікроРНК (miRNA) – це короткі некодуючі РНК, які регулюють експресію генів на посттранскрипційному рівні через зв'язування з мРНК і блокування їх трансляції або сприяння їх деградації. Зміни в експресії мікроРНК можуть мати значний вплив на клітинні функції та процеси старіння.

- *Вікові зміни в експресії мікроРНК.* З віком відбуваються значні зміни в профілі експресії мікроРНК. Деякі мікроРНК, що регулюють апоптоз, запалення та метаболізм, можуть змінювати свою активність, що впливає на клітинну функцію та життєздатність. Наприклад, підвищення експресії pro-apoptotic miRNA може сприяти підвищеній клітинній смертності у старіючих тканинах.
- *Роль мікроРНК у вікових захворюваннях.* МікроРНК також відіграють роль у розвитку вікових захворювань, таких як нейродегенеративні розлади та серцево-судинні захворювання. Зміни в експресії специфічних мікроРНК можуть сприяти патологічним процесам, що ведуть до цих захворювань, через вплив на гени, що регулюють запалення, апоптоз і клітинний метаболізм.

Епігенетичні зміни, що супроводжують старіння, є важливими маркерами та регуляторами цього процесу. Метилування ДНК, модифікації гістонів та зміни в експресії мікроРНК відіграють ключову роль у регуляції генів, пов'язаних з клітинним виживанням, репарацією ДНК, запаленням і метаболізмом. Розуміння цих меха-

нізмів відкриває нові перспективи для розробки стратегій для уповільнення старіння та профілактики вікових захворювань, що може значно покращити якість життя у похилому віці.

Епігенетичний годинник

Епігенетичний годинник є концептуальною моделлю, яка використовує епігенетичні зміни, зокрема метилування ДНК, для оцінки біологічного віку організму. Цей метод базується на аналізі певних CpG ділянок у геномі, метилування яких виявляє високу кореляцію з хронологічним віком. Поняття епігенетичного годинника набуло значної популярності завдяки роботам дослідника Стівена Хорвата, який вперше представив цей підхід у 2013 році.

- *Метилування ДНК.* Основний механізм епігенетичного годинника полягає у метилуванні ДНК – процесі, при якому метильні групи (-CH₃) приєднуються до цитозинових залишків у ДНК, зазвичай в контексті CpG ділянок. Цей процес є динамічним і може змінюватися під впливом різноманітних факторів, включаючи вік, харчування, стрес та захворювання. Метилування ДНК відіграє ключову роль у регуляції генетичної активності, впливаючи на експресію генів без зміни їхньої послідовності.
- *Профілювання метилування для оцінки віку.* Для створення епігенетичного годинника дослідники обирають специфічні CpG ділянки, метилування яких найкраще корелює з хронологічним віком. Аналіз цих ділянок дозволяє визначити біологічний вік організму, який може відрізнятися від хронологічного. Цей підхід забезпечує нові можливості для оцінки старіння та передбачення вікових захворювань.
- *Біологічний вік і здоров'я.* Біологічний вік, визначений за допомогою

епігенетичного годинника, може слугувати індикатором загального стану здоров'я та ризику розвитку вікових захворювань (рис 4.28). Наприклад, особи з прискореним біологічним старінням мають вищий ризик виникнення серцево-судинних захворювань, діабету, раку та нейродегенеративних розладів. Дослідження показують, що біологічний вік може бути модифікований за допомогою зміни способу життя, таких як дієта, фізична активність та управління стресом.

- Використання епігенетичного годинника в наукових дослідженнях. Епігенетичний годинник широко використовується у наукових дослідженнях для вивчення процесів ста-

ріння та впливу різних факторів на біологічний вік. Це включає дослідження впливу навколишнього середовища, генетичних факторів та способу життя на метилювання ДНК та його зв'язок з віковими захворюваннями. Крім того, епігенетичний годинник застосовується для оцінки ефективності антивікових інтервенцій та терапевтичних підходів.

- *Перспективи і виклики.* Незважаючи на значний прогрес, концепція епігенетичного годинника ще має ряд викликів. Одним із основних є необхідність стандартизації методів і підходів до аналізу метилювання ДНК, що забезпечить точність та відтворюваність результатів. Також важливо продовжувати дослідження

142

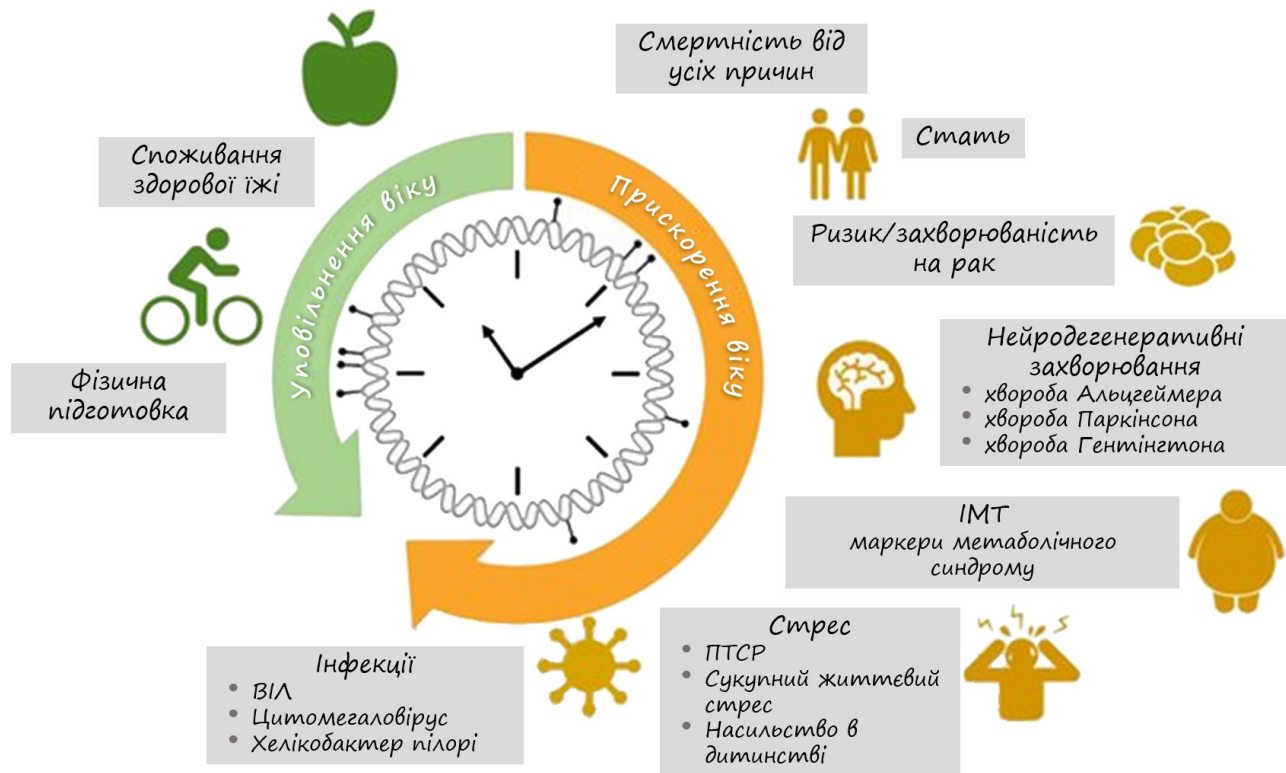


Рис. 4.28 Епігенетичний годинник як предиктор (прогностичний параметр) біологічного віку

Показано, що фактори ризику захворювання та спосіб життя пов'язані з прискоренням або уповільненням епігенетичного віку
ПТСЗ – посттравматичний стресовий розлад

для розуміння механізмів, які лежать в основі вікових змін епігенетичних міток та їхнього впливу на здоров'я.

Епігенетичний годинник представляє собою потужний інструмент для вивчення процесу старіння та прогнозування вікових захворювань. Він відкриває нові можливості для персоналізованої медицини, дозволяючи більш точно оцінити біологічний вік та розробити індивідуальні стратегії збереження здоров'я. Подальші дослідження у цій галузі сприятимуть глибшому розумінню епігенетичних механізмів старіння та розвитку нових підходів до його уповільнення.

Вплив зовнішніх факторів на епігенетичні механізми старіння

Епігенетика старіння є складною взаємодією генетичних та екологічних факторів, що модифікують епігенетичні мітки, такі як метилювання ДНК, модифікація гістонів і некодуючі РНК. Зовнішні фактори, зокрема дієта, фізична активність, стрес, забруднення та вплив токсичних речовин, можуть значно впливати на ці епігенетичні зміни, тим самим прискорюючи або сповільнюючи процес старіння. Розглянемо детально основні механізми впливу цих факторів.

- *Метилювання ДНК* є одним з ключових епігенетичних механізмів регуляції генної експресії. Зовнішні фактори, такі як дієта, впливають на доступність метильних груп, необхідних для цього процесу.
- *Дієта*: дієтичні компоненти, особливо ті, що багаті на метильні донори, такі як фолієва кислота, вітаміни B6 і B12, можуть впливати на метилювання ДНК. Дефіцит цих речовин може призвести до гіпометилювання ДНК, що асоціюється з підвищеною схильністю до вікових захворювань,

включаючи рак та нейродегенеративні розлади.

- *Токсичні речовини та забруднення*: вплив важких металів (наприклад, кадмію, свинцю), пестицидів та інших забруднювачів може призводити до змін метилювання ДНК, що порушує нормальну регуляцію генів та сприяє процесу старіння.
- *Модифікації гістонів*. Гістони можуть зазнавати різних посттрансляційних модифікацій, таких як ацетилювання, метилювання, фосфорилювання, що впливають на структуру хроматину та доступність ДНК для транскрипції.
- *Фізична активність*: регулярні фізичні вправи асоціюються зі змінами в ацетилюванні гістонів, що сприяє збереженню молодості на молекулярному рівні. Фізична активність може збільшити експресію генів, пов'язаних з антиоксидантними та протизапальними шляхами.
- *Стрес*: хронічний стрес може змінювати рівні ацетилювання та метилювання гістонів, що впливає на експресію генів, пов'язаних зі стресовою відповіддю та нейропластичністю. Це може сприяти старінню мозку та збільшенню ризику психічних розладів.
- *Некодуючі РНК*. Некодуючі РНК (нкРНК), зокрема мікроРНК (miRNA) та довгі некодуючі РНК (lncRNA), відіграють важливу роль у посттранскрипційній регуляції генів.
- *Дієта та спосіб життя*: режим харчування та рівень фізичної активності можуть впливати на експресію некодуючих РНК. Наприклад, деякі фітонутрієнти (рослинні поживні речовини), виявлені в овочах та фруктах, можуть модулювати експресію мікро-

РНК, що контролюють клітинний цикл та апоптоз.

- *Забруднення повітря*: вплив забруднення повітря, особливо частинок PM2.5, може змінювати профіль експресії мікроРНК, що пов'язано зі зростанням ризику серцево-судинних та респіраторних захворювань у старіючих людей*.

* PM2.5 – це дрібні частинки в повітрі, діаметр яких становить 2.5 мікрометра або менше. Вони настільки малі, що можуть проникати глибоко в легені та навіть потрапляти в кровотік, що робить їх особливо небезпечними для здоров'я.

Епігенетичні механізми старіння значною мірою залежать від зовнішніх факторів, які можуть впливати на метилювання ДНК, модифікації гістонів та експресію некодуючих РНК. Розуміння цих взаємодій може допомогти розробити стратегії для попередження вікових захворювань та покращення якості життя в старості.

Навколишнє середовище відіграє ключову роль у регуляції епігеному впродовж усього життя. Епігенетичні механізми, такі як метилювання ДНК, модифікації гістонів, ремоделювання хроматину та дія некодуючих РНК, можуть бути змінені впливом зовнішніх факторів, що призводить до тривалих змін в експресії генів. Ці зміни можуть мати значний вплив на здоров'я, розвиток і старіння організму.

Розуміння цих взаємодій може допомогти у розробці нових підходів до профілактики та лікування захворювань, а також у покращенні загального здоров'я протягом життя.

Стратегії уповільнення епігенетичних змін, пов'язаних зі старінням

Епігенетичні зміни, які супроводжують процес старіння, можна сповільнити або навіть зворотно модулювати за допомогою різноманітних стратегій. Ці стратегії включають модифікацію дієти, фізичну активність, застосування фармакологічних агентів, уникнення шкідливих факторів довкілля та психосоціальну підтримку. Нижче наведено детальний огляд основних стратегій.

• *Дієта та харчові добавки*

1. Донори метильних груп.

✓ *Фолієва кислота, вітаміни B12 і B6*: ці поживні речовини забезпечують метильні групи для метилювання ДНК, підтримуючи нормальні епігенетичні профілі.

✓ *Бетаїн і холін* також постачають метильні групи і можуть підтримувати здоров'я геному.

2. Антиоксиданти.

✓ *Вітаміни С і Е* захищають від оксидативного стресу, який може призводити до епігенетичних змін.

✓ *Поліфеноли (ресвератрол, куркумін)* мають антиоксидантні властивості і можуть модулювати ацетилювання гістонів, знижуючи запалення і покращуючи метаболізм.

3. Природні продукти.

✓ *Флавоноїди (кверцетин, катехіни)*. Знайдені в чаї, винограді, яблуках, мають протизапальні та антиоксидантні властивості.

✓ *Омега-3 жирні кислоти* зменшують запалення і можуть впливати на метилювання ДНК та модифікацію гістонів.

• *Фізична активність*

1. Аеробні вправи.

✓ Сприяють зниженню рівня запалення і стресових гормонів, що може

позитивно впливати на метилювання ДНК і модифікацію гістонів.

- ✓ Підтримують загальний метаболізм, що зменшує ризик вікових захворювань.

2. Силові тренування.

- ✓ Підтримують м'язову масу і силу, зменшуючи запальні процеси і оксидативний стрес.
- ✓ Можуть сприяти підтриманню здорового профілю метилювання ДНК.

• **Фармакологічні агенти**

1. Інгібітори гістондеацетилаз (HDAC):

- ✓ Використовуються для підвищення ацетилювання гістонів, що сприяє активації протизапальних генів (наприклад, вальпроєва кислота, трихостатин А).

2. Інгібітори ДНК-метилтрансфераз (DNMT):

- ✓ Можуть використовуватися для запобігання гіперметилюванню ДНК (наприклад, 5-аза-2'-дезоксцитидин (Децитабін-Мілі, Деци спал 50, Децисан)).

• **Уникнення шкідливих факторів довкілля**

1. Забруднення повітря:

- ✓ Мінімізація впливу РМ2.5 та інших забруднювачів повітря шляхом використання очищувачів повітря, уникнення забруднених районів.

2. Токсичні речовини:

- ✓ Уникнення впливу пестицидів, важких металів, токсичних хімікатів шляхом вибору екологічно чистих продуктів і матеріалів.

• **Психосоціальна підтримка**

1. Зниження стресу:

- ✓ Використання методів релаксації, таких як медитація, йога, Тай Чі, що можуть позитивно впливати на епігенетичні механізми, зокрема на регуляцію стресових генів.

2. Соціальна підтримка:

- ✓ Підтримка тісних соціальних зв'язків та активне соціальне життя асоціюються з поліпшенням епігенетичного здоров'я.

Уповільнення епігенетичних змін, пов'язаних зі старінням, можливо завдяки комплексному підходу, який включає здоровий спосіб життя, раціональне харчування, фізичну активність, фармакологічні втручання та соціальну підтримку. Ці стратегії можуть допомогти зберегти епігенетичний профіль і підтримувати здоров'я протягом життя.

Перспективні підходи до модифікації епігенетичних міток для продовження здорового життя

Епігенетичні мітки, такі як метилювання ДНК, модифікації гістонів та мікроРНК, відіграють ключову роль у регуляції генетичної експресії та можуть суттєво впливати на процеси старіння та розвиток вікових захворювань. Модифікація цих міток має потенціал для продовження здорового життя та профілактики вікових патологій. Нижче розглянуті основні перспективні підходи до модифікації епігенетичних міток.

• **Метилювання ДНК**

- ✓ Інгібітори ДНК-метилтрансфераз

Одним із підходів є використання інгібіторів ДНК-метилтрансфераз (ДНК-МТ), таких як 5-аза-2'-дезоксцитидин та його аналоги. Ці препарати можуть знижувати рівень метилювання ДНК, що сприяє реактивації пригнічених генів, пов'язаних із процесами клітинного оновлення та репарації ДНК.

- ✓ Донори метильних груп

Донори метильних груп, такі як фолат та метіонін, можуть підтримувати оптимальний рівень метилювання ДНК, що є важливим для нормального функціонування генів, відповідальних за метаболічні процеси та захист від оксидативного стресу.

• **Модифікації гістонів**

- ✓ Інгібітори гістондеацетилаз (HDAC)

Інгібітори гістондеацетилаз, такі як вальпроєва кислота та суберойланілідна гідроксамова кислота (також відома як

SAHA або воринонат – інгібітор гістондеацетилаз (HDAC). Використовується для лікування деяких видів раку та вивчається в контексті епігенетичних змін), можуть сприяти ацетилюванню гістонів, що робить ДНК більш доступною для транскрипційних факторів і сприяє активації генів, пов'язаних з репарацією ДНК та регуляцією клітинного циклу.

✓ Малі молекули, що модифікують метилювання гістонів

Речовини, що змінюють статус, можуть бути корисними для підтримки нормальної експресії генів. Наприклад, інгібітори EZH2, які знижують рівень триметилювання лізину 27 на гістоні H3 (H3K27me3), можуть реактивувати супресори пухлин та інші гени, важливі для клітинного оновлення.

• Роль мікроРНК

✓ Антагоністи мікроРНК

Антагоністи мікроРНК (антагоміри) можуть бути використані для інгібування специфічних мікроРНК, які пригнічують експресію генів, важливих для регенерації тканин і захисту від стресу. Наприклад, антагоміри, націлені на miR-34a, можуть зменшити рівень старіння клітин та покращити функціонування стовбурових клітин.

✓ Агоміри мікроРНК

Агоміри (*agomirs*) – це синтетичні молекули мікроРНК, які використовуються для імітації або посилення функції ендогенних мікроРНК. Вони створені для стабільного зв'язування з цільовими мРНК і модулювання їхньої експресії. Агоміри застосовуються в дослідженнях для вивчення функції конкретних мікроРНК та мають потенційне терапевтичне значення, зокрема у лікуванні різних захворювань шляхом регуляції експресії генів.

Агоміри мікроРНК, які підвищують рівень специфічних мікроРНК, можуть стимулювати експресію генів, що сприяють регенерації тканин та захисту від

пошкоджень. Наприклад, агоміри для miR-21 можуть сприяти процесам репарації ДНК та зменшити запалення.

• Вплив дієти та фізичної активності

✓ Дієтичні інтервенції

Раціон, багатий на антиоксиданти, фолати та інші нутрієнти (поживні речовини, які містяться в харчових продуктах), може позитивно впливати на епігенетичний профіль. Вживання продуктів з високим вмістом поліфенолів, таких як ягоди, зелений чай та куркума, може сприяти нормалізації епігенетичних міток і захисту від вікових змін.

✓ Фізична активність

Регулярна фізична активність також може впливати на епігенетичні мітки, зокрема, на метилювання ДНК та модифікацію гістонів, сприяючи зменшенню запальних процесів та покращенню метаболічного профілю.

Модифікація епігенетичних міток представляє перспективний підхід для продовження здорового життя та профілактики вікових захворювань. Подальші дослідження та клінічні випробування цих стратегій можуть відкрити нові можливості для медичної інтервенції та покращення якості життя в старості.

Можливості епігенетичної терапії для боротьби зі старінням та віковими захворюваннями

Епігенетична терапія є перспективним підходом для боротьби зі старінням і віковими захворюваннями. Вона базується на модифікації епігенетичних міток, які регулюють експресію генів без зміни послідовності ДНК. Оскільки епігенетичні зміни є зворотними, вони представляють потенційну мішень для терапевтичного втручання. Ось деякі з основних стра-

тегій і перспективних напрямків у цій галузі:

1. Інгібітори ДНК-метилтрансфераз (DNMT)
 - ✓ *Механізм дії:* ці інгібітори блокують ферменти, відповідальні за приєднання метильних груп до ДНК, що може призвести до реактивації пригнічених генів. Наприклад, азацитидин і децитабін використовуються в лікуванні певних типів раку і мають потенціал для використання у терапії вікових захворювань.
2. Інгібітори гістондеацетилаз (HDAC)
 - ✓ *Механізм дії:* HDAC інгібітори збільшують ацетилювання гістонів, що робить ДНК більш доступною для транскрипції, таким чином реактивуючи гени, які були епігенетично пригнічені. Наприклад, суберойланілідна гідроксамова кислота (SAHA) та трихостатин А (TSA) демонструють потенціал у відновленні функцій, втрачених через старіння.
3. Аналоги мікроРНК (агоміри)
 - ✓ *Механізм дії:* агоміри імітують функцію ендегенних мікроРНК, допомагаючи відновити нормальну регуляцію генів, порушену в процесі старіння. Наприклад, мікроРНК-34а агоміри використовуються для зменшення старіння клітин і захисту від вікових захворювань, таких як серцево-судинні хвороби.
4. Терапія малими інтерферуючими РНК (siRNA)
 - ✓ *Механізм дії:* siRNA можуть специфічно націлюватися на мРНК, що кодують білки, залучені до патологічних процесів, пов'язаних зі старінням, знижуючи їх експресію. Наприклад, siRNA, що націлюються на білки запалення, використовуються для зменшення хронічного запалення, пов'язаного зі старінням.
5. Регенеративна медицина та омолодження стовбурових клітин
 - ✓ *Механізм дії:* епігенетична модифікація стовбурових клітин може омо-

лодити їх функцію і підвищити регенеративний потенціал. Наприклад, перепрограмування стовбурових клітин з використанням факторів Яманака і епігенетичних модифікаторів для відновлення молодих характеристик клітин.

6. Метаболічні інтервенції
 - ✓ *Механізм дії:* регулювання метаболічних шляхів, таких як шляхи NAD^+ і SIRT1, може змінити епігенетичний ландшафт і продовжити здоровий період життя. Наприклад, нікотинамід рибозид (NR) і ресвератрол збільшують рівні NAD^+ і активують сиртуїни, що сприяє здоровому старінню.
7. Вплив навколишнього середовища та спосіб життя
 - ✓ *Механізм дії:* регулярні фізичні вправи, здорове харчування, уникання стресу і шкідливих звичок можуть сприяти позитивним епігенетичним змінам. Наприклад, дослідження показують, що дієта, багата антиоксидантами, і регулярна фізична активність можуть змінювати епігенетичні мітки, зменшуючи ризик вікових захворювань.

Епігенетична терапія має великий потенціал для боротьби зі старінням та віковими захворюваннями. Проте для широкого впровадження цих стратегій необхідні додаткові дослідження, щоб краще зрозуміти механізми дії і довгострокові ефекти епігенетичних інтервенцій.

4.4. Епігенетичні механізми, що забезпечують вплив елементів способу життя і середовища на здоров'я

Вплив епігенетичних механізмів на стан здоров'я в останні десятиліття став предметом інтенсивного дослідження в галузі науки про здоров'я. Епігенетика вивчає зміни в експресії генів, що не змінюють самої послідовності ДНК, але можуть бути успадковані і піддаватися впливу зовнішніх чинників, таких як стиль життя і оточуюче середовище. Ці механізми відіграють ключову роль у регулюванні функцій генів і можуть мати величезний вплив на здоров'я людини.

Можливо, найбільш цікавими є дослідження, які розглядають взаємозв'язки між соціальними та поведінковими чинниками і епігенетичною регуляцією. Дослідження молекулярних процесів, що лежать в основі реакції на соціальні та екологічні чинники середовища, показали, що епігенетичні зміни пов'язані з раннім життєвим досвідом і стресом.

Наприклад, дослідження біологічних ефектів змінної роботи у працівників хімічного заводу показали значне збільшення метилювання промотора TNF- α у тих, хто працював позмінно, порівняно з тими, хто працював лише вдень.

Також виявлено зв'язок між стажем роботи та гіпометилюванням Alu та IFN- γ ; економічно знедолені особи та ті, хто заробляв на життя фізичним трудом, мали значно нижчий рівень глобального метилювання ДНК у лейкоцитах периферичної крові, що може свідчити про хронічне запалення тканин.

Ці дослідження підтверджують, що епігенетика може відігравати ключову роль у глибшому розумінні соціальних детермінант здоров'я, де події

раннього життя впливають на подальшу схильність до захворювань.

Вплив елементів способу життя на епігенетичні зміни і здоров'я

Дієта. Речовини, що надходять в організм з їжею і необхідні для його нормального функціонування, росту, розвитку і підтримки здоров'я носять назву нутрієнти. Вони поділяються на макроелементи (білки, жири, вуглеводи) та мікроелементи (вітаміни, мінерали). Вони можуть змінювати епігенетичні мітки, впливати на експресію генів і тим самим викликаючи зміни у стані на здоров'я і розвитку організму. Наведемо групи нутрієнтів, що впливають на епігеном:

1. Вітаміни

- *Фолієва кислота (вітамін B9)* важлива для метилювання ДНК. Дефіцит фолієвої кислоти може призвести до гіпометилювання ДНК, що підвищує ризик розвитку нейродегенеративних захворювань. Наприклад, підвищений рівень фолієвої кислоти у вагітних жінок сприяє правильному розвитку нервової системи плода, зменшуючи ризик дефектів нервової трубки.
- *Вітамін B12* взаємодіє з фолієвою кислотою у процесах метилюванні ДНК.
- *Вітамін D* через свій активний метаболіт 1,25-дигідроксिवітамін D (кальцитріол), відіграє важливу роль у регуляції генетичної активності через вплив на епігенетичні механізми, такі як ацетилювання гістонів (рис. 4.29).

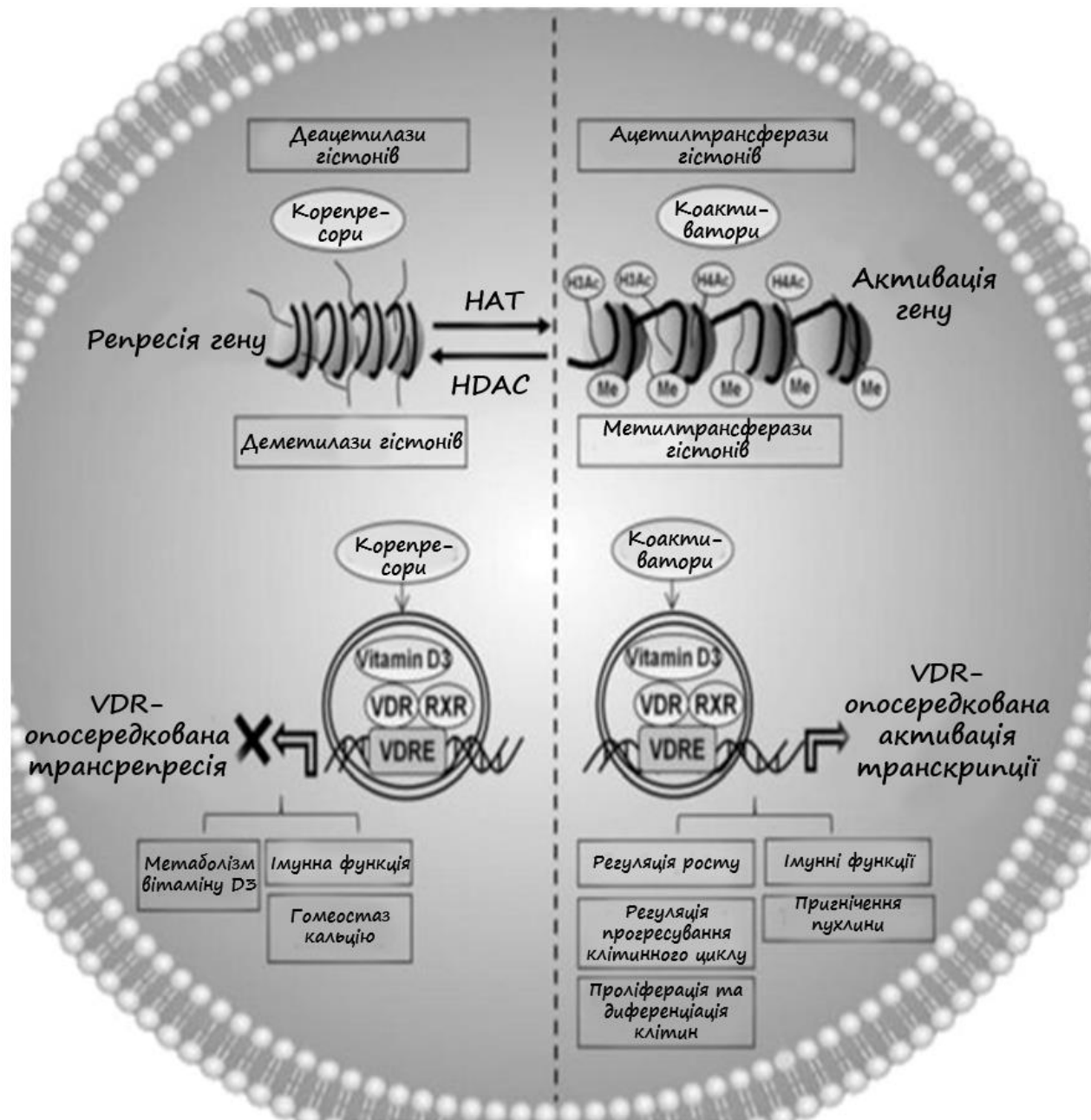


Рис. 4.29 Вітамін D і епігеном
VDR - рецептор вітаміну D

Наприклад:

- ✓ *Протиракові властивості.* Дослідження показали, що кальцитріол може збільшувати ацетилювання гістонів H3 і H4 у промоторних ділянках генів, які відповідають за пригнічення ракових клітин. Це збільшує доступність цих генів для транс-

крипційних факторів, сприяючи їх активації.

- ✓ *Імуномодуючі ефекти.* Вітамін D може збільшувати ацетилювання гістонів у генах, що кодують протизапальні цитокіни, такі як IL-10. Це сприяє зменшенню запальних процесів в організмі та посиленню імунної відповіді.

- ✓ *Регуляція метаболізму.* Кальцитріол підвищує ацетилювання гістонів у генах, що відповідають за метаболічні процеси, такі як PPAR γ (*Peroxisome proliferator-activated receptors* – рецептори, що активуються проліфераторами пероксисом), який відіграє важливу роль у регуляції жирового обміну та інсулінової чутливості.
- ✓ *Захист від остеопорозу.* Вітамін D сприяє ацетилюванню гістонів у генах, які контролюють метаболізм кісткової тканини, зокрема в генах остеокальцину та колагену типу I, що важливо для підтримки здоров'я кісток і запобігання остеопорозу.
- ✓ *Репродуктивне здоров'я.* Впливає на фертильність – вітамін D може збільшувати ацетилювання гістонів у генах, що регулюють репродуктивну функцію, сприяючи підвищенню фертильності та здоров'ю репродуктивної системи.

Таким чином, вітамін D через свій активний метаболіт кальцитріол відіграє важливу роль у регуляції ацетилювання гістонів, впливаючи на експресію генів, що мають значення для протиракової активності, імунної функції, метаболізму, здоров'я кісток та репродуктивного здоров'я. Ці ефекти підкреслюють важливість достатнього споживання вітаміну D для підтримки загального здоров'я та профілактики захворювань.

2. Мінерали

- Цинк є важливим мікроелементом, який відіграє значну роль у функціонуванні ДНК-метилтрансфераз (DNMTs) та регуляції генів. Ось декілька прикладів впливу цинку на ці процеси:
- ✓ *Функціонування ДНК-метилтрансфераз (DNMTs).* Вплив на активність DNMTs полягає в тому, що цинк є кофактором для багатьох ферментів, включаючи DNMTs. DNMTs використовують цинк для стабілізації

своїєї структури та забезпечення правильного функціонування. Дефіцит цинку може призвести до зниження активності DNMTs, що, у свою чергу, впливає на рівень метилювання ДНК. Цинк підтримує структурну цілісність DNMTs, що є критичним для їхньої здатності здійснювати метилювання ДНК. Відсутність цинку може призвести до конформаційних змін у DNMTs, що порушує їхню функцію.

- ✓ *Регуляція активності генів.* Цинк впливає на метилювання промоторних ділянок генів, що може змінювати експресію генів. Наприклад, адекватні рівні цинку можуть сприяти нормальному метилюванню промоторів генів, пов'язаних з контролем клітинного циклу та апоптозом, запобігаючи надмірній проліферації клітин, що може сприяти розвитку раку.
- ✓ *Епігенетична регуляція.* Цинк впливає на епігенетичні механізми, такі як ацетилювання та деацетилювання гістонів, які, в свою чергу, впливають на доступність ДНК для транскрипційних факторів та регулюють експресію генів. Цинк-залежні гістондеацетилази (HDACs) є ключовими регуляторами хроматинової структури та транскрипційної активності.
- ✓ *Вплив на онкогени та гени-супресори пухлин* шляхом метилювання генів-супресорів пухлин: цинк може впливати на метилювання генів-супресорів пухлин, таких як p53. Правильне метилювання цих генів є важливим для запобігання неконтрольованій клітинній проліферації та розвитку ракових захворювань.
- ✓ *Регуляція онкогенів.* Цинк також може впливати на метилювання онкогенів, що регулюють ріст та поділ клітин. Адекватний рівень цинку допомагає підтримувати нормальну

експресію онкогенів, запобігаючи їхній надмірній активації.

Таким чином, цинк відіграє важливу роль у регуляції генів та епігенетичних механізмів через вплив на ДНК-метилтрансферази та інші ферменти, які залучені в метилювання та деметилювання ДНК.

3. Поліфеноли

- *Ресвератрол* – це природна сполука, що міститься в шкірці винограду, червоному вині, деяких ягодах та арахісі. Він відомий своїми антиоксидантними, протизапальними і потенційними антиканцерогенними властивостями, а також здатністю позитивно впливати на серцево-судинну систему та тривалість життя. Ресвератрол, як поліфенол, впливає на

епігенетичні механізми шляхом модифікації активності ферментів, що регулюють ацетилювання і метилювання генетичного матеріалу (рис. 4.30). Наприклад:

- ✓ *Інгібування гістондеацетилаз (HDACs)*. Ресвератрол може знижувати активність HDACs – ферментів, що видаляють ацетильні групи з гістонів. Це призводить до гіперацетилювання гістонів, яке сприяє відкриттю хроматину і підвищенню експресії генів, пов'язаних з антиоксидантним захистом і протизапальними реакціями. Ресвератрол був показаний як ефективний інгібітор класу I HDACs у клітинних лініях раку товстої кишки, що призвело до пригнічення клітинної проліферації і сприяло апоптозу.

151

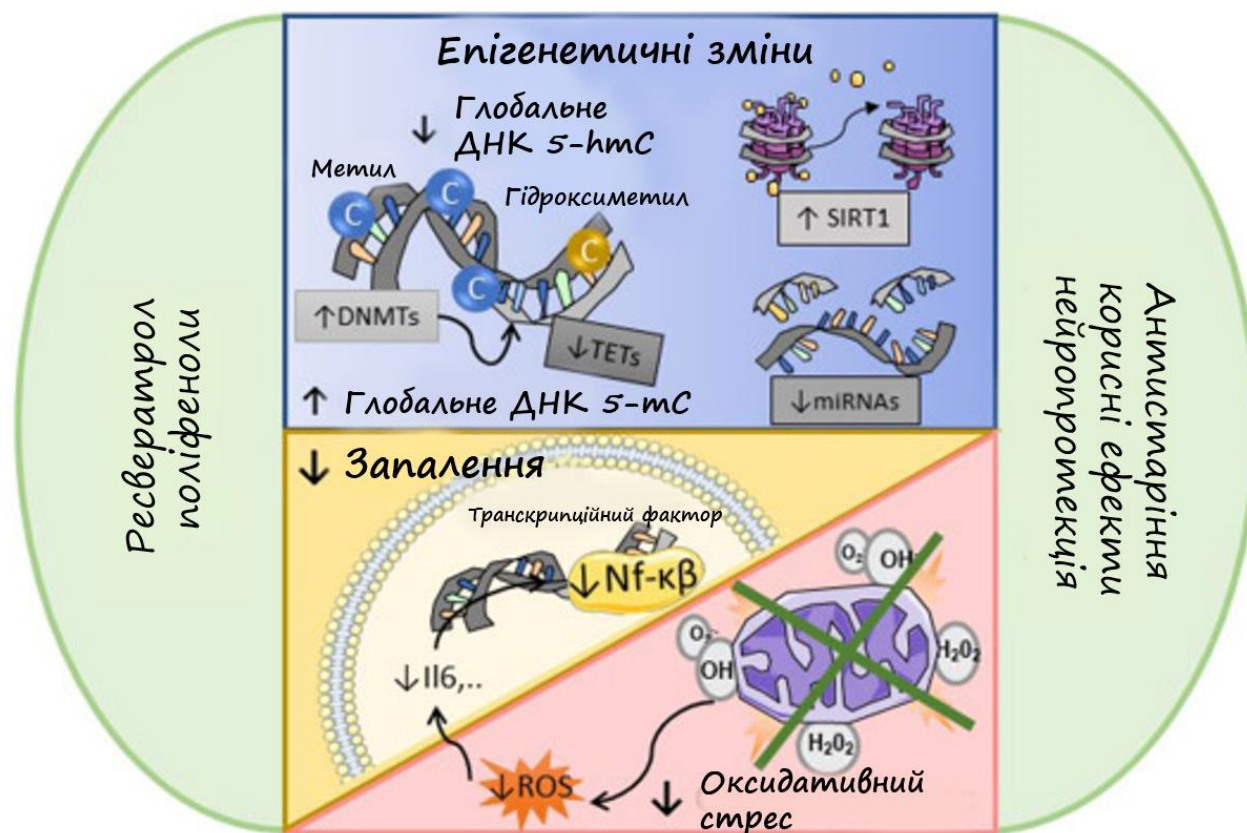


Рис. 4.30 Ресвератрол, як поліфенол, впливає на епігенетичні механізми шляхом модифікації активності ферментів, що регулюють ацетилювання і метилювання генетичного матеріалу

- **Вплив на метилювання ДНК.** Ресвератрол може модулювати активність ДНК-метилтрансфераз (DNMTs), ферментів, що додають метильні групи до ДНК. Це може впливати на метилювання промоторних областей генів і змінювати їх експресію. Дослідження показали, що ресвератрол здатний знижувати метилювання ДНК в генах, що пригнічують пухлини, що сприяє їх реактивації і може запобігати розвитку та прогресуванню раку. Ці механізми підкреслюють потенціал ресвератролу як епігенетичного модифікатора, що може мати терапевтичне значення для різних захворювань, включаючи рак, нейродегенеративні та серцево-судинні хвороби.
- **Куркумін** – активний компонент куркуми, рослини з родини імбирних,

широко використовується в традиційній медицині і відомий своїми протизапальними та антиоксидантними властивостями. Куркумін здатен впливати на різні епігенетичні механізми, що робить його перспективним для профілактики та лікування різних захворювань (рис. 4.31).

- ✓ **Вплив куркуміну на метилювання ДНК** шляхом інгібування DNMTs (ДНК-метилтрансфераз). Куркумін може знижувати активність DNMTs, що призводить до гіпометилювання промоторних ділянок генів, які були гіперметилювані і пригнічені при захворюваннях, таких як рак. Наприклад, дослідження показали, що куркумін може зменшувати метилювання промоторної ділянки гена супресора пухлин RASSF1A, що сприяє його реактивації і пригніченню росту ракових клітин.

152

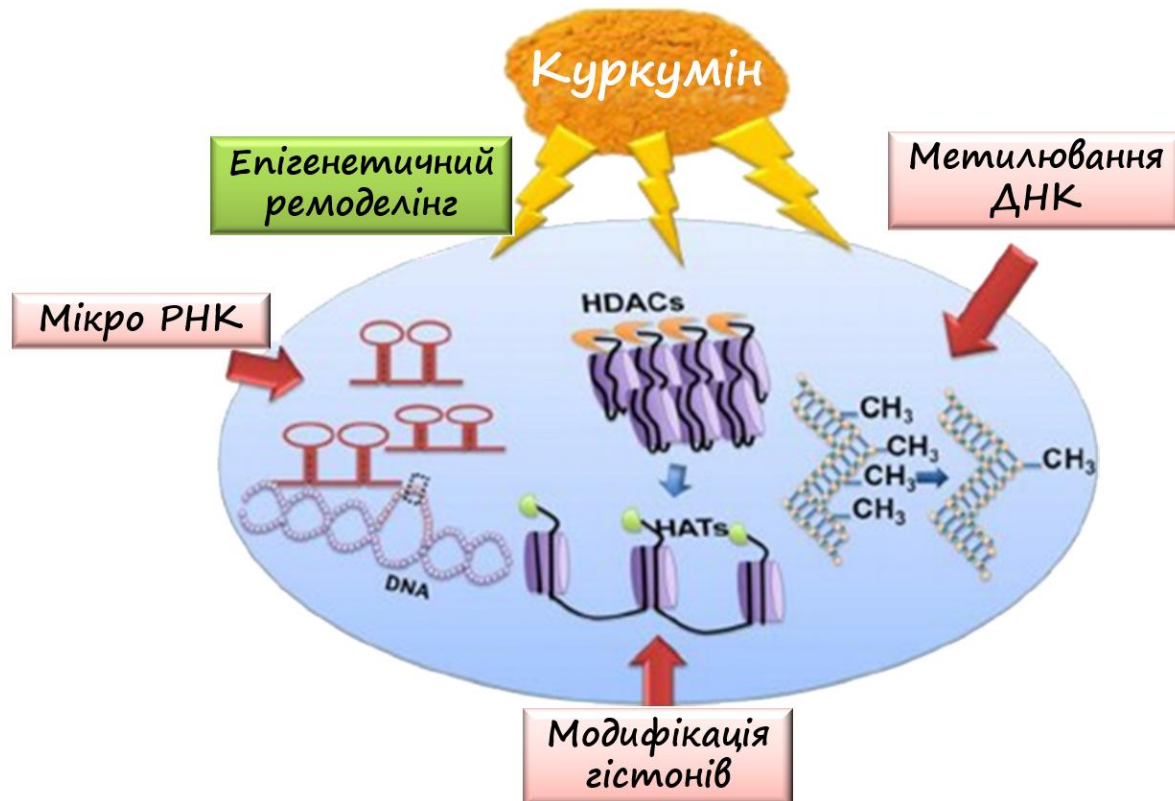


Рис. 4.31 Епігенетичні механізми, опосередковані куркуміном

✓ *Вплив куркуміну на модифікації гістонів* шляхом їх ацетилювання. Куркумін може збільшувати ацетилювання гістонів через інгібування гістондеацетилаз (HDACs), що сприяє відкриттю хроматину і підвищенню експресії генів-супресорів пухлин. Наприклад, куркумін здатен підвищувати ацетилювання H3 і H4 гістонів у промоторних ділянках генів p21 та p53, що призводить до зупинки клітинного циклу та апоптозу ракових клітин.

✓ *Вплив куркуміну на регуляцію експресії мікроРНК (miRNA)*. Куркумін може змінювати експресію різних мікроРНК, що впливають на розвиток і прогресію захворювань. Наприклад, куркумін знижує експресію онкогенної мікроРНК miR-21, що призводить до підвищення експресії генів-супресорів пухлин, таких як PTEN, і пригнічення росту ракових клітин.

✓ *Приклади застосування куркуміну: Онкологічні захворювання:*

✓ *Рак товстої кишки*. Куркумін показав здатність знижувати метилювання промоторних ділянок генів-супресорів пухлин і підвищувати ацетилювання гістонів, що сприяє апоптозу ракових клітин.

✓ *Рак молочної залози*. Куркумін інгібує експресію онкогенної мікроРНК miR-21, що призводить до реактивації генів-супресорів пухлин.

Нейродегенеративні захворювання:

✓ *Хвороба Альцгеймера*. Куркумін здатен знижувати рівень ацетилхолінестерази, що підвищує рівень ацетилхоліну і покращує когнітивні функції. Крім того, він може змінювати експресію генів, пов'язаних з амілоїдним білком, що знижує утворення амілоїдних бляшок.

Серцево-судинні захворювання:

- *Атеросклероз*. Куркумін сприяє зниженню запалення та оксидативного стресу, змінюючи метилювання ДНК і експресію генів, пов'язаних з ліпідним обміном і запальними процесами.

Куркумін є потужним епігенетичним модифікатором, здатним впливати на метилювання ДНК, модифікації гістонів та експресію мікроРНК. Це робить його перспективним засобом для профілактики і лікування різних захворювань, зокрема онкологічних, нейродегенеративних та серцево-судинних. Дослідження у цій галузі продовжуються, що відкриває нові можливості для використання куркуміну в медичній практиці.

4. Омега-3 жирні кислоти впливають на метилювання ДНК і експресію мікроРНК (рис. 4.32).

- *Метилювання ДНК*. Омега-3 жирні кислоти, зокрема ейкозапентаєнова кислота (ЕРА) та докозагексаєнова кислота (ДНА), мають здатність впливати на метилювання ДНК. Дослідження показали, що Омега-3 жирні кислоти можуть знижувати рівень метилювання промоторних ділянок певних генів, що призводить до збільшення їх експресії. Наприклад, було виявлено, що ДНА знижує метилювання генів, пов'язаних з протизапальною відповіддю, що сприяє зменшенню запалення.

- *Експресія мікроРНК*. Омега-3 жирні кислоти також впливають на експресію мікроРНК, які регулюють гени на посттранскрипційному рівні. Наприклад, дослідження показали, що Омега-3 жирні кислоти можуть змінювати експресію мікроРНК, які регулюють запальні процеси та метаболічні шляхи. Зокрема, ЕРА і ДНА можуть знижувати експресію мікроРНК-21, яка має про-запальну

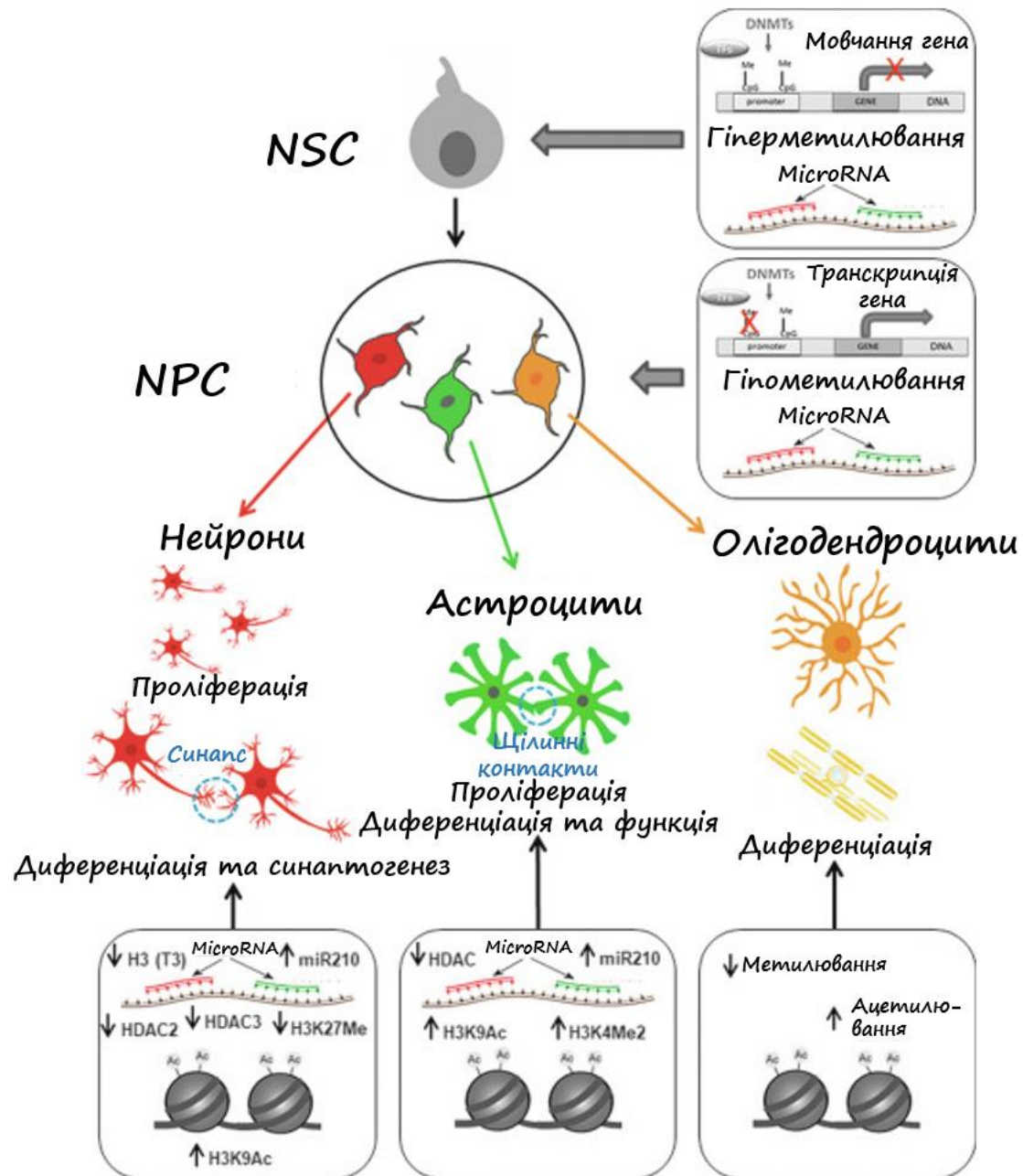


Рис. 4.32 Вплив Омега-3 жирних кислот на метилювання ДНК і експресію мікроРНК

NSC – нейтральні стовбурові клітини, NPC – нейтральні клітини-попередники

роль, і підвищувати експресію мікроРНК-146а, яка пригнічує запальні сигнали.

Приклади досліджень:

- ✓ **Протизапальні ефекти.** У дослідженні на людях було виявлено, що добавки з Омега-3 знижують метилювання ДНК в генах, що відпові-

дають за запалення, таких як TNF- α (фактор некрозу пухлини альфа) та IL-6 (інтерлейкін-6), тим самим зменшуючи запальну відповідь.

- ✓ **Метаболічні шляхи.** Інше дослідження показало, що Омега-3 жирні кислоти можуть змінювати метилювання генів, пов'язаних з обміном

речовин, таких як ген лептину, що регулює апетит і енергетичний баланс.

- ✓ *Вплив на мікроРНК.* Дослідження на мишах показали, що добавки з Омега-3 знижують рівень мікроРНК-21 і підвищують рівень мікроРНК-146а, що призводить до зменшення запалення в тканинах.

Омега-3 жирні кислоти мають значний вплив на епігенетичні механізми, такі як метилювання ДНК і експресія мікроРНК. Їх здатність змінювати ці процеси може сприяти зниженню запалення, поліпшенню метаболічних процесів та загальному покращенню здоров'я.

5. Флавоноїди

- ✓ *Кверцетин*, природний флавоноїд (рис. 4.33), що міститься в багатьох фруктах, овочах і напоях, має значний вплив на епігенетичні механізми, зокрема на метилювання ДНК і модифікації гістонів. Ось декілька прикладів його впливу:

- ✓ *Метилювання ДНК.*

- ✓ *Пригнічення DNMTs.* Кверцетин відомий своєю здатністю пригнічувати активність ДНК-метилтрансфераз (DNMTs), ферментів, що відповідають за метилювання ДНК. Це пригнічення може знижувати рівень метилювання промоторів певних генів, що веде до реактивації генів-супресорів пухлин у ракових клітинах.

- ✓ *Деметилювання генів-супресорів пухлин.* В дослідженнях на клітинних лініях раку молочної залози було показано, що кверцетин може знижувати метилювання промоторів генів, таких як p16INK4a і RARβ2, тим самим збільшуючи їхню експресію і пригнічуючи розвиток пухлини.

- ✓ *Модифікації гістонів.*

- ✓ *Ацетилювання гістонів.* Кверцетин може сприяти ацетилюванню

гістонів, що веде до відкриття хроматину і підвищеної доступності ДНК для транскрипційних факторів. Це може збільшувати експресію генів, що відповідають за протизапальні та протипухлинні відповіді.

- ✓ *Активація NATs.* Кверцетин може стимулювати активність гістон-ацетилтрансфераз (NATs), ферментів, що приєднують ацетильні групи до гістонів. Це призводить до активації транскрипції генів, пов'язаних із клітинним ростом та диференціацією.

- ✓ *Комбінований ефект:* гіпометилювання та ацетилювання. У дослідженнях на модельних клітинах раку простати кверцетин показав здатність одночасно знижувати метилювання ДНК і збільшувати ацетилювання гістонів, що призводило до зменшення росту пухлин і індукції апоптозу в ракових клітинах.

Таким чином, кверцетин може діяти як епігенетичний модифікатор, впливаючи на метилювання ДНК і модифікації гістонів, що робить його перспективним агентом для профілактики та лікування різних захворювань, включаючи рак.

6. Фізична активність. Фізичні вправи є потужним модифікатором епігенетичних механізмів, що впливає на метилювання ДНК, модифікації гістонів та експресію мікроРНК. Нижче наведено кілька прикладів, які ілюструють цей вплив:

- *Метилювання ДНК.*

- ✓ *Гени, пов'язані з метаболізмом.* Дослідження показують, що регулярні фізичні вправи можуть змінювати метилювання ДНК в генах, пов'язаних з енергетичним обміном, таких як PGC-1α. Зниження метилювання промоторів цих генів призводить до підвищення їхньої експресії, що покращує мітохондріальну функцію та

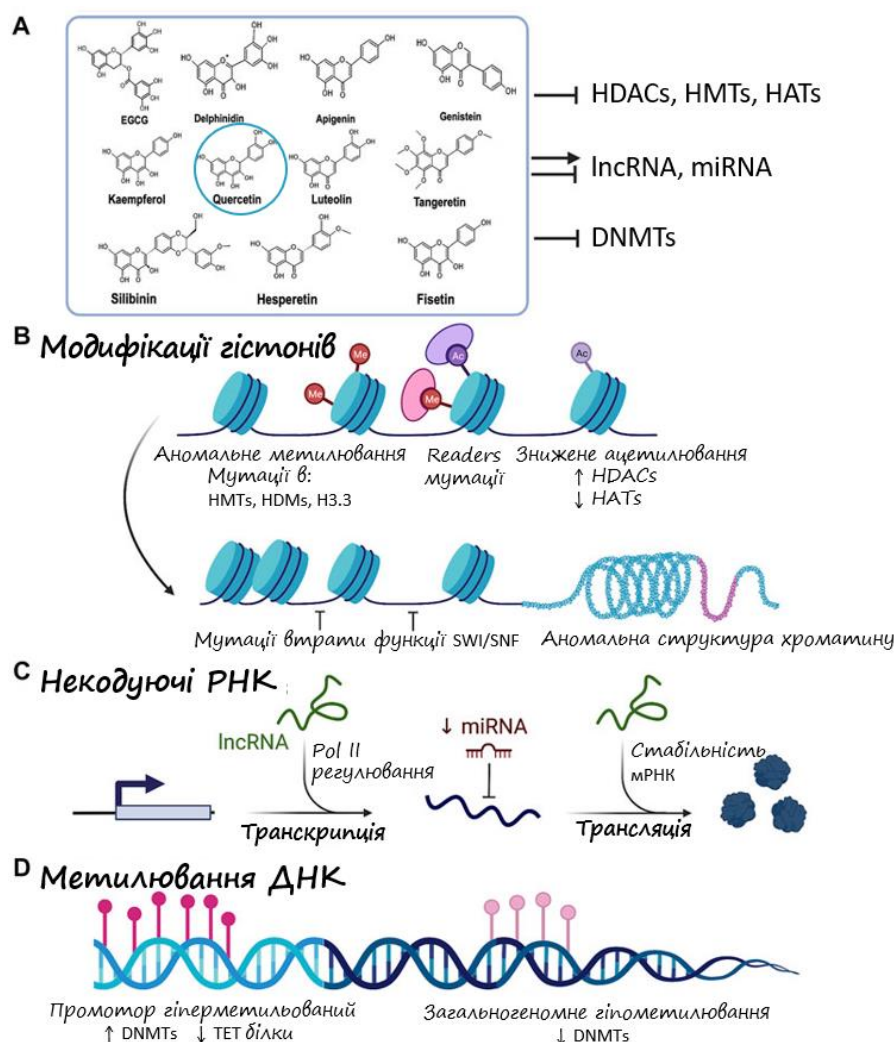


Рис. 4.33 Флавоноїди як епігенетичні модулятори при раку

(А) Флавоноїди – група речовин поліфенольного характеру, знайдені в різних рослинах, і зазвичай складаються з двох фенільних кілець, які з'єднані пропановою ланкою. Відомо, що флавоноїди виявляють інгібіторну активність щодо HDAC, HMT, HAT і DNMT. Вони також можуть або інгібувати, або активувати мікроРНК і lncRNA.

(В) Різні механізми модифікацій гістонів, пов'язаних із канцерогенезом. Флавоноїди можуть блокувати аномальну експресію HMT, HAT і HDAC, а також активувати гени-супресори пухлин і блокувати експресію онкогенів

(С) Флавоноїди можуть або активувати, або пригнічувати некодуючі РНК, які регулюють структуру хроматину та аберантну експресію (має відхилення від нормальної стану) генів при раку

(D) Гіперметилювання промотора та гіпометилювання в масштабах геному пов'язані з раком. Флавоноїди можуть інгібувати ДНК-метилтрансфери (DNMT) і, таким чином, запобігати гіперметилюванню промоторів генів, таких як гени-супресори пухлин, тим самим реактивуючи їх експресію. (Створено за допомогою BioRender.com).

загальний енергетичний обмін у м'язових клітинах.

- ✓ *Протизапальні гени.* Фізичні вправи також можуть знижувати метилювання ДНК в промоторах протизапальних генів, таких як IL-10, підвищуючи їхню експресію і зменшуючи рівень системного запалення.
- *Модифікації гістонів.*
- ✓ *Ацетилювання гістонів.* Фізична активність може стимулювати ацетилювання гістонів у м'язових клітинах, що призводить до відкриття хроматину і підвищеної експресії генів, пов'язаних з адаптацією до фізичних навантажень, таких як гени, що кодують білки, які беруть участь у окисленні жирів.
- ✓ *Деацетилювання гістонів.* Крім того, фізичні вправи можуть знижувати активність гістондеацетилаз (HDACs), ферментів, що видаляють ацетильні групи з гістонів. Це зниження HDAC активності сприяє підвищенню транскрипційної активності генів, важливих для м'язової адаптації.
- *Експресія мікроРНК.*
- ✓ *MiРНК (miRNAs).* Фізичні вправи можуть змінювати рівні експресії специфічних мікроРНК (клас малих некодуючих РНК), відомих як міРНК (наприклад, miR-1, miR-133a, miR-206), які регулюють м'язову пластичність і ріст. Зміни в рівнях цих мікроРНК сприяють адаптації м'язів до фізичних навантажень.
- ✓ *Анти-запальні мікроРНК.* Фізична активність також може впливати на експресію мікроРНК, що регулюють запальні процеси, такі як miR-21 та miR-146a, знижуючи запальні відповіді і покращуючи регенеративні процеси в тканинах.
- *Дослідження на людях.*
- ✓ *Кардіометаболічні розлади.* У людей, що регулярно займаються фізичними вправами, було виявлено зміни в метилюванні ДНК в генах, пов'язаних із кардіометаболічними розладами (серцево-судинні та метаболічні захворювання, наприклад, цукровий діабет 2-го типу), таких як гени, що регулюють інсулінову чутливість та ліпідний обмін.

заних із кардіометаболічними розладами (серцево-судинні та метаболічні захворювання, наприклад, цукровий діабет 2-го типу), таких як гени, що регулюють інсулінову чутливість та ліпідний обмін.

- ✓ *Вправи та рак.* Деякі дослідження показали, що фізичні вправи можуть змінювати метилювання ДНК в генах-супресорах пухлин, таких як p53, підвищуючи їхню експресію і таким чином знижуючи ризик розвитку раку.

Фізичні вправи, таким чином, мають значний вплив на епігенетичні механізми, сприяючи загальному покращенню здоров'я та профілактиці хронічних захворювань.

7. Психологічний стрес. Психологічний стрес може мати значний вплив на епігенетичні механізми, що, у свою чергу, впливає на здоров'я і функціонування організму. Ось декілька прикладів:

- *Метилювання ДНК* в генах, пов'язаних з відповіддю на стрес. Дослідження показують, що стрес може призводити до змін у метилюванні ДНК у генах, що беруть участь у відповіді на стрес, таких як ген рецептора глюкокортикоїдів (NR3C1). Ці зміни можуть знижувати експресію цих генів, що впливає на реакцію організму на стрес. Ось кілька детальних прикладів впливу метилювання ДНК в генах, пов'язаних з відповіддю на стрес.
- ✓ *Ген рецептора глюкокортикоїдів (NR3C1).*
- ✓ Ген NR3C1 кодує рецептор глюкокортикоїдів, який відіграє ключову роль у регуляції реакції організму на стрес через гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову вісь (HPA).
- ✓ Дослідження показують, що вплив раннього життєвого стресу, такого як материнська де-

привація або зловживання, може призводити до підвищеного метилювання промоторної ділянки гена NR3C1. Це підвищене метилювання знижує експресію рецептора глюкокортикоїдів, що може змінювати реакцію НРА-осі на стрес і підвищувати ризик розвитку психічних розладів, таких як депресія і тривога.

- ✓ Зниження експресії NR3C1 через підвищене метилювання може мати довготривалий вплив на регуляцію стресу і поведінкові реакції. Наприклад,

вплив материнської турботи на епігенетичні механізми.

Встановлено, що стиль материнської турботи може суттєво впливати на епігенетичні зміни у нащадків (рис. 4.34).

У щурів, які зазнавали високого рівня материнської турботи (high-MN) на ранніх етапах життя, експресія гена рецептора глюкокортикоїдів (GR) була підвищена, і дорослі щури краще адаптувалися до стресу. Натомість у щурів, які отримували низький рівень материнської турботи (low-MN), рівні транскрипції гена GR були знижені, і вони гірше адаптувалися до стресу.

158

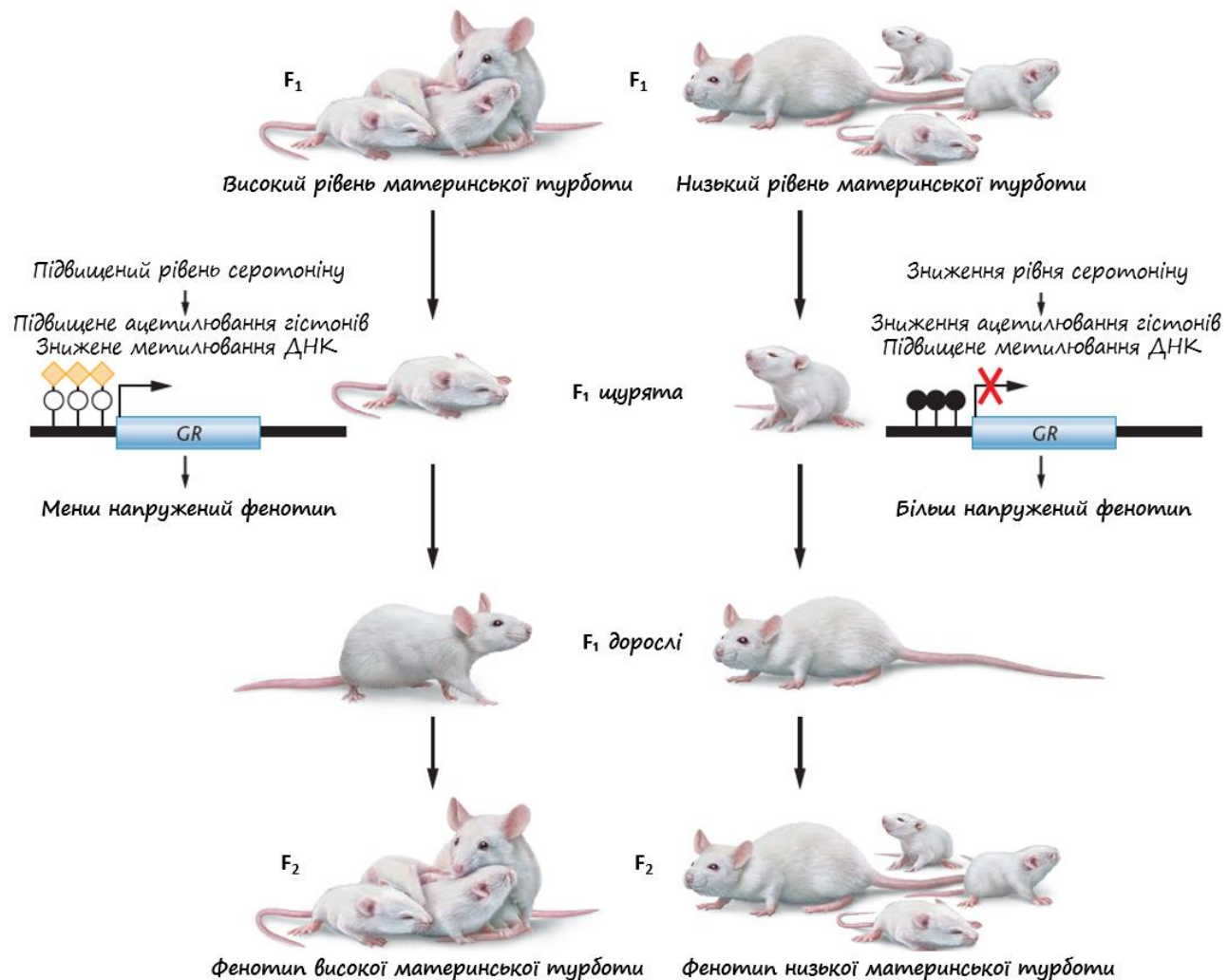


Рис. 4.34. Стиль материнської турботи передається між поколіннями щурів через епігенетичні події, які відбуваються на ранніх етапах постнатального життя

Було встановлено, що різниці в експресії гена GR асоціювалися з різними рівнями ацетилювання гістонів і метилювання ДНК у промоторній ділянці гена GR. Щури з низьким рівнем материнської турботи мали значно вищі рівні метилювання промоторної ділянки, ніж щури з високим рівнем материнської турботи.

Стиль материнської турботи передається через покоління щурів за допомогою епігенетичних подій, що відбуваються на ранніх постнатальних етапах життя. Високий рівень материнської турботи індукує високі рівні серотоніну в мозку, що призводить до гіпометилювання ДНК, ацетилювання гістонів і підвищеної експресії гена GR. У дорослому віці високий рівень експресії гена GR підвищує адаптацію до стресу і, у самок, передається як фенотип високої материнської турботи. Щурята, які отримували низький рівень материнської турботи, мали вищі рівні метилювання промоторної ділянки і знижені рівні експресії гена GR, що в дорослому віці призводило до поганої адаптації до стресу і, у самок, передавалося як фенотип низької материнської турботи (рис. 4.34).

Ці приклади демонструють, як епігенетичні механізми можуть бути модульовані середовищем і життєвим досвідом, що має значний вплив на здоров'я і поведінку організму.

- *Ген фосфодіестерази 4D (PDE4D)* кодує фермент, який розщеплює цАМФ – вторинний месенджер, який передає сигнали від рецепторів на поверхні клітин до внутрішньоклітинних цільових молекул, регулюючи різні біологічні процеси, такі як обмін речовин, клітинний ріст і диференціація, включаючи відповідь на стрес.
- ✓ Стрес може призводити до змін у метилюванні промоторних ділянок гена PDE4D, що впливає на його

експресію. Знижена експресія PDE4D через гіперметилювання може впливати на рівні цАМФ і змінювати клітинну відповідь на стресові сигнали.

- ✓ Зміни в експресії PDE4D можуть впливати на функціонування нервових клітин і асоціюватися з розладами настрою і поведінки.
- *Ген бета-аррестину 1 (ARRB1)* кодує білок, який регулює сигналізацію G-білокспряжених рецепторів (GPCR), припиняючи їх активність і сприяючи їх внутрішньоклітинній рециркуляції або деградації. Він також відіграє певну роль у регуляції сигнальних шляхів, що залучені у відповідь на стрес, включаючи шляхи, що регулюють чутливість до глюкокортикоїдів.
- ✓ Хронічний стрес може призводити до змін у метилюванні ДНК в ARRB1, змінюючи його експресію і, таким чином, впливаючи на регуляцію сигналізації глюкокортикоїдів.

Змінена експресія ARRB1 через метилювання може впливати на реакцію організму на стрес і асоціюватися з психічними розладами.

- *Ген BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor)* кодує білок, який є важливим для розвитку і виживання нейронів, а також для синаптичної пластичності.
- ✓ Стрес може змінювати метилювання ДНК у промоторній ділянці BDNF, знижуючи його експресію. Це зниження може впливати на нейропластичність і асоціюватися з депресією і тривожними розладами.

Метилювання BDNF впливає на здатність мозку адаптуватися до стресу і змін навколишнього середовища, що може мати довготривалий вплив на психічне здоров'я.

Метилювання ДНК у генах, пов'язаних із відповіддю на стрес, є критичним механізмом регуляції генів, що

впливає на реакцію організму на стресові ситуації. Зміни у метилюванні ДНК можуть мати довготривалі наслідки для здоров'я, підвищуючи ризик розвитку різних психічних і фізичних захворювань. Ці приклади демонструють, як важливо розуміти епігенетичні механізми для розробки нових терапевтичних підходів до лікування стрес-асоційованих розладів.

• **Модифікація (ацетилювання) гістонів** є важливим епігенетичним механізмом, що регулює експресію генів шляхом зміни структури хроматину і впливу на доступність ДНК для транскрипції. Психологічний стрес може викликати значні зміни в ацетилюванні гістонів, що впливають на епігенетичні механізми і, відповідно, на функціонування організму. Ось кілька детальних прикладів впливу ацетилювання гістонів на епігенетичні механізми в контексті психологічного стресу:

- ✓ *Ген рецептора глюкокортикоїдів (NR3C1)* кодує рецептор глюкокортикоїдів, який є ключовим елементом в осі гіпоталамус-гіпофіз-наднирники (НРА), що регулює відповідь на стрес.
- ✓ Психологічний стрес може змінювати ацетилювання гістонів у промоторній ділянці гена NR3C1. Наприклад, підвищення ацетилювання гістону H3 в цьому гені може збільшувати його експресію, підвищуючи чутливість до глюкокортикоїдів.

Підвищена експресія NR3C1 може призводити до надмірної реакції на стрес, що може сприяти розвитку тривожних і депресивних розладів.

- ✓ *Ген BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor)* кодує нейротрофічний фактор, який важливий для виживання, розвитку і функціонування нейронів.
- ✓ Психологічний стрес може призводити до зниження ацетилю-

вання гістонів у промоторній ділянці гена BDNF, знижуючи його експресію. Наприклад, хронічний стрес може знижувати рівні ацетилювання H3K27, що зменшує доступність промотора для транскрипційних факторів.

Зниження експресії BDNF пов'язане з порушенням нейропластичності і може сприяти розвитку депресії і когнітивних розладів.

- ✓ *Ген c-Fos* є одним з ранніх генів відповіді на стрес і відіграє важливу роль в регуляції реакцій нейронів на стресові стимули.
- ✓ Психологічний стрес може підвищувати ацетилювання гістонів у промоторній ділянці гена c-Fos, збільшуючи його експресію. Це може включати підвищення ацетилювання гістону H4, що збільшує транскрипцію цього гена у відповідь на стрес.

Підвищена експресія c-Fos може сприяти адаптації нервової системи до стресових умов, але також може призводити до надмірної активації нейронів і пов'язаних з цим патологій, таких як нейродегенеративні захворювання.

- ✓ *Ген GAD1 (Glutamate Decarboxylase 1)* кодує фермент, який синтезує ГАМК (гамма-аміномасляну кислоту), головний інгібіторний нейротрансмітер у мозку.
- ✓ Психологічний стрес може змінювати рівні ацетилювання гістонів у промоторній ділянці гена GAD1. Наприклад, зниження ацетилювання гістону H3 може призводити до зниження експресії GAD1, що зменшує синтез ГАМК.

Зниження рівнів ГАМК може призводити до дисбалансу між збуджуючими і гальмуючими сигналами в мозку, що може сприяти розвитку тривожних і депресивних розладів.

Ацетилювання гістонів є важливим епігенетичним механізмом, який регулює експресію генів, пов'язаних з відповіддю на психологічний стрес. Зміни в ацетилюванні гістонів можуть мати значний вплив на функціонування генів, що регулюють стресову відповідь, нейропластичність і нейронну активність. Розуміння цих механізмів може сприяти розробці нових терапевтичних підходів для лікування психічних розладів, пов'язаних зі стресом.

• **МікроРНК** (мікроРНК, *miRNA*) – це невеликі некодуючі молекули РНК, які відіграють важливу роль у пост-транскрипційній регуляції генів. Вони можуть зв'язуватися з мРНК, блокуючи їх трансляцію або сприяючи їх деградації. Психологічний стрес може впливати на експресію різних мікроРНК, що, в свою чергу, змінює епігенетичні механізми і впливає на функціонування організму. Ось кілька детальних прикладів такого впливу:

- ✓ *miR-34c*. Зміни в експресії *miR-34c*, яка відіграє важливу роль у регуляції стресової відповіді.
- ✓ Підвищення рівня *miR-34c* може призводити до зниження експресії гена *SIRT1* (*silent information regulator 1*), який є важливим регулятором гістондеацетилаз (HDAC). Це може впливати на ацетилювання гістонів, знижуючи рівні деацетильованих гістонів і підвищуючи транскрипційну активність.
- ✓ Зміни в ацетилюванні гістонів можуть впливати на експресію генів, пов'язаних з відповіддю на стрес, таких як *BDNF* (*brain-derived neurotrophic factor*), що може мати наслідки для нейропластичності і поведінкових реакцій на стрес.
- ✓ *miR-124* є однією з найбільш вивчених мікроРНК у мозку, і її експресія

може змінюватися під впливом стресу.

- ✓ Підвищення експресії *miR-124* може призводити до зниження рівнів мРНК гена *MECP2* (*methyl-CpG-binding protein 2*), який регулює метилювання ДНК. Це може впливати на метилювання CpG островів в промоторних ділянках генів.
- ✓ Зниження *MECP2* може призводити до гіпометилювання ДНК в регуляторних ділянках генів, що впливає на їх експресію. Наприклад, зниження метилювання промоторної ділянки гена *BDNF* може підвищувати його експресію, що важливо для відповіді на стрес і нейропластичність.
- ✓ *miR-146a* пов'язана з регуляцією імунних реакцій і може змінювати свою експресію у відповідь на стрес.
- ✓ Підвищення рівнів *miR-146a* може знижувати експресію гена *IRAK1* (*interleukin-1 receptor-associated kinase 1*), що впливає на сигнальні шляхи запалення. Це може впливати на ацетилювання гістонів, змінюючи експресію генів, пов'язаних із запальною відповіддю.
- ✓ Зміни в ацетилюванні гістонів можуть впливати на експресію прозапальних генів, таких як *IL-6* (інтерлейкін-6), що може сприяти запальним процесам, які часто асоціюються з хронічним стресом.
- ✓ *miR-9* є важливою мікроРНК у мозку, яка регулює нейрогенез і може змінювати свою експресію у відповідь на стрес.
- ✓ Зміни в експресії *miR-9* можуть впливати на рівні мРНК гена *REST* (*RE1-silencing transcription factor*), що регулює експресію багатьох генів через модифікацію гістонів.

- ✓ Зниження експресії *REST* може призводити до підвищення рівнів ацетилювання гістонів у промоторних ділянках генів, таких як *BDNF* і *GAD1*, підвищуючи їх експресію і впливаючи на стресову відповідь.

МікроРНК відіграють важливу роль у регуляції епігенетичних механізмів у відповідь на психологічний стрес. Вони можуть змінювати експресію ключових генів, що регулюють ацетилювання гістонів і метилювання ДНК, впливаючи на експресію генів, пов'язаних із стресовою відповіддю, нейропластичністю і запальними реакціями. Розуміння цих механізмів може сприяти розробці нових терапевтичних підходів для лікування стрес-асоційованих розладів.

- **Вплив на розвиток – пренатальний стрес.** Пренатальний стрес може викликати епігенетичні зміни, які впливають на розвиток плоду. Наприклад, підвищений рівень кортизолу у матері під час вагітності пов'язаний з гіперметилюванням гена *NR3C1*, що кодує глюкокортикоїдний рецептор, у новонароджених. Це може призвести до зниженої експресії рецептора і підвищеної чутливості до стресу в майбутньому. Інші приклади включають зміни в метилюванні генів, пов'язаних з нейрональним розвитком і регуляцією імунної відповіді, що може вплинути на поведінкові та когнітивні функції дитини.

- **Вплив на імунну систему.** Епігенетичні механізми впливу стресу на імунну систему можуть включати метилювання ДНК у генах, пов'язаних із імунною відповіддю, таких як ген рецептора глюкокортикоїдів (*NR3C1*), що може змінювати стресову реакцію організму. Гістонові модифікації у генах, що кодують прозапальні цитокіни, як-от *TNF-α*, можуть впливати на рівень запалення. Зміни в експресії мікроРНК,

таких як *miR-34c*, можуть впливати на функціонування імунних клітин, послаблюючи їхню реакцію на інфекції та інші загрози.

Таким чином, психологічний стрес через епігенетичні механізми може мати широкий спектр впливу на різні біологічні процеси та здоров'я організму.

8. Вплив токсинів. Токсини, такі як куріння, вживання алкоголю та жування Betel Quid, можуть суттєво впливати на епігенетичні механізми, які регулюють експресію генів (рис. 4.35). Ці токсичні речовини можуть викликати метилювання ДНК, модифікації гістонів та зміни у рівнях мікроРНК, що, у свою чергу, призводить до аберацій у генетичній регуляції та підвищує ризик розвитку хронічних захворювань, таких як рак та метаболічні порушення. Далі розглянемо конкретні приклади впливу цих токсинів на епігенетичні механізми.

- **Тютюн.** Куріння є одним з найбільш значущих факторів ризику для ряду захворювань, включаючи рак, серцево-судинні захворювання та хронічну обструктивну хворобу легень. Епігенетичні зміни, викликані курінням, відіграють важливу роль у розвитку цих захворювань. Наведемо детальний огляд впливу куріння на різні епігенетичні механізми.

- ✓ **Вплив куріння на метилювання ДНК** (рис. 3.12)

- ✓ **Гіпометилювання онкогенів.** Гіпометилювання гена *CYP1A1*, що кодує цитохром P450, який бере участь у метаболізмі канцерогенів з тютюнового диму. Підвищена експресія *CYP1A1* може сприяти активації канцерогенів, що призводить до пошкодження ДНК і підвищення ризику розвитку раку легень.

- ✓ **Гіперметилювання генів-супресорів пухлин.** Гіперметилювання промоторної ділянки гена *p16* (*CDKN2A*), що кодує білок-супре-

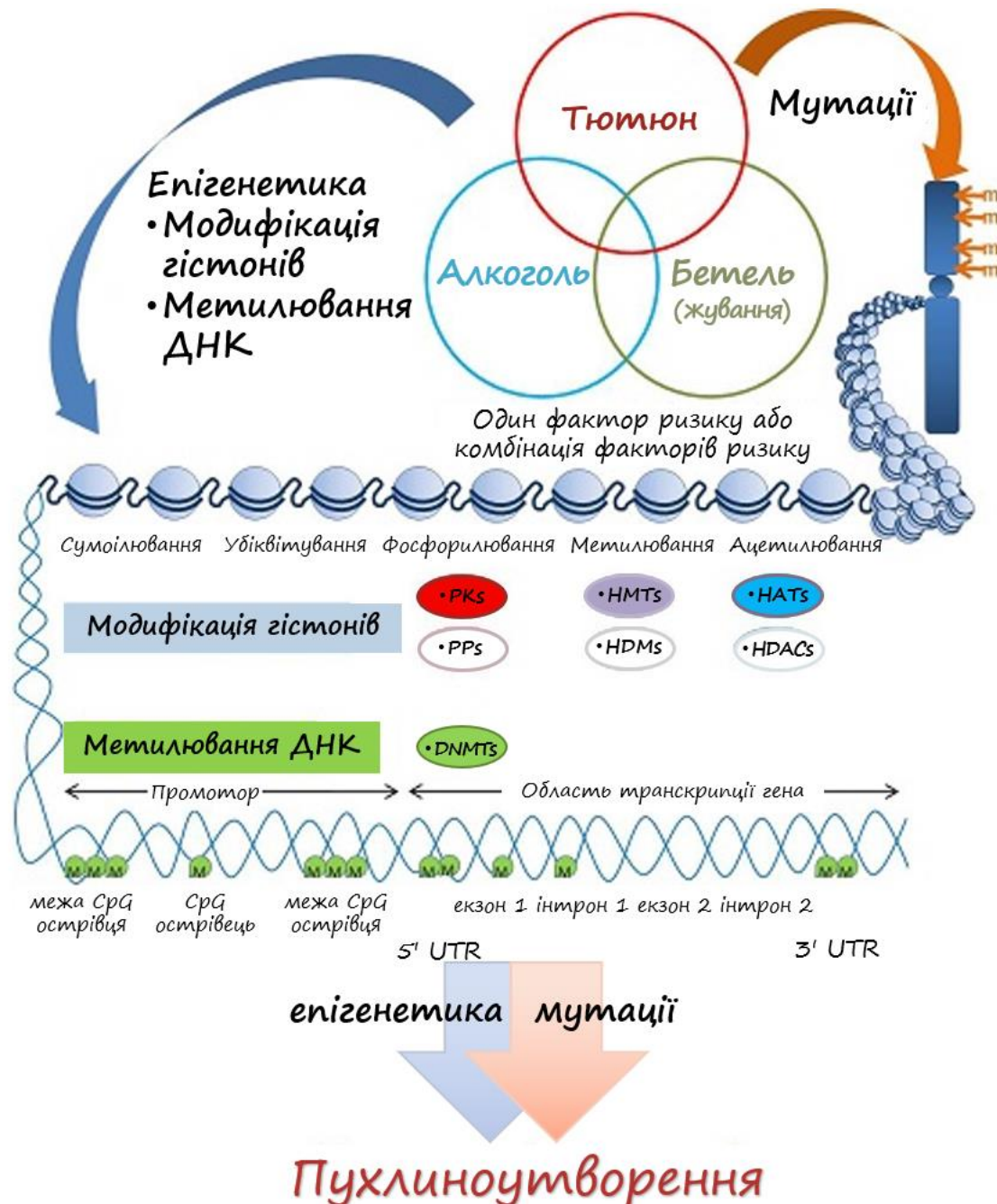


Рис. 4.35 Епігенетичні аберації при раку, які асоціюються з курінням, вживанням алкоголю та жування Betel Quid
Межа (анг. shore)

сор пухлин призводить до зниження експресії *p16*, що сприяє неконтрольованому клітинному поділу і розвитку пухлин.

- ✓ Глобальне гіпометилування геному. Загальне зниження рівня метилування ДНК – глобальне гіпо-

метилування – пов'язані з геномною нестабільністю, що сприяє канцерогенезу.

- ✓ Вплив куріння на модифікації гістонів
- ✓ Ацетилювання гістонів. Зниження рівня ацетилювання гістонів

H3 і H4 в клітинах дихальних шляхів пов'язане зі зниженням експресії генів, що регулюють імунну відповідь і репарацію ДНК.

- *Метилування гістонів.* Зміни в метилуванні гістонів H3K9 і H3K27 можуть призводити до дисрегуляції експресії генів, що беруть участь у запальних процесах та пухлинному рості.
- ✓ *Вплив куріння на мікроРНК (miRNA).*
 - ✓ *Зміни в експресії мікроРНК.* Зниження рівня miR-16 і miR-21 в клітинах легенів курців. Зниження рівня miR-16 пов'язане з підвищенням експресії антиапоптотичних генів, що сприяє виживанню пухлинних клітин. Підвищення рівня miR-21 пов'язане зі зниженням експресії генів-супресорів пухлин.
 - ✓ *Вплив на процесинг мікроРНК.* Порушення в процесингу прекурсорних форм мікроРНК до зрілих мікроРНК можуть призводити до дисрегуляції численних генів, що регулюють клітинний цикл, апоптоз і метаболізм.
- ✓ *Вплив куріння на довжину теломер* – скорочення довжини теломер у лейкоцитах крові курців пов'язане з прискореним клітинним старінням і підвищеним ризиком розвитку хронічних захворювань, таких як серцево-судинні хвороби та рак.

Куріння впливає на численні епігенетичні механізми, включаючи метилування ДНК, модифікації гістонів, експресію мікроРНК та довжину теломер. Ці зміни можуть сприяти розвитку різних захворювань, включаючи рак, хронічні запальні захворювання та серцево-судинні хвороби. Розуміння епігенетичних впливів куріння може допомогти в розробці нових стратегій профілактики та лікування захворювань, пов'язаних з курінням.

• *Алкоголь*

- ✓ *Метилування ДНК.* Вживання алкоголю асоціюється з гіпометилуванням ДНК у генах, що беруть участь у розвитку печінкових захворювань, таких як цироз та гепатоцелюлярна карцинома.
- ✓ *Модифікації гістонів.* Алкоголь може викликати зміни в ацетилюванні гістонів, що веде до порушення експресії генів, відповідальних за метаболічні процеси та детоксикацію.
- ✓ *МікроРНК.* Споживання алкоголю змінює рівні мікроРНК, що впливає на гени, залучені до регуляції апоптозу та оксидативного стресу.

• *Жування Betel Quid*

- ✓ *Метилування ДНК.* Жування Betel Quid асоціюється з аберантним метилуванням ДНК у генах, що контролюють клітинний ріст і диференціацію, що може сприяти розвитку раку ротової порожнини.
- ✓ *Модифікації гістонів.* Betel Quid змінює модифікації гістонів, що призводить до дисрегуляції генів, залучених до запальних реакцій та репарації ДНК.
- ✓ *МікроРНК.* Жування Betel Quid може змінювати експресію мікроРНК, впливаючи на гени, що регулюють ангіогенез та клітинне виживання.

9. Вплив середовища на епігенетичні механізми. Середовище, в якому ми живемо, відіграє ключову роль у формуванні нашого епігеному. Наведемо кілька прикладів впливу різних екологічних факторів на епігенетичні механізми та здоров'я:

- *Забруднення повітря.* Вплив частинок PM2.5 (дрібних твердих частинок) асоціюється зі змінами метилування ДНК, які можуть призводити до розвитку респіраторних та серцево-судинних захворювань. Дослід-

ження показали, що у людей, які зазнали високого рівня забруднення повітря, спостерігаються специфічні патерни метилювання ДНК, пов'язані з підвищеним ризиком хвороб легень та серця.

- *Хімічні токсини.* Вплив токсичних хімічних речовин, таких як важкі метали (свинець, кадмій) і пестициди, також призводить до змін у метилюванні ДНК та модифікаціях гістонів. Наприклад, експозиція кадмію пов'язана з гіпометилюванням промоторних областей генів, що регулюють клітинну проліферацію, що може призвести до канцерогенезу.
- *Харчові фактори.* Вживання забрудненої їжі або води може також викликати епігенетичні зміни. Наприклад, дієти, багаті на продукти, що містять високі рівні пестицидів або інших хімічних забруднювачів, можуть призвести до модифікацій гістонів і зміни експресії генів, пов'язаних з метаболічними шляхами.
- *Соціально-економічний статус.* Соціальні та економічні умови можуть впливати на епігенетичні профілі людей. Наприклад, стресові фактори, пов'язані з низьким соціально-економічним статусом, можуть призвести до змін у метилюванні генів, що регулюють імунну відповідь, підвищуючи вразливість до інфекцій та хронічних запалень.
- *Екологічні катастрофи.* Вплив екстремальних екологічних подій, таких як радіаційне опромінення після ядерних катастроф, може викликати тривалі епігенетичні зміни. Наприклад, люди, що пережили ядерні катастрофи, демонструють довгострокові зміни у метилюванні ДНК, що асоціюються з підвищеним ризиком ракових захворювань.

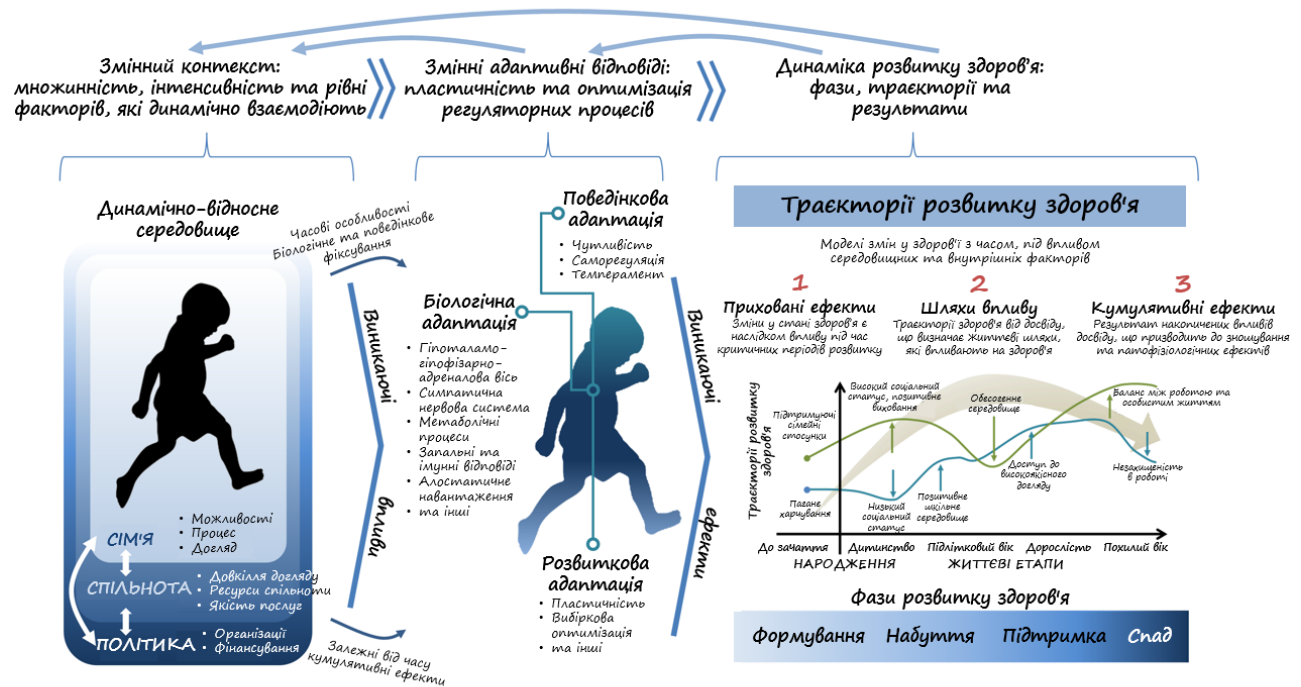
Усі ці приклади ілюструють, як середовище може впливати на епігенетичні механізми та здоров'я людини.

Епігенетичні механізми є ключовими в регулюванні впливу способу життя та середовища на здоров'я. Розуміння цих механізмів допомагає розробляти нові стратегії для профілактики та лікування різних захворювань, що виникають внаслідок епігенетичних змін.

Наразі стає все більш очевидним, що, незважаючи на необхідність уточнення багатьох епігенетичних механізмів впливу зовнішніх і поведінкових факторів, епігенетика надає профілактичній медицині та гігієні не лише інформацію про потенційні епігенетичні точки втручання для формування умов здорового способу життя у широкому розумінні цього терміна, але й молекулярну доказову базу для профілактичних заходів. Концепція розвитку здоров'я протягом усього життєвого циклу (*Life Course Health Development - LCHD*), розроблена під керівництвом *Neal Halfon*, відображає можливість ефективного управління здоров'ям через епігенетичні механізми в будь-який період життя (рис. 4.34).

Відповідно до LCHD, здоров'я є динамічним процесом, що починається до зачаття і триває протягом усього життя, і має розвиватися та зміцнюватися у всіх періодах життєвого циклу людини, оскільки негативні зміни в стані здоров'я оборотні і їх можна скоригувати навіть у старості. Хоча основні процеси розвитку людини генетично запрограмовані, експресія генів модифікується попереднім і поточним середовищем та поведінкою, що підкреслює важливість епігенетичних втручань на всіх етапах життя для підтримки здоров'я.

Модель розвитку здоров'я протягом життєвого циклу



166

Основні принципи розвитку здоров'я протягом життєвого циклу

1. Розвиток здоров'я є новою властивістю живих систем.
2. Здоров'я розвивається безперервно протягом життя.
3. Розвиток здоров'я є складним, нелінійним процесом, що виникає внаслідок взаємодії людини та середовища, яка є динамічною, багаторівневою та масштабною.
4. Розвиток здоров'я дуже чутливий до часу та соціальної структури впливу навколишнього середовища.
5. Еволюція формує шляхи розвитку здоров'я та пластичність.
6. Оптимізаційний розвиток здоров'я сприяє виживанню, підвищує добробут та захищає від хвороб.
7. Ритм розвитку здоров'я людини є результатом синхронізованого часу та взаємодії молекулярних, фізіологічних, поведінкових, культурних та еволюційних процесів.

Created by:
LCRN
MATERNAL AND CHILD HEALTH
LIFE COURSE RESEARCH NETWORK

Рис. 4.36 Концепція розвитку здоров'я протягом усього життєвого циклу (Life Course Health Development - LCHD)

Обесогенне середовище – середовище, яке сприяє переїданню, алостатичне навантаження – описує накопичене зношування організму, яке виникає внаслідок повторюваного або хронічного стресу

Тема 5: ЕПІГЕНЕТИКА ТА ПРОГРАМИ ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я

- 5.1 Вплив громадських інтервенцій на епігенетичну пам'ять
- 5.2 Епігенетичні аспекти профілактики та лікування захворювань
- 5.3 Роль епігенетики у стратегіях громадського здоров'я

У сучасному суспільстві, де здоров'я населення є пріоритетним завданням, вивчення епігенетики стає все більш актуальним. Епігенетичні механізми, які впливають на експресію генів без змін у послідовності ДНК, відкривають нові можливості для розробки ефективних програм громадського здоров'я. Дослідження в цій галузі допомагають зрозуміти, як вплив навколишнього середовища, харчування, фізична активність та соціальні фактори можуть змінювати епігенетичний ландшафт і впливати на здоров'я популяцій.

5.1 Вплив громадських інтервенцій на епігенетичну пам'ять

Громадські інтервенції, такі як програми з покращення харчування, заходи щодо зниження рівня забруднення повітря, кампанії з підвищення фізичної активності та соціальні ініціативи, можуть впливати на епігенетичний профіль населення. Ці зміни можуть бути довготривалими і навіть передаватися наступним поколінням, впливаючи на здоров'я майбутніх поколінь.

Програми з покращення харчування

- *Вплив на епігенетичний профіль.*
- ✓ *Метилування ДНК.* Дієтичні зміни можуть впливати на метилування ДНК, що впливає на експресію генів, пов'язаних із метаболізмом та запаленням. Наприклад, споживання продуктів, багатих на фолати, вітаміни B12 і B6, метіонін, може змінити метилування гена *IGF2*, пов'язаного з ростом і розвитком.
- ✓ *Модифікації гістонів.* Зміни в харчуванні можуть впливати на ацетилювання і метилування гістонів, що змінює доступність ДНК для транскрипції. Наприклад, дотримання дієти з обмеженою калорійністю може вплинути на ацетилювання гістонів, пов'язаних з генами, що регулюють старіння і тривалість життя.
- *Приклади інтервенцій.*
- ✓ *Шкільні обіди.* Впровадження програм здорового харчування у школах для зменшення дитячого ожиріння (рис. 5.1).
- ✓ *Підтримка вагітних жінок.* Надання вагітним жінкам харчових добавок для зменшення ризику дефектів розвитку у новонароджених.
- *Трансгенераційні ефекти.* Поліпшене харчування вагітних жінок може зменшити метилування гена *IGF2* у нащадків, що сприяє нормальному росту і розвитку дітей. Ці епігенетичні зміни можуть бути стійкими і передаватися через декілька поколінь, зменшуючи ризик метаболічних захворювань у майбутніх поколінь.

Заходи щодо зниження рівня забруднення повітря

- *Вплив на епігенетичний профіль.*
- ✓ *Метилування ДНК.* Забруднення повітря може впливати на метилування генів, пов'язаних із запаленням та стресом. Наприклад, вплив PM2.5

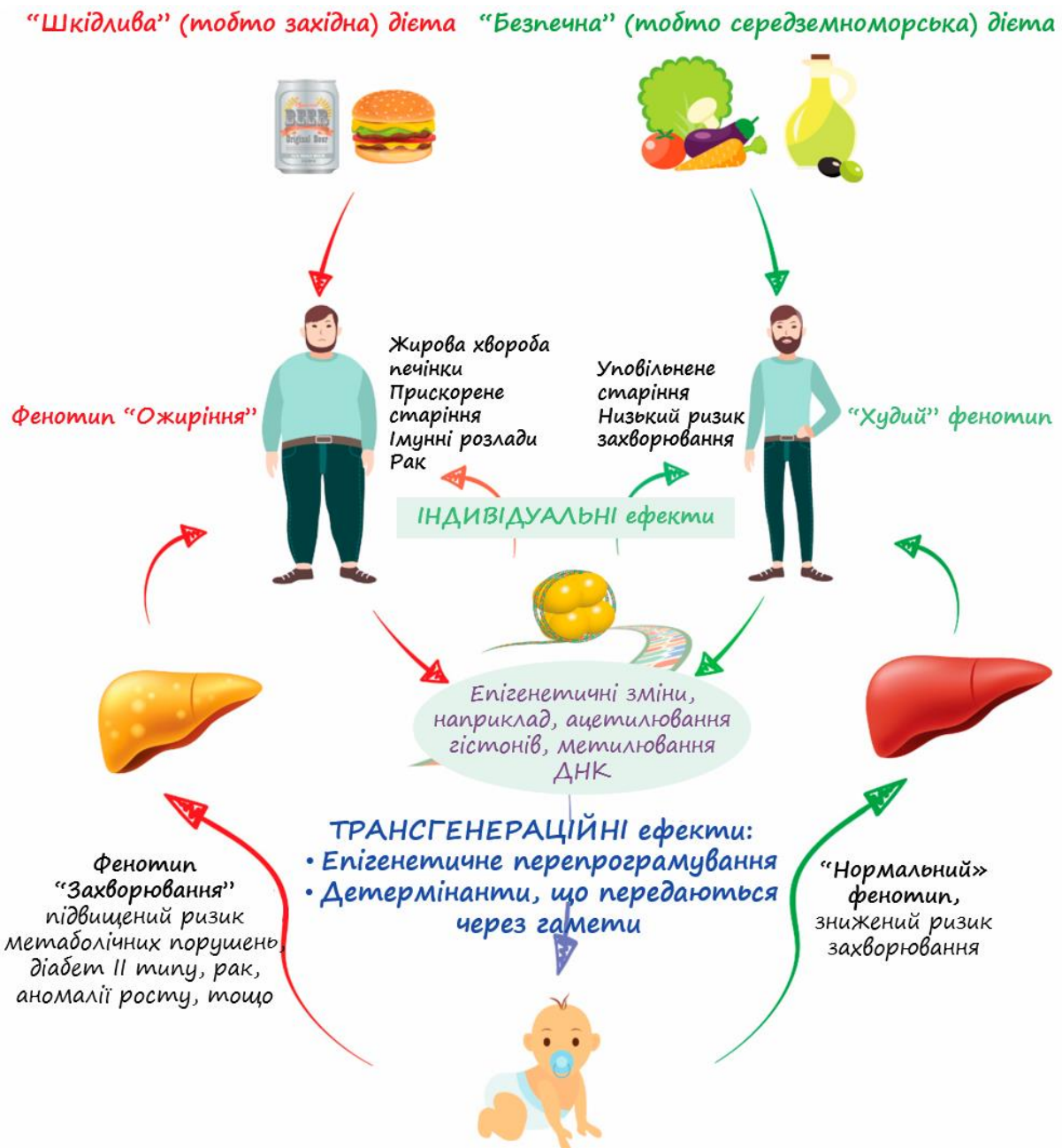


Рис. 5.1 Раціон впливає на епігеном, змінюючи індивідуальні та трансгенераційні фенотипи

- ✓ може змінити метилювання гена *IL-6*, що підвищує ризик запальних захворювань.
- ✓ **Некодуючі РНК (ncRNA).** Вплив забруднюючих речовин може змінити експресію некодуючих РНК, що регулюють гени стресової відповіді.
- **Приклади інтервенцій.**
- ✓ **Регулювання викидів.** Зниження викидів шкідливих речовин від проми-

слових підприємств та транспортних засобів.

- ✓ **Зелені зони.** Створення зелених зон у містах для покращення якості повітря.
- **Трансгенераційні ефекти.** Зменшення впливу забруднення повітря може знизити рівень метилювання в генах, пов'язаних із запальними процесами, такими як *IL-6* та *TNF-α*. Це може

знизити ризик розвитку астми та інших респіраторних захворювань у дітей, і ці позитивні зміни можуть бути передані наступним поколінням.

Кампанії з підвищення фізичної активності

- Вплив на епігенетичний профіль.
- ✓ Метилування ДНК. Регулярна фізична активність може змінити метилування генів, пов'язаних з енергетичним обміном і запаленням, таких як *PPARGC1A*.
- ✓ Модифікації гістонів. Фізична активність може впливати на ацетилювання гістонів у генах, що відповідають за м'язову функцію та регенерацію.
- Приклади інтервенцій.
- ✓ Програми фізичної активності в школах. Заохочення дітей до регулярних занять спортом.
- ✓ Розвиток інфраструктури. Створення парків, велодоріжок і спортивних майданчиків для підтримки активного способу життя серед населення.
- Трансгенераційні ефекти. Регулярна фізична активність може зменшити метилування гена *PPARGC1A*, що покращує метаболічну функцію та знижує ризик ожиріння та діабету. Ці зміни можуть передаватися від батьків до дітей, сприяючи сприяючи більш здоровому способу життя у наступних поколіннях.

Соціальні ініціативи

- Вплив на епігенетичний профіль.
- ✓ Метилування ДНК. Соціальні стреси та взаємодії можуть впливати на метилування генів, пов'язаних із стресовою відповіддю, таких як *NR3C1* (глюкокортикоїдний рецептор).

- ✓ Модифікації гістонів. Стрес та соціальна підтримка можуть змінювати модифікації гістонів у генах, що регулюють психічне здоров'я та поведінкові реакції.
- Приклади інтервенцій.
- ✓ Психосоціальна підтримка. Програми підтримки для людей, які переживають соціальний або економічний стрес.
- ✓ Освітні кампанії. Просвітницькі програми для підвищення обізнаності про важливість підтримки психічного здоров'я та соціальної підтримки.
- Трансгенераційні ефекти. Соціальна підтримка може зменшити стрес, що впливає на метилування гена *NR3C1*, який відповідає за регуляцію стресової відповіді. Зменшення метилування цього гена може знизити ризик психічних захворювань, таких як депресія та тривожність, і ці епігенетичні зміни можуть передаватися наступним поколінням, забезпечуючи кращий психічний стан у майбутніх поколінь.

Таким чином, громадські інтервенції, що сприяють здоровому харчуванню, зниженню забруднення, підвищенню фізичної активності та соціальній підтримці, як цілеспрямовані дії, можуть викликати епігенетичні зміни, які змінюють епігенетичний ландшафт населення, що не лише покращує здоров'я нинішнього покоління, а й передаються нащадкам, забезпечуючи стійке поліпшення здоров'я населення та благополуччя (рис. 5.2).

Що таке соціальна епігеноміка?



170

Рис. 5.2 Соціальна епігеноміка

5.2 Епігенетичні аспекти профілактики та лікування захворювань

Епігенетичні зміни відіграють важливу роль у розвитку багатьох захворювань, включаючи рак, серцево-судинні захворювання, діабет та нейродегенеративні розлади. Розуміння цих механізмів відкриває нові перспективи для профілактики та лікування захворювань. Застосування епігенетичних знань дозволяє розробляти більш ефективні та персоналізовані методи лікування, які враховують індивідуальні епігенетичні профілі пацієнтів (рис. 5.3).

Епігенетичні механізми у розвитку захворювань

- **Рак**
 - ✓ **Метилування ДНК.** Гіперметилування промоторних ділянок генів-супресорів пухлин, таких як *p16INK4a* та *BRCA1*, може призводити до їхнього вимикання, сприяючи неконтрольованому росту клітин.
 - ✓ **Модифікації гістонів.** Ацетилювання і деацетилювання гістонів впливають на доступність ДНК для транскрипційних факторів. Дисрегуляція цього процесу може сприяти онкогенезу.
 - ✓ **Некодуючі РНК (ncRNA).** МікроРНК, такі як *miR-34a* та *miR-21*, можуть регулювати експресію онкогенів та генів-супресорів пухлин.

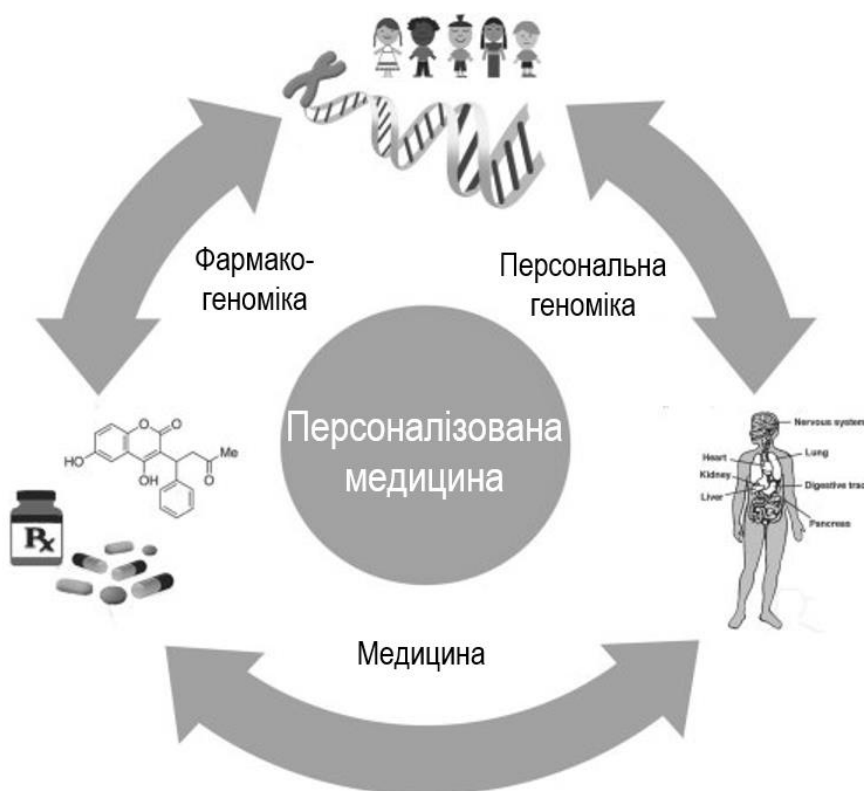


Рис. 5.3 Персоналізована медицина

Персональна геноміка пов'язує генотип із фенотипом і надає уявлення про захворювання. Фармакогеноміка пов'язує генотип із лікуванням, специфічним для пацієнта. Традиційна медицина визначає патологічні стани та клінічні спостереження для оцінки та коригування лікування.

- **Серцево-судинні захворювання**

- ✓ **Метилування ДНК.** Гіперметилування генів, що регулюють запалення та ліпідний метаболізм, таких як *APOE* та *PPARα*, може сприяти атеросклерозу.

- ✓ **Модифікації гістонів.** Дисрегуляція ацетилювання гістонів у клітинах ендотелію може впливати на експресію генів, що відповідають за судинний тонус та запалення.

- **Діабет**

- ✓ **Метилування ДНК.** Гіпометилування промоторів генів, таких як *INS* (інсулін), може сприяти дисфункції бета-клітин підшлункової залози.
- ✓ **Модифікації гістонів.** Ацетилювання гістонів може регулювати експресію генів, що відповідають за

обмін глюкози та ліпідів.

- ✓ **Некодуючі РНК (ncRNA).** МікроРНК, такі як *miR-375*, можуть впливати на секрецію інсуліну та чутливість до нього.

- **Нейродегенеративні розлади**

- ✓ **Метилування ДНК.** Гіперметилування генів, пов'язаних із нейропротекцією, таких як *BDNF* (нейротрофічний фактор мозку), може сприяти дегенерації нейронів.
- ✓ **Модифікації гістонів.** Ацетилювання гістонів може впливати на експресію генів, що беруть участь у синаптичній пластичності та пам'яті.
- ✓ **Некодуючі РНК (ncRNA).** МікроРНК, такі як *miR-29* та *miR-124*,

можуть регулювати експресію генів, пов'язаних із нейрозапаленням та апоптозом.

Перспективи профілактики та лікування

- **Рак**
- ✓ *Інгібітори ДНК-метилтрансфераз.* Препарати, такі як азацитидин та дакарбазин, можуть знижувати рівень метилювання ДНК, відновлюючи функцію генів-супресорів пухлин.
- ✓ *Інгібітори гістондеацетилаз (HDAC).* Ліки, такі як вориностат та ромідепсин, можуть змінювати ацетилювання гістонів, відновлюючи нормальну експресію генів.
- ✓ *Терапія на основі мікроРНК.* Введення мікроРНК або антагоністів мікроРНК може модулювати експресію онкогенів та генів-супресорів пухлин.
- **Серцево-судинні захворювання**
- ✓ *Дієтичні та фармакологічні втручання.* Вплив на метилювання ДНК та модифікації гістонів може поліпшувати профіль ліпідів та знижувати запалення.
- ✓ *Модуляція мікроРНК.* Цілеспрямоване використання мікроРНК для регулювання генів, пов'язаних із судиною функцією та запаленням.
- **Діабет**
- ✓ *Метформін.* Відомо, що метформін може впливати на епігенетичні мітки, пов'язані з метаболізмом глюкози.
- ✓ *Інтервенції на основі дієти та фізичної активності.* Ці заходи можуть впливати на метилювання ДНК та модифікації гістонів, покращуючи чутливість до інсуліну.
- **Нейродегенеративні розлади**
- ✓ *Інгібітори HDAC.* Препарати, такі як вальпроєва кислота, можуть покращувати когнітивні функції шляхом зміни ацетилювання гістонів.

щувати когнітивні функції шляхом зміни ацетилювання гістонів.

- ✓ *Терапія на основі мікроРНК.* Використання мікроРНК або їх антагоністів для регуляції генів, пов'язаних із нейрозапаленням та апоптозом.

Епігенетичні механізми відіграють ключову роль у розвитку багатьох захворювань і відкривають нові можливості для їхньої профілактики та лікування. Застосування знань щодо особливостей протікання епігенетичних процесів дозволяє створювати більш ефективні та персоналізовані терапевтичні стратегії, що враховують індивідуальні епігенетичні профілі пацієнтів. Це, у свою чергу, може значно покращити результати лікування та підвищити якість життя пацієнтів.

5.3 Роль епігенетики у стратегіях громадського здоров'я

Епігенетика може стати ключовим інструментом у розробці стратегій громадського здоров'я. Включення епігенетичних даних у програми громадського здоров'я дозволяє створювати більш цілеспрямовані та ефективні інтервенції, які враховують індивідуальні та популяційні відмінності у відповідях на екологічні та соціальні фактори. Це сприяє покращенню здоров'я населення, зниженню захворюваності та підвищенню якості життя.

Епігенетичний моніторинг та скринінг

- **Виявлення уразливих груп населення**
- ✓ *Біомаркери епігенетичних змін.* Використання метилювання ДНК, модифікацій гістонів та профілів мікроРНК для виявлення груп населення, які мають підвищений ризик розвитку певних захворювань.

- ✓ Профілактичні заходи. Цілеспрямовані інтервенції для уразливих груп, що враховують їхні специфічні епігенетичні профілі.
- **Раннє виявлення захворювань**
- ✓ Епігенетичні біомаркери. Використання епігенетичних змін для раннього виявлення захворювань, таких як рак, серцево-судинні захворювання та діабет, до появи клінічних симптомів.
- ✓ Регулярний моніторинг. Впровадження програм регулярного епігенетичного моніторингу для своєчасного виявлення змін та запобігання прогресуванню захворювань.

Персоналізовані інтервенції

- Індивідуальні профілі здоров'я
 - ✓ Персоналізовані рекомендації. Розробка індивідуальних програм харчування, фізичної активності та інших аспектів способу життя на основі епігенетичних даних.
 - ✓ Індивідуальні плани лікування. Врахування епігенетичних профілів для розробки персоналізованих планів лікування, що включають епігенетичні терапії та зміни способу життя.
 - Генетично орієнтована профілактика.
 - ✓ Цілеспрямовані профілактичні заходи. Використання епігенетичних даних для розробки цілеспрямованих профілактичних програм для людей з високим генетичним ризиком певних захворювань.
- Епігенетична терапія.* Впровадження терапевтичних підходів, що модулюють епігенетичні мітки, для запобігання розвитку захворювань у людей з генетичною схильністю.

Поліпшення якості середовища

- Вплив екологічних факторів.
- ✓ Забруднення повітря та води. Вивчення впливу забруднення на епігенетичні мітки та розробка програм зниження негативного впливу екологічних факторів на здоров'я населення.
- ✓ Хімічні речовини. Моніторинг впливу хімічних речовин на епігенетичні мітки та впровадження регуляцій для зниження впливу шкідливих речовин.
- Соціальні та економічні фактори.
- ✓ Стрес та соціальні умови. Дослідження впливу соціального стресу та економічних умов на епігенетичні зміни та розробка соціальних програм для зниження стресу та покращення умов життя.
- ✓ Освіта та обізнаність. Підвищення рівня освіти та обізнаності про епігенетику серед населення для сприяння здоровому способу життя та зниження ризику розвитку захворювань.

Підвищення ефективності громадських програм здоров'я

- Оцінка та корекція програм.
- ✓ Ефективність інтервенцій. Використання епігенетичних даних для оцінки ефективності існуючих програм громадського здоров'я та внесення коректив для підвищення їхньої ефективності.
- ✓ Адаптація програм. Модифікація програм громадського здоров'я на основі епігенетичних досліджень для кращої адаптації до потреб різних груп населення.

- Інтеграція епігенетики у політику громадського здоров'я.
- ✓ Розробка політик. Включення епігенетичних аспектів у розробку політик громадського здоров'я для забезпечення їхньої наукової обґрунтованості та ефективності.
- ✓ Міждисциплінарний підхід. Інтеграція епігенетичних знань у міждисциплінарні підходи до розв'язання проблем громадського здоров'я, що включають медичні, соціальні та екологічні аспекти.

Епігенетика має значний потенціал для покращення стратегій громадського здоров'я. Включення епігенетичних даних у програми громадського здоров'я дозволяє створювати більш цілеспрямовані та ефективні інтервенції, що враховують індивідуальні та популяційні відмінності у відповідях на екологічні та соціальні фактори. Це сприяє покращенню здоров'я населення, зниженню захворюваності та підвищенню якості життя.

Тема 6: НОВІТНІ ДОСЛІДЖЕННЯ В ЕПІГЕНЕТИЦІ

- 6.1 Епігенетика та персоналізована медицина
- 6.2 Клінічні аспекти епігенетичних досліджень
- 6.3 Етичні аспекти епігенетичних досліджень

Епігенетика – це одна з найперспективніших та найдинамічніших галузей сучасної біології та медицини. Останні досягнення в епігенетичних дослідженнях відкривають нові можливості для розуміння складних біологічних процесів та механізмів регуляції геному, що виходять за межі класичної генетики. Ці дослідження не лише розширюють наші знання про взаємодію між генетичним кодом та навколишнім середовищем, але й мають значний вплив на розробку новітніх медичних технологій та терапевтичних підходів.

У цій темі ми розглянемо останні досягнення в епігенетиці та їхнє значення для персоналізованої медицини, клінічних практик та етичних аспектів досліджень. Особлива увага буде приділена тому, як нові знання та технології можуть бути застосовані для покращення діагностики, профілактики та лікування захворювань, а також які виклики виникають у зв'язку з впровадженням епігенетичних підходів у медицину та суспільство в цілому.

Ця тема забезпечить комплексний огляд новітніх досягнень в епігенетиці та їхнього значення для медицини та суспільства, допомагаючи зрозуміти потенціал та виклики цієї галузі науки.

6.1 Епігенетика та персоналізована медицина

Епігенетичні дослідження і розвиток персоналізованої медицини

Епігенетичні дослідження роблять значний внесок у розвиток персоналізованої медицини, яка ставить за мету розробку індивідуальних лікувальних стратегій на основі унікальних біологічних характеристик кожного пацієнта. Нижче детально розглянуто основні напрямки та механізми, за допомогою яких епігенетика сприяє цій галузі.

1. Епігенетичні маркери та діагностика

Епігенетичні маркери, такі як метилювання ДНК та модифікації гістонів, можуть бути використані для ранньої діагностики захворювань. Наприклад, гіперметилювання промоторних ділянок генів-супресорів пухлин часто зустрічається в різних видах раку і може бути використано як біомаркер для раннього виявлення онкологічних захворювань (рис. 6.1). Такі маркери допомагають виявити захворювання на ранніх стадіях, коли лікування може бути більш ефективним (табл. 6.1).

2. Прогнозування ризику захворювань

Епігенетичні профілі пацієнтів можуть надавати інформацію про їх схильність до певних захворювань (табл. 6.2). Наприклад, дослідження метилювання генів, пов'язаних з метаболічними процесами, може допомогти передбачити ризик розвитку діабету 2 типу або серцево-судинних захворювань (рис. 6.2).

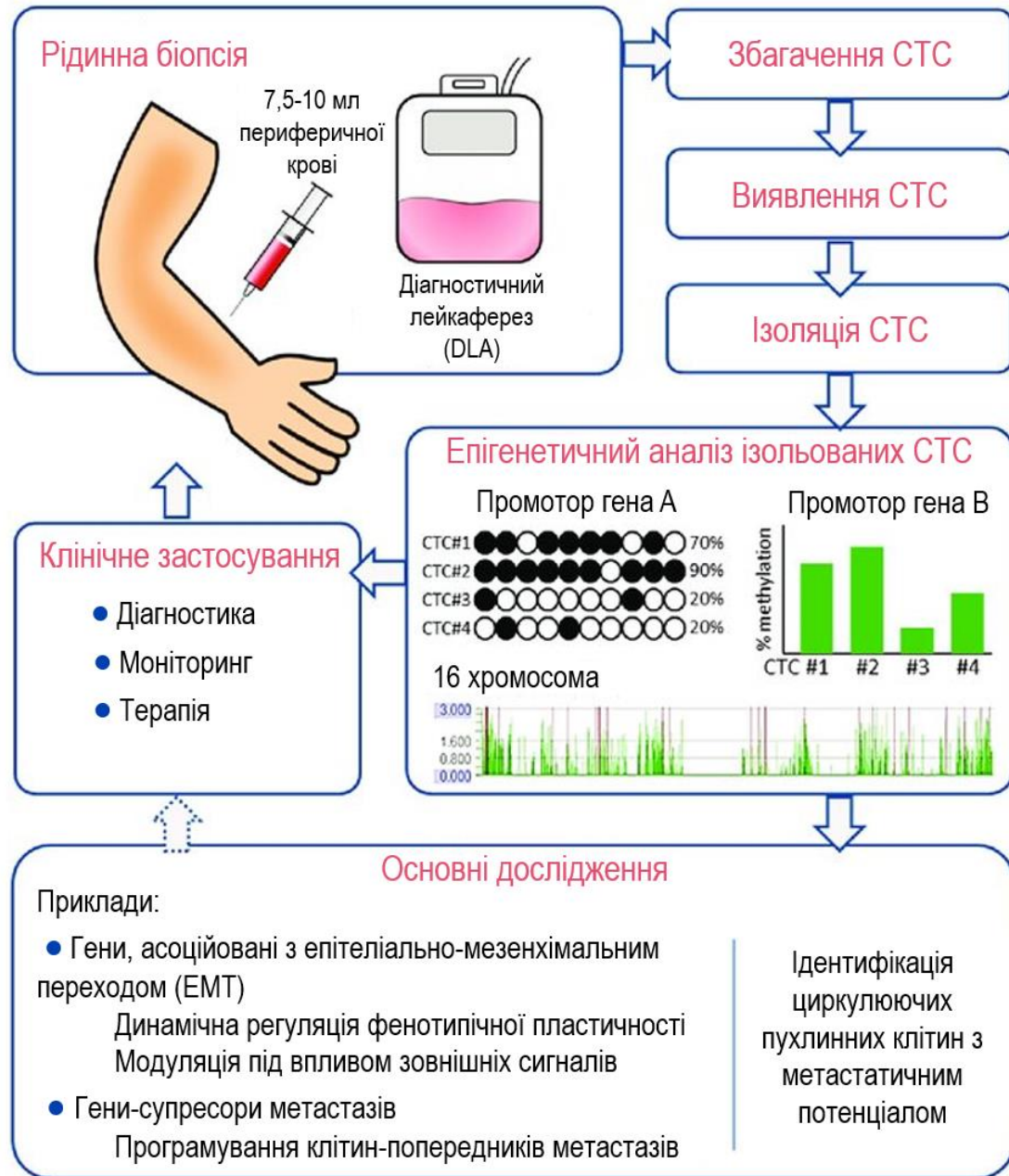


Рис. 6.1 Застосування епігенетичного аналізу CTC* в клініці та наукових дослідженнях

Стандартні зразки крові або діагностичні продукти лейкоферезу (терапевтичне видалення лейкоцитів – напівселективний метод екстракорпоральної гемокорекції), отримані від пацієнтів з раком, можуть бути використані для збагачення, виявлення та ізоляції циркулюючих пухлинних клітин CTC за допомогою різних методів. Ізольовані CTC можуть бути проаналізовані на метилювання ДНК за допомогою різних технологій. Зібрана інформація з цих аналізів може бути використана для вивчення основних молекулярних механізмів метастазування, а в майбутньому, можливо, стане цінною для клінічних застосувань.

* CTC (Circulating Tumor Cells) – циркулюючі пухлинні клітини, які відокремилися від первинної пухлини і потрапили в кровотік – можуть служити важливими маркерами для діагностики, прогнозування та моніторингу ракових захворювань.

Таблиця 6.1

Епігенетичні маркери (метилування ДНК та модифікації гістонів) для ранньої діагностики деяких захворювань

Захворювання	Епігенетичний маркер / Тип модифікації	Ген / Ділянка
Рак легенів	Метилування ДНК	<i>CDKN2A (p16)</i>
Рак грудей	Метилування ДНК	<i>BRCA1</i>
Рак товстого кишечника	Метилування ДНК	<i>SEPT9</i>
Рак простати	Метилування ДНК	<i>GSTP1</i>
Рак печінки	Метилування ДНК	<i>RASSF1A</i>
Гостра мієлоїдна лейкемія (ГМЛ)	Метилування ДНК	<i>MLH1</i>
Нейродегенеративні захворювання	Метилування ДНК	<i>APOE</i> (зокрема <i>APOE</i> промотор)
Рак шлунка	Метилування ДНК	<i>RUNX3</i>
Рак сечового міхура	Метилування ДНК	<i>TWIST1</i>
Серцево-судинні захворювання	Метилування ДНК	<i>LINE-1</i>
Психічні розлади	Метилування ДНК	<i>NR3C1</i> (глюкокортикоїдний рецептор)
Хвороба Альцгеймера	Метилування ДНК	<i>APP, PSEN1</i>
Ниркова недостатність	Метилування ДНК	<i>TGF-β1</i>
Рак яєчників	Метилування ДНК	<i>BRCA1, RASSF1A</i>
Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ)	Метилування ДНК	<i>SERPINE1</i>
Цукровий діабет типу 2	Метилування ДНК	<i>PPARGC1A</i>
Нейропатичний біль	Модифікація гістонів / Ацетилювання гістонів	<i>BDNF</i>

Ця інформація дозволяє вживати превентивних заходів, таких як зміни в способі життя або регулярний медичний контроль, для зниження ризику виникнення захворювань.

Приклад 1. Діабет типу 2

Дослідження показали, що підвищене метилування у промоторній ділянці гена *PPARGC1A* пов'язане зі зниженою експресією цього гена. *PPARGC1A* відіграє важливу роль у регуляції метаболізму глюкози та енергетичного обміну. Зниження його ек-

спресії може призводити до інсулінорезистентності, що є основним фактором ризику розвитку діабету 2 типу. Виявлення цих епігенетичних змін може допомогти у ранній діагностиці та профілактиці захворювання через зміни у способі життя і харчуванні.

Приклад 2. Рак молочної залози

Гіперметилування генів *BRCA1* та *RASSF1A* у тканинах молочної залози пов'язане з підвищеним ризиком розвитку раку. *BRCA1* є геном, що бере участь у репарації ДНК, а *RASSF1A*

Таблиця 6.2

Епігенетичний профіль пацієнта і схильність до певних захворювань

Захворювання	Епігенетичний профіль	Ген/Ділянка	Роль у захворюванні
Діабет 2 типу	Підвищене метилювання у промоторній ділянці <i>PPARGC1A</i>	<i>PPARGC1A</i>	Знижує експресію гена, що призводить до порушень метаболізму глюкози та інсулінорезистентності
Рак молочної залози	Гіперметилювання <i>BRCA1</i> і <i>RASSF1A</i>	<i>BRCA1</i> , <i>RASSF1A</i>	Пригнічення експресії генів, що беруть участь у репарації ДНК і контролі клітинного циклу, підвищує ризик розвитку раку
Рак простати	Гіперметилювання <i>GSTP1</i>	<i>GSTP1</i>	Знижує експресію гена, що пов'язаний із захистом клітин від токсичних речовин, підвищуючи ризик онкогенезу
Рак легенів	Гіперметилювання <i>CDKN2A (p16)</i>	<i>CDKN2A (p16)</i>	Знижує експресію гена, що регулює клітинний цикл, призводячи до неконтрольованого поділу клітин
Нейродегенеративні розлади	Гіпометилювання у промоторній ділянці <i>APOE</i>	<i>APOE</i>	Знижує експресію аполіпопротеїну Е, що може сприяти розвитку хвороби Альцгеймера
Серцево-судинні захворювання	Гіпометилювання <i>LINE-1</i>	<i>LINE-1</i>	Підвищує активність транспозонів, що може сприяти розвитку серцево-судинних захворювань
Астма	Гіперметилювання <i>IL-4</i>	<i>IL-4</i>	Знижує експресію інтерлейкіну-4, що впливає на імунну відповідь і може сприяти розвитку астми
Цукровий діабет 1 типу	Гіпометилювання <i>INS</i>	<i>INS</i>	Збільшує експресію інсуліну, що може бути пов'язано з автоімунними реакціями проти бета-клітин підшлункової залози
Хвороба Паркінсона	Гіпометилювання <i>SNCA</i>	<i>SNCA</i>	Підвищує експресію альфа-синуклеїну, що може сприяти накопиченню токсичних агрегатів білка в нейронах
Рак товстого кишечника	Гіперметилювання <i>SEPT9</i>	<i>SEPT9</i>	Пригнічення експресії цього гена, що сприяє нормальному поділу клітин, підвищує ризик розвитку раку

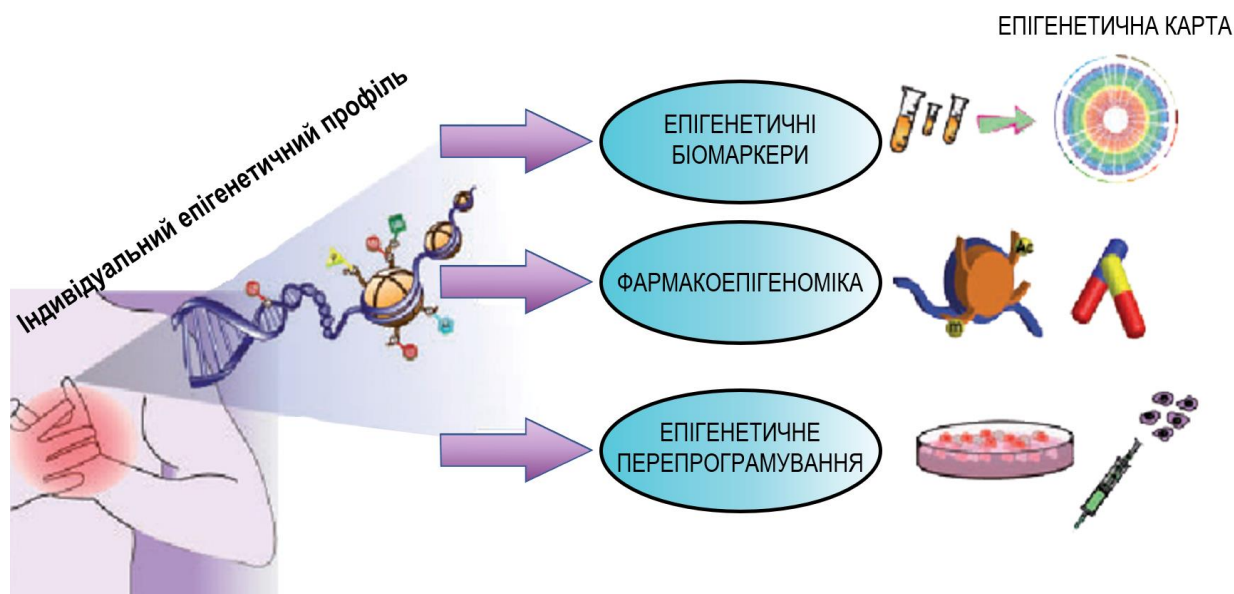


Рис. 6.2 Епігенетика в прецизійній кардіоваскулярній медицині

Розкриття індивідуального епігенетичного ландшафту надає важливу миттєву картину епігенетичного механізму, який можна використовувати для персоналізації діагностичних і терапевтичних підходів у первинній та вторинній профілактиці серцево-судинних захворювань. Доступні технології для дослідження епігеному можуть надати детальні епігенетичні карти на основі взаємодії ДНК з гістоновими білками та ландшафту некодуючих РНК. Індивідуальні епігенетичні карти можуть стати новим інструментом у клінічній практиці для стратифікації серцево-судинного ризику, що виходить за межі традиційних або геномних калькуляторів ризику. Епігенетична інформація також допомагає розшифрувати між- та внутрішньоособистісні варіації у відповідь на ліки. Нарешті, несприятливі епігенетичні патерни можуть піддаватися фармакологічному перепрограмуванню за допомогою хроматин-модифікуючих препаратів або некодуючих РНК.

контролює клітинний цикл. Зниження їх експресії через метилювання може призводити до нестабільності геному і неконтрольованого поділу клітин, що сприяє онкогенезу. Аналіз метилювання цих генів може бути використаний для оцінки ризику розвитку раку грудей та прийняття превентивних заходів.

Приклад 3. Нейродегенеративні розлади

Зміни у метилюванні гена *APOE*, зокрема гіпометилювання промоторної ділянки, можуть бути пов'язані з розвитком хвороби Альцгеймера. *APOE* відіграє ключову роль у транспортуванні ліпідів у мозку та відновленні

нервових клітин. Зниження його експресії може сприяти накопиченню амілоїдних бляшок, характерних для хвороби Альцгеймера. Раннє виявлення таких епігенетичних змін може допомогти у профілактиці та лікуванні захворювання.

Наведемо деякі з превентивних заходів, включаючи зміни в способі життя, які можуть знизити ризик виникнення захворювань, враховуючи епігенетичні аспекти.

- **Діабет 2 типу**
- ✓ **Дієта.** Споживання їжі з низьким вмістом цукру і рафінованих вугле-

- водів, багатої на клітковину, овочі, фрукти та здорові жири.
- ✓ *Фізична активність.* Регулярні фізичні вправи, такі як ходьба, біг, йога, силові тренування, що сприяють покращенню чутливості до інсуліну.
 - ✓ *Підтримка здорової маси тіла* для зниження навантаження на інсулінові рецептори.
 - **Рак молочної залози**
 - ✓ *Дієта.* Вживання антиоксидантів та омега-3 жирних кислот, уникання червоного м'яса та оброблених продуктів ("Оброблені продукти" – це будь-які продукти, які перед упаковкою були приготовані, консервовані, упаковані в мішки, попередньо нарізані або покращені ароматизаторами. Ці процеси по-різному змінюють харчову якість їжі, тому, заморожені страви, набагато гірше поживні, ніж якби їх готували самостійно).
 - ✓ *Фізична активність.* Регулярні фізичні вправи, що допомагають підтримувати здорову масу тіла і знижують рівень естрогену.
 - ✓ *Алкоголь.* Обмеження споживання алкоголю.
 - ✓ *Скринінг.* Регулярні обстеження (мамографія) для раннього виявлення.
 - **Серцево-судинні захворювання**
 - ✓ *Дієта.* Вживання їжі з низьким вмістом насичених жирів, солі і холестерину, багатої на фрукти, овочі, цільні зерна і рибу.
 - ✓ *Фізична активність.* Регулярні аеробні вправи, такі як ходьба, біг, плавання або їзда на велосипеді.
 - ✓ *Куріння.* Відмова від куріння і уникання пасивного куріння.
 - Стрес.* Техніки управління стресом, такі як медитація, йога, дихальні вправи.
 - **Нейродегенеративні розлади (наприклад, хвороба Альцгеймера)**
 - ✓ *Дієта.* Вживання середземноморської дієти, багатої на овочі, фрукти, оливкову олію, рибу і горіхи.
 - ✓ *Фізична активність.* Регулярні фізичні вправи, що сприяють покращенню кровообігу і здоров'ю мозку.
 - ✓ *Ментальна активність.* Підтримка розумової активності через навчання, читання, головоломки і соціальні взаємодії.
 - ✓ *Сон.* Дотримання здорових режимів сну, забезпечення достатньої кількості сну.
 - **Рак легенів**
 - ✓ *Куріння.* Повна відмова від куріння і уникання пасивного куріння.
 - ✓ *Захист від шкідливих речовин.* Використання засобів захисту при роботі з хімічними речовинами, уникання забрудненого повітря.
 - ✓ *Дієта.* Вживання антиоксидантів і продуктів, багатих на вітаміни (особливо А і С), що можуть допомогти захистити клітини від ушкодження.
 - **Астма**
 - ✓ *Навколишнє середовище.* Зниження впливу тригерів, таких як пилок, пил, цвіль, тютюновий дим.
 - ✓ *Фізична активність.* Регулярні фізичні вправи, що зміцнюють дихальну систему, але уникання надмірних навантажень.
 - ✓ *Дієта.* Вживання їжі, багатої на омега-3 жирні кислоти, антиоксиданти і вітамін D.
 - **Діабет 1 типу**
 - ✓ *Харчування матері.* Збалансована дієта під час вагітності, багата на макро- та мікронутрієнти, може знизити ризик автоімунних захворювань у дітей.
 - ✓ *Грудне вигодовування.* Перевага грудного вигодовування над штучним, що може зміцнити імунну систему дитини.

- **Хвороба Паркінсона**
- ✓ **Фізична активність.** Регулярні фізичні вправи, що сприяють здоров'ю мозку і м'язової системи.
- ✓ **Дієта.** Вживання продуктів, багатих на антиоксиданти, вітаміни і омега-3 жирні кислоти.
- ✓ **Захист від токсинів.** Уникання впливу пестицидів і інших токсичних речовин.

Загальні превентивні заходи для зниження епігенетичних ризиків

- **Управління стресом.** Техніки релаксації, медитація, йога для зниження рівня хронічного стресу.
- **Сон.** Забезпечення достатньої кількості якісного сну, дотримання регулярного режиму сну.
- **Генетичне консультування.** Отримання консультацій з приводу генетичних та епігенетичних ризиків і відповідних заходів.

Ці превентивні заходи враховують епігенетичні аспекти і можуть сприяти зниженню ризику розвитку різних захворювань через позитивний вплив на епігенетичні мітки.

3. Персоналізовані терапії

Епігенетичні дослідження відкривають нові можливості для розробки персоналізованих терапевтичних підходів (рис. 6.3, табл. 6.3) Наприклад, інгібітори гістондеацетилаз (HDAC) та інші епігенетичні препарати можуть бути застосовані для лікування певних видів раку, які характеризуються специфічними епігенетичними змінами. Індивідуальний епігенетичний профіль пацієнта може вказати на найефективніші терапевтичні стратегії, мінімізуючи побічні ефекти та підвищуючи ефективність лікування.

181



Рис 6.3 Персоналізована медицина: роль фармакогеноміки та фармакогенетики в лікуванні захворювань

Таблиця 6.3

Персоналізовані терапевтичні підходи з урахуванням епігенетики

Захворювання	Епігенетичні маркери	Терапевтичний підхід
Рак молочної залози	Метилування гена BRCA1	Використання інгібіторів ДНК-метилтрансферази (DNMT), таких як азацитидин і децитабін, для зменшення метилування і реактивації BRCA1. Комбінація з традиційною хіміотерапією для підвищення ефективності лікування
Рак легенів	Метилування промоторів генів APC, RASSF1A, і MGMT	Використання інгібіторів гістондеацетилаз (HDAC), таких як вориностат і ромідепсин, для деметилування і реактивації генів-супресорів пухлин. Поєднання з імунотерапією для підвищення імунної відповіді проти пухлинних клітин
Колоректальний рак	Метилування гена SEPT9	Використання інгібіторів DNMT для зменшення метилування SEPT9 і реактивації його експресії. Комбінація з таргетною терапією на основі моноклональних антитіл (наприклад, проти EGFR) для покращення результатів лікування
Діабет 2 типу	Метилування генів HNF4A і KCNQ1	Індивідуалізація дієтичних планів і режимів фізичної активності на основі епігенетичного профілю. Використання нутрицевтиків, таких як куркумін і ресвератрол, які можуть впливати на епігенетичні мітки, з метою поліпшення метаболічних показників
Нейродегенеративні захворювання (наприклад, хвороба Альцгеймера)	Метилування гена APOE і модифікації гістонів у генах, пов'язаних із нейропластичністю	Використання HDAC-інгібіторів для покращення нейропластичності та когнітивних функцій. Персоналізовані плани харчування і режимів фізичної активності для підтримки здоров'я мозку з урахуванням індивідуального епігенетичного профілю
Аутизм	Метилування гена MECP2	Використання нутрицевтиків, таких як омега-3 жирні кислоти і фолат, які можуть впливати на епігенетичні мітки і покращувати нейророзвиткові показники. Індивідуалізована терапія поведінки з урахуванням епігенетичних змін
Психічні розлади (наприклад, депресія)	Метилування гена BDNF і глюкокортикоїдного рецептора (NR3C1)	Використання антидепресантів у поєднанні з когнітивно-поведінковою терапією (КПТ), враховуючи епігенетичні маркери. Застосування HDAC-інгібіторів для покращення експресії BDNF і підвищення стійкості до стресу.

Загальні підходи щодо персоналізованої терапії

- *Фармакогенетика.* Використання епігенетичного профілю для визначення найбільш ефективних і безпечних лікарських засобів для пацієнта, знижуючи ризик побічних ефектів і підвищуючи терапевтичну ефективність.
- *Нутрігеноміка* наука про вплив харчування на експресію генів). Персоналізація дієтичних рекомендацій на основі епігенетичних маркерів, з метою впливу на експресію генів і зниження ризиків розвитку захворювань.

Ці приклади демонструють, як епігенетичні дослідження можуть сприяти розробці індивідуалізованих терапевтичних підходів, враховуючи унікальні епігенетичні профілі пацієнтів.

4. Розуміння механізмів захворювань

Епігенетичні дослідження допомагають розкрити молекулярні механізми, що лежать в основі різних захворювань (табл. 6.4). Це знання дозволяє розробляти нові підходи до лікування, що базуються на корекції епігенетичних змін. Наприклад, вивчення епігенетичних механізмів, що призводять до нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Альцгеймера, може сприяти створенню нових підходів до терапій, які запобігають або сповільнюють прогресування захворювання.

Ці приклади показують, як епігенетичні дослідження можуть розкрити молекулярні механізми, що лежать в основі різних захворювань, і допомогти розробити нові методи діагностики та терапії.

5. Індивідуалізація лікування

Персоналізована медицина враховує індивідуальні генетичні та епігенетичні особливості пацієнтів для підбору оптимальних лікувальних стратегій (табл. 6.5). Наприклад, епігенетичні зміни можуть впливати на реакцію пацієнтів на певні препарати. Визначення епігенетичного профілю пацієнта дозволяє адаптувати терапевтичні протоколи відповідно до індивідуальних потреб, підвищуючи ефективність лікування та знижуючи ризик побічних ефектів.

Ці приклади демонструють, як знання епігенетичних змін дозволяють персоналізувати підходи до лікування, підвищуючи ефективність терапії та знижуючи ризик побічних ефектів.

6. Епігенетичні дані та стратегії профілактики

Епігенетичні дослідження можуть бути використані для розробки профілактичних стратегій, спрямованих на попередження розвитку захворювань (табл. 6.6). Наприклад, вивчення впливу дієти, фізичної активності та інших факторів способу життя на епігенетичний профіль може допомогти розробити рекомендації для зниження ризику хронічних захворювань. Ці профілактичні заходи можуть бути спрямовані як на окремих осіб, так і на цілі популяції.

Ці приклади демонструють, як епігенетичні дослідження можуть сприяти розробці персоналізованих профілактичних стратегій, які враховують індивідуальні ризики і спрямовані на попередження розвитку захворювань.

Таблиця 6.4

Епігенетичні маркери і молекулярні механізми захворювань

Захворювання	Епігенетичні маркери	Молекулярний механізм	Приклад дослідження
Рак молочної залози	Метилування BRCA1	Метилування BRCA1 пригнічує експресію гена, знижуючи здатність до репарації ДНК, що призводить до розвитку пухлин	Дослідження показали, що гіперметилування BRCA1 часто виявляється у пацієнтів із спадковою схильністю до раку молочної залози
Рак легенів	Метилування генів APC, RASSF1A	Метилування цих генів призводить до інактивації генів-супресорів пухлин, сприяючи неконтрольованому росту клітин	Метилування промоторів APC та RASSF1A часто зустрічається в зразках пухлин легень
Колоректальний рак	Метилування гена SEPT9	Метилування SEPT9 асоціюється зі зниженням його експресії, що сприяє канцерогенезу	SEPT9 метилування використовується як біомаркер для ранньої діагностики колоректального раку
Діабет 2 типу	Метилування генів HNF4A, KCNQ	Метилування цих генів впливає на глюкозний обмін і секрецію інсуліну, підвищуючи ризик розвитку діабету	Дослідження виявили, що підвищене метилування HNF4A і KCNQ1 пов'язане з розвитком діабету типу 2 у людей
Хвороба Альцгеймера	Метилування гена APOE	Метилування APOE може змінювати обмін ліпідів у мозку, сприяючи накопиченню амілоїдних бляшок	Зміни метилування APOE були виявлені у пацієнтів з хворобою Альцгеймера, що сприяє розумінню патогенезу захворювання
Аутизм	Метилування гена MECP2	Метилування MECP2 порушує регуляцію генів, що впливають на розвиток нейронів і синаптичну пластичність	Зміни метилування MECP2 часто зустрічаються у дітей з аутизмом, що допомагає вивчати молекулярні основи цього розладу
Психічні розлади (депресія)	Метилування гена BDNF, NR3C1	Метилування BDNF знижує його експресію, впливаючи на нейропластичність; метилування NR3C1 змінює відповідь на стрес	Дослідження показують, що знижена експресія BDNF і підвищене метилування NR3C1 асоціюються з підвищеним ризиком депресії
Хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ)	Метилування гена SERPINA1	Метилування SERPINA1 знижує експресію білка альфа-1 антитрипсину, що сприяє розвитку ХОЗЛ	Підвищене метилування SERPINA1 було виявлено у пацієнтів з ХОЗЛ, що сприяє розумінню патогенезу захворювання
Астма	Метилування генів IL-6, TNF-α	Метилування цих генів змінює регуляцію запальних процесів, підвищуючи ризик розвитку астми	Дослідження показали зміни метилування IL-6 і TNF-α у дітей, народжених від матерів, які піддавалися впливу забруднення повітря

Таблиця 6.5

Індивідуалізація лікування за допомогою персоналізованої медицини

Захворювання	Епігенетичний маркер	Індивідуалізований підхід	Опис
Рак молочної залози	Метилування BRCA1/BRCA2	Таргетна терапія інгібіторами PARP	Пацієнти з мутаціями BRCA1/BRCA2 або їх епігенетичною інактивацією можуть отримувати лікування інгібіторами PARP
Рак легень	Метилування MGMT	Використання алкілюючих агентів	Метилування гена MGMT корелює з підвищеною чутливістю до алкілюючих агентів, що може вплинути на вибір терапії
Колоректальний рак	Метилування гена MLH1	Імунотерапія інгібіторами контрольних точок	Пацієнти з метилуванням MLH1 мають дефіцит MMR і можуть краще реагувати на імунотерапію
Лейкемія	Метилування CDKN2A	Лікування деметилуючим и агентами	Пацієнти з метилуванням CDKN2A можуть отримувати терапію з використанням деметилуючих агентів, таких як азацитидин
Астма	Метилування гена ORMDL3	Персоналізоване лікування з використанням бронхолітиків та протизапальних препаратів	Пацієнти з підвищеним метилуванням ORMDL3 можуть потребувати більш інтенсивного протизапального лікування
Психічні розлади (депресія)	Метилування гена NR3C1	Терапія антидепресантами, що враховує індивідуальні епігенетичні зміни	Пацієнти з метилуванням NR3C1 можуть краще реагувати на певні види антидепресантів
Діабет 2 типу	Метилування HNF4A	Персоналізована дієта та фізична активність, враховуючи епігенетичний профіль	Пацієнти з метилуванням HNF4A можуть потребувати спеціально підібраної дієти та фізичної активності
Нейродегенеративні захворювання	Метилування гена APP	Лікування антиамілоїдним и препаратами	Пацієнти з метилуванням APP можуть отримувати терапію, спрямовану на зниження рівня амілоїду в мозку
Серцево-судинні захворювання	Метилування гена NOS3	Використання антиоксидантів і антигіпертензивних препаратів	Пацієнти з метилуванням NOS3 можуть потребувати антиоксидантної терапії для зниження ризику серцево-судинних захворювань

Таблиця 6.6

Епігенетичні дослідження і розробка профілактичних стратегій

Захворювання	Епігенетичний маркер	Профілактична стратегія	Опис
Рак молочної залози	Метилування гена BRCA1/BRCA2	Генетичне тестування та профілактична мастектомія	Виявлення метилування BRCA1/BRCA2 може підказати необхідність проведення профілактичної мастектомії або частішого скринінгу для раннього виявлення раку
Рак легень	Метилування гена MGMT	Уникнення впливу канцерогенів	Пацієнти з метилуванням MGMT можуть отримувати рекомендації щодо уникнення куріння та впливу промислових канцерогенів
Колоректальний рак	Метилування гена MLH1	Регулярні колоноскопії та зміни в дієті	Пацієнти з метилуванням MLH1 можуть проходити регулярні колоноскопії та дотримуватись дієти з високим вмістом клітковини
Діабет 2 типу	Метилування гена HNF4A	Персоналізована дієта та фізична активність	Виявлення метилування HNF4A може призвести до розробки індивідуальних дієтичних та фізичних рекомендацій
Серцево-судинні захворювання	Метилування гена NOS3	Антиоксидантна терапія та контроль артеріального тиску	Пацієнти з метилуванням NOS3 можуть отримувати рекомендації щодо антиоксидантної терапії та регулярного контролю артеріального тиску
Астма	Метилування гена ORMDL3	Зниження впливу алергенів та забруднювачів повітря	Виявлення метилування ORMDL3 може підказати необхідність уникнення алергенів та забруднення повітря
Нейродегенеративні захворювання	Метилування гена APP	Інтервенції для зниження рівня амілоїду в мозку	Виявлення метилування APP може призвести до застосування профілактичних заходів для зниження рівня амілоїду, таких як когнітивні тренування або дієти
Психічні розлади (депресія)	Метилування гена NR3C1	Психологічна підтримка та профілактичні заходи для зниження рівня стресу	Пацієнти з метилуванням NR3C1 можуть отримувати рекомендації щодо управління стресом та регулярної психологічної підтримки

7. Трансгенераційна епігенетика

Дослідження епігенетичних змін, які передаються з покоління в покоління, показують, як екологічні та пове-

дінкові фактори можуть впливати на здоров'я нащадків. Це відкриває можливості для розробки інтервенцій, спрямованих на запобігання негативним епігенетичним змінам, що можуть вплинути на майбутні покоління (табл. 6.7)

Таблиця 6.7

Приклади розроблених інтервенцій для запобігання негативним епігенетичним змінам

Інтервенція	Цільова група	Захворювання	Механізм дії	Очікувані результати
Фолієва кислота під час вагітності	Вагітні жінки	Неврологічні порушення у новонароджених	Забезпечення адекватного рівня фолієвої кислоти для запобігання метилюванню ДНК, пов'язаного з дефектами нервової трубки	Зниження частоти народження дітей з дефектами нервової трубки
Здорове харчування та фізична активність	Майбутні батьки (чоловіки і жінки)	Метаболічні захворювання	Регуляція метилювання ДНК та модифікації гістонів через зміни в дієті та рівні фізичної активності	Підвищення метаболічного здоров'я нащадків, зниження ризику діабету та ожиріння у майбутніх поколінь
Відмова від куріння та алкоголю під час вагітності	Вагітні жінки	Респіраторні та когнітивні розлади	Уникнення тератогенних впливів, які можуть змінювати епігенетичні мітки у плода	Зниження ризику розвитку астми, алергій, когнітивних розладів у дітей
Психологічна підтримка та управління стресом	Майбутні матері	Психічні та поведінкові розлади	Запобігання змінам в метилюванні ДНК та рівнях гістонових модифікацій, пов'язаних зі стресом	Зниження ризику розвитку депресії, тривожності, поведінкових проблем у дітей
Зниження впливу забруднювачів довкілля	Вагітні жінки та діти	Респіраторні та ендокринні захворювання	Мінімізація впливу токсичних речовин, які можуть викликати епігенетичні зміни	Підвищення загального здоров'я, зниження захворюваності на астму та порушення ендокринної системи у майбутніх поколінь
Омега-3 жирні кислоти в раціоні	Вагітні жінки та діти	Запальні захворювання	Зміна метилювання ДНК і модифікації гістонів, що зменшують запальні процеси	Зниження ризику розвитку хронічних запальних захворювань, таких як астма та алергії у дітей

Ці приклади показують, як цілеспрямовані інтервенції можуть запобігати негативним епігенетичним змінам, що можуть вплинути на майбутні покоління. Інтервенції можуть бути спрямовані на покращення здоров'я матері та плода, зниження ризику розвитку захворювань у дітей та підвищення загального рівня здоров'я наступних поколінь.

Епігенетичні дослідження є важливим інструментом для розвитку персоналізованої медицини. Вони дозволяють розробляти індивідуальні лікувальні стратегії, що враховують унікальні епігенетичні профілі пацієнтів, прогнозувати ризик захворювань, вдосконалювати діагностику та розробляти ефективні профілактичні заходи. Це забезпечує підвищення результативності лікування та покращення якості життя пацієнтів.

188

6.2 Клінічні аспекти епігенетичних досліджень

Впровадження епігенетичних тестів у клінічну практику

Епігенетичні дослідження відкривають нові можливості для діагностики, прогнозування та лікування захворювань. Впровадження епігенетичних тестів у клінічну практику має потенціал покращити персоналізовану медицину, надаючи більш точну інформацію про індивідуальні особливості пацієнтів. Нижче наведено структурований огляд ключових аспектів впровадження епігенетичних тестів у клінічну практику.

Епігенетичні тести надають цінну інформацію про епігенетичний статус пацієнта, допомагаючи у діагностиці, прогнозуванні та виборі оптимального протоколу лікування. Загалом можна виділити три групи тестів.

1. *Тести на метилювання ДНК.* Ці тести аналізують метилювання ДНК, яке може змінювати експресію генів без зміни послідовності ДНК (табл. 6.8).

Таблиця 6.8

Тести на метилювання ДНК

Епігенетичний тест	Виробник	Призначення
<i>Epi proColon</i>	<i>Epigenomics AG</i>	Неінвазивний тест для виявлення колоректального раку на основі аналізу метилювання гена SEPT9 у зразках плазми крові
<i>ConfirmMDx</i>	<i>MDxHealth</i>	Тест для підвищення точності діагностики раку простати. Він аналізує метилювання генів GSTP1, APC, і RASSF1 у зразках тканини простати
<i>MGMT Promoter Methylation Test</i>	<i>Roche Diagnostics</i>	Тест визначає статус метилювання промотора гена MGMT у пацієнтів з гліобластомою для прогнозування відповіді на хіміотерапію

2. *Тести на модифікації гістонів.* Ці тести вивчають хімічні зміни білків гістонів (табл. 6.9). Модифікації гістонів можуть впливати на структуру хроматину та регулювати експресію генів.
3. *Тести на мікроРНК (miRNA).* Ці тести визначають рівні мікроРНК, які є невеликими некодуючими РНК, що регулюють експресію генів (табл. 6.10). Профілі мікроРНК можуть бути індикаторами наявності або прогресії захворювань, таких як рак.

Ці тести демонструють широкий спектр застосувань епігенетичних досліджень у клінічній практиці, забезпечуючи більш точну діагностику та персоналізоване лікування різних захворювань.

- **Метилювання ДНК**
 - ✓ Тест на метилювання гену MGMT для прогнозування відповіді на лікування темозоломідом у пацієнтів з гліобластою.
 - ✓ Тест на метилювання гену SEPT9 для ранньої діагностики колоректального раку.
- **Модифікації гістонів**
 - ✓ Виявлення специфічних модифікацій гістонів у пацієнтів з різними типами раку для прогнозування відповіді на лікування.
- **МікроРНК (miRNA)**
 - ✓ Аналіз профілю мікроРНК для діагностики та прогнозування перебігу хвороб, таких як рак грудей та рак легенів.

Таблиця 6.9

Тести на модифікації гістонів

Епігенетичний тест	Виробник	Призначення
<i>ChIP-Seq Kits</i>	<i>Active Motif</i>	Тест для аналізу модифікацій гістонів з використанням імунопреципітації хроматину з подальшим секвенуванням (ChIP-Seq). Використовується для дослідження змін у гістонових модифікаціях у зразках клітин

Таблиця 6.10

Тести на мікроРНК (miRNA).

Епігенетичний тест	Виробник	Призначення
<i>miRview</i>	<i>Rosetta Genomics</i>	Тест для виявлення специфічних профілів мікроРНК, які можуть допомогти в діагностиці та класифікації різних видів раку
<i>Oncotype DX</i>	<i>Genomic Health</i>	Хоча цей тест в основному аналізує експресію генів, він також включає аналіз мікроРНК. Використовується для оцінки ризику рецидиву раку молочної залози та вибору оптимального лікування

Процес впровадження епігенетичних тестів

Процес впровадження епігенетичних тестів включає наступні етапи.

1. Розробка та валідація тестів

- ✓ Розробка тесту. Визначення біомаркерів та створення тесту для їх виявлення.
- ✓ Аналітична валідація. Перевірка точності, специфічності та чутливості тесту.
- ✓ Клінічна валідація. Перевірка здатності тесту прогнозувати клінічні результати.

2. Регуляторне схвалення від контролюючих органів до використання

- ✓ Отримання схвалення від відповідних регуляторних органів (наприклад, FDA в США) для використання тесту в клінічній практиці.

3. Впровадження у клінічну практику

- ✓ Освіта та навчання. Навчання медичного персоналу щодо використання та інтерпретації результатів епігенетичних тестів.
- ✓ Інтеграція у клінічні протоколи. Включення епігенетичних тестів у стандартні клінічні протоколи для діагностики та лікування.

Застосування епігенетичних тестів у клініці

Епігенетичні тести у клініці застосовуються для:

1. Ранньої діагностики захворювань.

Використання тестів на метилювання ДНК для раннього виявлення раку, серцево-судинних захворювань та інших хронічних захворювань.

2. Прогнозування відповіді на лікування.

Визначення метилювання певних генів для прогнозування ефективності хіміотерапії, імунотерапії та інших методів лікування.

3. Моніторингу перебігу хвороби.

Використання епігенетичних маркерів для моніторингу прогресії захворювання та оцінки ефективності лікування.

Переваги та виклики впровадження епігенетичних тестів

• Переваги

- ✓ Персоналізований підхід. Надання інформації про індивідуальні особливості пацієнтів, що дозволяє підбирати оптимальні методи лікування.
- ✓ Покращення прогнозування. Забезпечення більш точного прогнозування розвитку та перебігу захворювань.
- ✓ Рання діагностика. Можливість виявлення захворювань на ранніх стадіях, що покращує результати лікування.

• Виклики

- ✓ Технологічні обмеження. Необхідність високої точності та чутливості тестів.
- ✓ Економічні аспекти. Високі витрати на розробку, валідацію та впровадження тестів.
- ✓ Етичні питання. Конфіденційність даних пацієнтів та можливість дискримінації на основі епігенетичної інформації.

Впровадження епігенетичних тестів у клінічну практику має величезний потенціал для покращення діагностики, прогнозування та лікування захворювань. Попри певні виклики, такі тести можуть стати важливим інструментом у персоналізованій медицині, забезпечуючи індивідуальний підхід до кожного пацієнта.

Розробка нових епігенетичних терапій для лікування захворювань

Епігенетичні терапії спрямовані на модифікацію епігенетичних міток, таких як метилювання ДНК та модифікації гістонів, з метою відновлення нормального функціонування генів і лікування захворювань. Вони мають значний потенціал у терапії раку, нейродегенеративних хвороб, серцево-судинних захворювань та інших патологій.

Механізми дії епігенетичних терапій

Механізми дії епігенетичних терапій включають інгібування ферментів, що змінюють епігенетичні мітки, такі як метилювання ДНК та модифікації гістонів, для відновлення нормальної експресії генів (рис. 6.4). Ці терапії спрямовані на активацію або пригнічення певних генів, що можуть бути залучені до розвитку захворювань.

- **Інгібітори ДНК-метилтрансфераз (DNMT)**
 - ✓ **Механізм дії.** Знижують рівень метилювання ДНК, що може відновити експресію пригнічених генів-супресорів пухлин.
 - ✓ **Приклади.** Азацитидин (Vidaza), Децитабін (Dacogen).
 - ✓ **Застосування.** Лікування мієлодиспластичних синдромів (група набутих злоякісних клональних порушень стовбурових гематопоетичних клітин, які мають різноманітні клінічні прояви, морфологічні характеристики та цитогенетичні аномалії) та гострої мієлоїдної лейкемії.
- **Інгібітори гістонових деацетилаз (HDAC)**
 - ✓ **Механізм дії.** Знижують активність HDAC, що призводить до підвищення ацетилювання гістонів і акти-

вації експресії генів, залучених до регуляції клітинного циклу та апоптозу.

- ✓ **Приклади.** Вориностат (Zolinza), Ромідепсин (Istodax).
- ✓ **Застосування.** Лікування Т-клітинних лімфом.
- **Інгібітори гістонових метилтрансфераз (HMT) та деметилаз**
 - ✓ **Механізм дії.** Регулюють рівні метилювання гістонів, що може впливати на компактизацію хроматину і доступність генів для транскрипції.
 - ✓ **Приклади.** Терапії, що націлені на EZH2 (ензим, який метилює гістон H3 у положенні K27).
 - ✓ **Застосування.** Лікування різних видів раку, включаючи неходжкінські лімфоми.

Приклади епігенетичних терапій

- **Терапія раку**
 - ✓ **Рак легенів.** Інгібітори HDAC у комбінації з традиційною хіміотерапією показали збільшення ефективності лікування.
 - ✓ **Рак молочної залози.** Інгібітори DNMT у поєднанні з ендокринною терапією для покращення відповідей у пацієнтів з естроген-рецептор позитивним раком молочної залози.
- **Нейродегенеративні захворювання**
 - ✓ **Хвороба Альцгеймера.** Дослідження на моделях показують, що інгібітори HDAC можуть поліпшувати пам'ять та когнітивні функції шляхом активації експресії генів, пов'язаних з нейропластичністю.
 - ✓ **Хвороба Гентінгтона.** Інгібітори HDAC можуть знижувати симптоми шляхом модулювання експресії генів, що впливають на нейронну функцію та виживання.

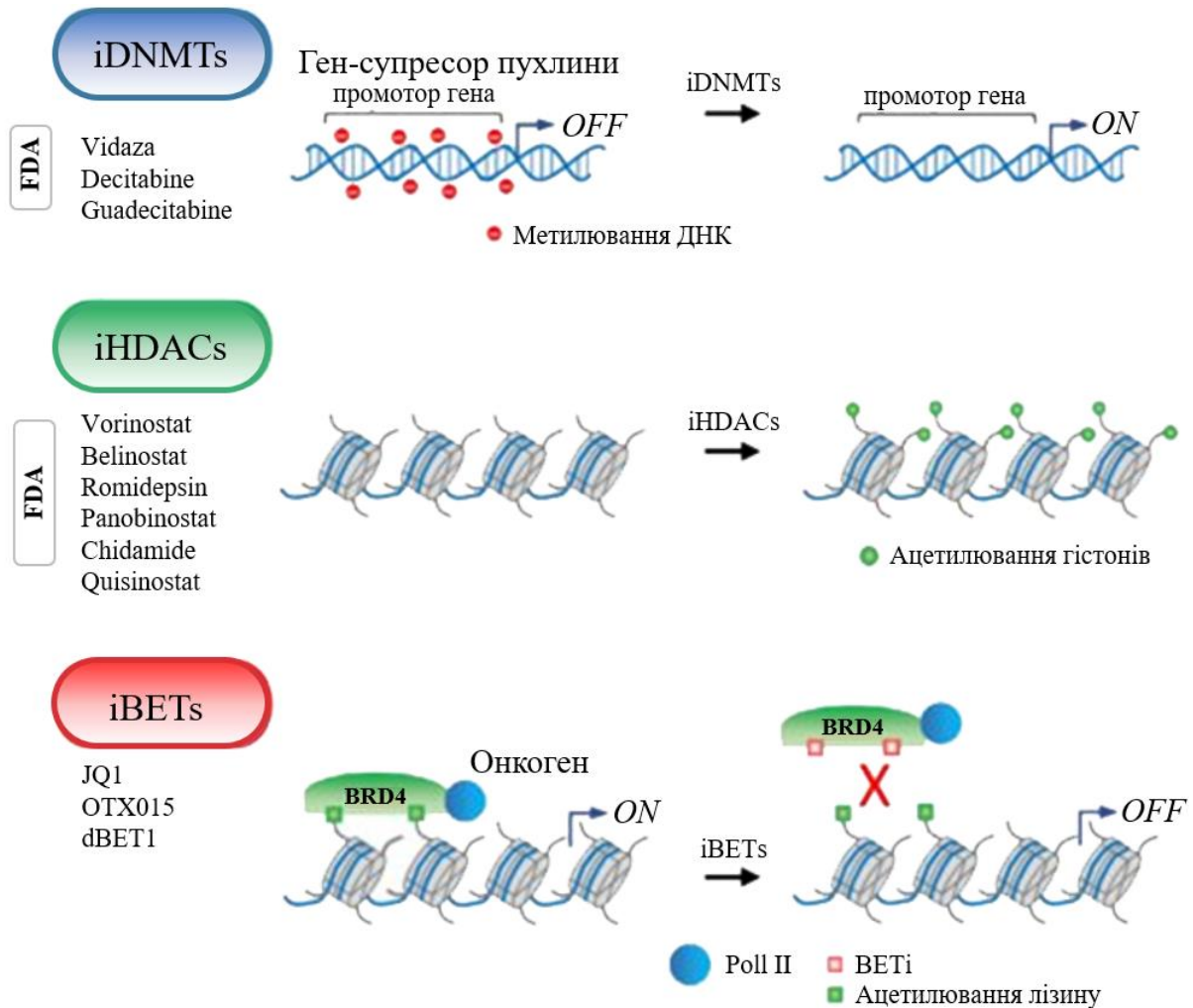


Рис 6.4 Приклади епігенетичних препаратів та їх загальні механізми дії
 Деякі з цих препаратів схвалені *USFDA*, а інші зараз проходять клінічні випробування

iDNMTs – інгібітори ДНК-метилтрансфераз; *iHDACs* – інгібітори гістондеацетилаз; *iBETs* – інгібітори BET-білків; *BETi* – інгібітор BET-білка.

FDA – препарати, схвалені *USFDA* (в дужках назви лікарських засобів, що застосовуються в Україні):

Vidaza (Азациитидин)
Decitabine (Децитабін)
Guadecitabine (Гуадецитабін)
Vorinostat (Вориносат)
Belinostat (Беліносат)

Romidepsin (Ромідепсин)
Panobinostat (Панобіносат)
Chidamide (Хідаміб)
Quisinostat

Виклики та перспективи

- **Визначення біомаркерів.** Пошук специфічних епігенетичних біомаркерів для прогнозування відповіді на тера-

пію та моніторингу ефективності лікування.

- **Персоналізація терапій.** Розробка персоналізованих підходів, які враховують індивідуальні епігенетичні профілі пацієнтів для підвищення

ефективності та мінімізації побічних ефектів.

- **Комбінаційні терапії.** Вивчення комбінованого використання епігенетичних терапій з іншими методами лікування, такими як імунотерапія та таргетні терапії.

Розробка нових напрямків епігенетичної терапії є перспективним напрямком у медицині, що може значно покращити лікування багатьох захворювань. Вдосконалення методів виявлення епігенетичних міток та їх модифікації відкриває нові можливості для персоналізованого підходу до лікування пацієнтів, забезпечуючи більш точну та ефективну терапію.

Використання епігенетичних даних у прогресі клінічних досліджень

193

Епігенетичні дані стають все більш важливими в клінічних дослідженнях, надаючи унікальну можливість розуміння механізмів захворювань та розробки індивідуалізованих терапій. Ці дані використовуються на різних етапах клінічних досліджень, від виявлення біомаркерів до оцінки ефективності терапії.

Етапи використання епігенетичних даних у клінічних дослідженнях

1. Виявлення та валідація біомаркерів.

- ✓ **Метилування ДНК.** Виявлення специфічних епігенетичних змін, таких як метилування ДНК у певних генах, може слугувати біомаркерами для ранньої діагностики або прогнозу захворювань.
- ✓ **Модифікації гістонів.** Аналіз змін у модифікаціях гістонів, таких як ацетилювання або метилування, допо-

магає ідентифікувати нові біомаркери для різних патологічних станів.

2. Розробка та тестування терапій.

- ✓ **Розробка інгібіторів.** Епігенетичні дослідження допомагають у розробці нових інгібіторів, таких як інгібітори HDAC або DNMT, які можуть використовуватись у лікуванні онкологічних та інших захворювань.
- ✓ **Клінічні випробування.** Епігенетичні профілі пацієнтів використовуються для стратифікації груп у клінічних випробуваннях, що підвищує точність оцінки ефективності та безпеки нових терапій.

3. Моніторинг та оцінка ефективності лікування.

- ✓ **Динамічні зміни епігенетичних міток.** Відстеження змін епігенетичних міток під час лікування дозволяє оцінити ефективність терапії та зробити корекцію лікувальних підходів.
- ✓ **Побічні ефекти.** Аналіз епігенетичних змін допомагає виявити потенційні побічні ефекти терапій на молекулярному рівні, що сприяє розробці більш безпечних препаратів.

Приклади застосування епігенетичних даних у клінічних дослідженнях

1. Рак молочної залози

- ✓ **Біомаркер.** Гіперметилування гена BRCA1 використовується як біомаркер для прогнозування відповіді на певні хіміотерапії.
- ✓ **Терапія.** Інгібітори HDAC тестуються в клінічних випробуваннях для пацієнтів з тричі негативним раком молочної залози.

2. Нейродегенеративні захворювання

- ✓ **Біомаркер.** Зміни метилування у генах, пов'язаних з нейродегенеративними процесами, використовуються для ранньої діагностики хвороби Альцгеймера.
- ✓ **Терапія.** Тестування нових епігенетичних терапій, таких як інгібітори

DNMT, для зниження прогресії нейродегенеративних захворювань.

3. **Метаболічні захворювання**

- ✓ **Біомаркер.** Метилування ДНК у генах, що регулюють обмін речовин, допомагає прогнозувати ризик розвитку діабету 2 типу.
- ✓ **Терапія.** Використання епігенетичних профілів для розробки індивідуалізованих дієтичних та фармакологічних інтервенцій.

Використання епігенетичних даних у клінічних дослідженнях відкриває нові можливості для розуміння патогенезу захворювань, розробки та оцінки нових терапій. Це дозволяє розробляти більш ефективні та персоналізовані підходи до лікування, що підвищує якість медичної допомоги та покращує результати лікування пацієнтів.

194

6.3. **Етичні аспекти епігенетичних досліджень**

Епігенетичні дослідження відкривають нові горизонти в біомедичних науках, але також породжують ряд етичних викликів та проблем. Важливо розглядати ці аспекти для забезпечення етичності та справедливості у використанні епігенетичних даних.

Етичні виклики та проблеми, пов'язані з використанням епігенетичних даних

Епігенетичні дані мають великий потенціал для медичних досліджень та терапій, але їх використання породжує значні етичні виклики. Ці виклики включають питання конфіденційності, інформованої згоди, соціальної справедливості, генетичної дискримінації та впливу на майбутні покоління.

1. **Конфіденційність та приватність**

- ✓ **Захист персональних даних.** Епігенетичні дані містять інформацію, яка

може розкрити схильність до певних захворювань, що потребує високого рівня захисту персональної інформації.

- ✓ **Анонімізація даних.** Використання методів анонімізації для захисту приватності учасників досліджень.

2. **Інформована згода**

- ✓ **Повнота інформації.** Учасники досліджень повинні отримувати повну інформацію про мету, методи та можливі наслідки використання їх епігенетичних даних.
- ✓ **Згода на довгострокове зберігання даних.** Необхідність отримання згоди на зберігання та подальше використання епігенетичних даних у майбутніх дослідженнях.

3. **Соціальна справедливість**

- ✓ **Доступ до результатів досліджень.** Забезпечення рівного доступу до нових діагностичних та терапевтичних методів, розроблених на основі епігенетичних даних.
- ✓ **Попередження дискримінації.** Захист від можливого використання епігенетичних даних для дискримінації у сфері зайнятості, страхування або соціальних послуг.

4. **Генетична дискримінація**

- ✓ **Ризик стигматизації.** Оскільки епігенетичні дані можуть вказувати на схильність до певних захворювань, існує ризик стигматизації окремих індивідів або груп населення.
- ✓ **Правові заходи.** Введення законодавчих заходів для запобігання дискримінації на основі генетичної інформації.

5. **Трансгенераційна етика**

- ✓ **Вплив на майбутні покоління.** Розуміння того, що епігенетичні зміни можуть передаватися нащадкам, що викликає необхідність оцінки довгострокових наслідків інтервенцій.
- ✓ **Етична відповідальність.** Необхідність враховувати етичну відповіді-

дальність за вплив на здоров'я майбутніх поколінь.

6. Інтерпретація та використання даних

- ✓ *Правильна інтерпретація результатів.* Забезпечення належної інтерпретації епігенетичних даних, щоб уникнути неправильних висновків та рекомендацій.
- ✓ *Прозорість у дослідженнях.* Публікація методів та результатів досліджень для забезпечення прозорості та можливості незалежної перевірки.

Епігенетичні дослідження мають великий потенціал для покращення розуміння захворювань та розробки нових терапій, але також породжують значні етичні виклики. Забезпечення конфіденційності, інформованої згоди, соціальної справедливості та запобігання дискримінації є ключовими аспектами, які повинні бути враховані для етичного та відповідального використання епігенетичних даних.

Захист конфіденційності та права пацієнтів у контексті епігенетичних досліджень

Епігенетичні дослідження надають важливу інформацію про вплив навколишнього середовища та способу життя на генетичний матеріал людини. Проте, збирання, зберігання та використання таких даних вимагає суворих заходів для забезпечення захисту конфіденційності та прав пацієнтів.

1. Важливість конфіденційності.

Захист конфіденційності пацієнтів є ключовим аспектом у проведенні епігенетичних досліджень. Епігенетичні дані можуть містити особисту інформацію, яка впливає не тільки на самих пацієнтів, але й на їхні родини. Порушення конфіденційності може призвести до соціальної стигматизації, дискримінації та інших негативних наслідків.

2. Інформована згода пацієнта.

Перед проведенням епігенетичних досліджень пацієнти повинні надавати інформовану згоду. Це передбачає, що вони мають бути повністю обізнані про мету дослідження, які дані будуть зібрані, як ці дані будуть використовуватися та зберігатися, і які ризики можуть виникнути. Пацієнти повинні мати право відкликати свою згоду в будь-який час.

3. Анонімізація даних. Для захисту конфіденційності епігенетичні дані повинні бути анонімізовані або псевдонімізовані. Це означає, що ідентифікаційні дані пацієнтів повинні бути відокремлені від їхніх біологічних зразків та дослідницьких даних. Анонімізація допомагає знизити ризик несанкціонованого доступу до чутливої інформації.

4. Політики та регулювання. Впровадження чітких політик та регулювань на рівні закладів охорони здоров'я та науково-дослідних установ є необхідним для захисту конфіденційності пацієнтів. Ці політики повинні охоплювати всі аспекти роботи з епігенетичними даними, включаючи збирання, зберігання, використання та передачу даних.

5. Етичні комітети. Етичні комітети відіграють важливу роль у захисті прав пацієнтів під час проведення епігенетичних досліджень. Вони мають забезпечувати, що всі дослідження проводяться відповідно до етичних норм та стандартів, а права та конфіденційність пацієнтів повністю захищені.

5. Освіта та обізнаність. Підвищення обізнаності серед науковців, медичних працівників та самих пацієнтів про важливість конфіденційності та права пацієнтів у контексті епігенетичних досліджень є критичним. Це може включати проведення тренінгів, семінарів та інформаційних кампаній.

Захист конфіденційності та прав пацієнтів є фундаментально важливим у

проведенні епігенетичних досліджень. Забезпечення належних заходів для захисту цієї інформації сприятиме довірі пацієнтів до медичних досліджень та підвищенню якості отриманих даних.

Соціальні та юридичні наслідки застосування епігенетичних технологій

Епігенетичні технології відкривають нові горизонти в медицині та біології, дозволяючи зрозуміти, як навколишнє середовище і спосіб життя можуть впливати на експресію генів. Однак, їх застосування має не лише наукове і медичне значення, а й важливі соціальні та юридичні наслідки. Впровадження епігенетичних технологій може призвести до стигматизації, дискримінації та викликати питання конфіденційності даних. Тому важливо розглядати ці аспекти для забезпечення етичного та справедливого використання епігенетичної інформації.

• Соціальні наслідки

1. Стигматизація та дискримінація

- ✓ *Стигматизація індивідів.* Знання про епігенетичні схильності до захворювань може призвести до стигматизації окремих осіб або груп населення. Наприклад, люди зі схильністю до психічних захворювань можуть стикатися з упередженнями та дискримінацією в суспільстві.
 - ✓ *Дискримінація на робочому місці та в страхуванні.* Інформація про епігенетичні ризики може бути використана роботодавцями або страховими компаніями для відмови в працевлаштуванні або наданні страхових послуг, що створює нерівність у суспільстві.
- ##### 2. Психологічний вплив
- ✓ *Страх та тривога.* Люди, які знають про свої епігенетичні схильності до певних захворювань, можуть відчувати підвищений рівень тривоги та

страху, що може впливати на їхнє психічне здоров'я.

- ✓ *Зміна поведінки.* Інформація про епігенетичні ризики може стимулювати людей до зміни способу життя для зниження ризику захворювань, що може бути як позитивним, так і негативним наслідком, залежно від контексту.

3. Соціальна нерівність

- ✓ *Доступ до медичних технологій.* Розрив у доступі до передових епігенетичних технологій може посилити соціальну нерівність, оскільки тільки певні групи населення можуть скористатися перевагами нових діагностичних та лікувальних методів.

• Юридичні наслідки

1. Конфіденційність та захист даних

- ✓ *Законодавчий захист персональних даних.* Необхідність розробки та впровадження законів, що забезпечують захист епігенетичної інформації, щоб уникнути неправомірного використання та порушення конфіденційності.
 - ✓ *Анонімізація та зберігання даних.* Вимоги до зберігання та обробки епігенетичних даних включають обов'язкову анонімізацію, щоб забезпечити приватність індивідів.
- ##### 2. Право на інформовану згоду
- ✓ *Інформована згода.* Законодавчі вимоги до забезпечення повного інформування учасників досліджень про мету, методи та можливі наслідки використання їхніх епігенетичних даних.
 - ✓ *Згода на подальше використання даних.* Необхідність отримання згоди на зберігання та подальше використання епігенетичних даних для майбутніх досліджень.
- ##### 3. Генетична дискримінація
- ✓ *Антидискримінаційні закони.* Введення законодавчих заходів для запобігання дискримінації на основі епігенетичної інформації у сфері зай-

нятості, страхування та надання соціальних послуг.

- ✓ *Захист від несправедливого поводження.* Забезпечення правової бази для захисту осіб від несправедливого поводження, пов'язаного з їхніми епігенетичними даними.

Приклади юридичних ініціатив

1. Закон про недискримінацію за генетичною інформацією (США)

- ✓ *Закон про недискримінацію за генетичною інформацією (GINA).* Забороняє дискримінацію на основі генетичної інформації при працевлаштуванні та медичному страхуванні в США. Цей закон також може бути розширений для включення епігенетичної інформації.

2. Регламенти Європейського Союзу

- ✓ *Регламент ЄС про захист даних (GDPR).* Включає положення щодо захисту персональних даних, які можуть бути застосовані до епігенетичної інформації, забезпечуючи високий рівень конфіденційності та захисту даних.

Епігенетичні дослідження відкривають нові можливості в медичній науці та практиці, але також породжують серйозні соціальні та юридичні виклики. Захист конфіденційності, забезпечення інформованої згоди, запобігання дискримінації та забезпечення рівного доступу до медичних технологій є ключовими аспектами, які повинні бути враховані для етичного та справедливого використання епігенетичних даних.

Додаток 1

Орієнтовний план програми громадського здоров'я з урахуванням епігенетичних аспектів

1. Вступ

- *Цілі програми.* Опис мети програми, включаючи покращення здоров'я населення та зниження захворюваності через епігенетичні інтервенції.
- *Обґрунтування.* Пояснення, чому епігенетика є важливим аспектом громадського здоров'я та як вона може бути використана для покращення профілактики та лікування захворювань.

2. Огляд літератури та доказова база

- *Огляд епігенетичних досліджень.* Аналіз останніх досліджень у сфері епігенетики та їх впливу на здоров'я.
- *Приклади успішних інтервенцій.* Опис випадків, де епігенетичні інтервенції мали позитивний вплив на здоров'я населення.

3. Цільова аудиторія

- *Ідентифікація груп ризику.* Визначення груп населення, які можуть отримати найбільшу користь від програми (наприклад, діти, вагітні жінки, люди похилого віку).
- *Оцінка потреб.* Аналіз епідеміологічних даних для оцінки основних проблем здоров'я у цільових групах.

4. Стратегії та інтервенції

- *Покращення харчування.* Впровадження програм, що сприяють здоровому харчуванню з урахуванням епігенетичних аспектів.
- *Зниження рівня забруднення.* Заходи для зменшення впливу забруднення на епігенетичний профіль населення.
- *Підвищення фізичної активності.* Розробка програм, які стимулюють фізичну активність, враховуючи епігенетичні дані.
- *Соціальні ініціативи.* Заходи для покращення психосоціального середовища та зменшення стресових факторів.

5. Інформування та освіта

- *Підвищення обізнаності.* Кампанії для інформування населення про важливість епігенетики у громадському здоров'ї.
- *Освітні програми.* Навчальні курси та семінари для медичних працівників та населення про епігенетичні фактори та їх вплив на здоров'я.

6. Моніторинг та оцінка ефективності

- *Показники ефективності.* Визначення ключових показників для оцінки успішності програми.
- *Методи моніторингу.* Опис методів збору даних та аналізу результатів.
- *Аналіз результатів.* Оцінка ефективності інтервенцій та корекція програми за необхідності.

7. Фінансування та ресурси

- *Оцінка витрат.* Аналіз фінансових потреб для реалізації програми.
- *Джерела фінансування.* Визначення можливих джерел фінансування (державні гранти, приватні фонди, міжнародні організації).
- *Ресурсне забезпечення.* Опис необхідних ресурсів, включаючи кадрові, технічні та матеріальні.

8. Юридичні та етичні аспекти

- *Правові питання.* Вивчення законодавчої бази, що регулює епігенетичні дослідження та їх застосування.
- *Етичні питання.* Розгляд етичних аспектів використання епігенетичних даних, включаючи конфіденційність та інформовану згоду.

9. Партнерство та співпраця

- *Взаємодія з організаціями.* Встановлення партнерських відносин з медичними установами, науково-дослідними інститутами та громадськими організаціями.
- *Міжнародна співпраця.* Співпраця з міжнародними організаціями для обміну досвідом та ресурсами.

10. Висновки та рекомендації

- *Загальні висновки.* Підсумок основних положень програми.
- *Рекомендації.* Пропозиції щодо подальших кроків та можливостей розширення програми.

Цей план охоплює всі ключові аспекти розробки програми громадського здоров'я з урахуванням епігенетичних факторів, забезпечуючи структурований підхід до вирішення важливих проблем здоров'я населення.

Орієнтовні теми для заключного проекту програми громадського здоров'я

1. **Вплив епігенетичних змін на здоров'я населення в умовах забрудненого середовища**
 - ✓ Дослідження впливу забруднення повітря на епігенетичні мітки у дітей та дорослих.
 - ✓ Розробка програм для зменшення впливу забруднення на здоров'я населення.
2. **Епігенетичні аспекти профілактики та лікування раку**
 - ✓ Вивчення епігенетичних маркерів, що пов'язані з розвитком раку.
 - ✓ Розробка персоналізованих терапій на основі епігенетичних даних.
3. **Епігенетичні зміни внаслідок харчових інтервенцій**
 - ✓ Дослідження впливу різних дієт на епігенетичні профілі населення.
 - ✓ Розробка рекомендацій з харчування для профілактики захворювань.
4. **Роль епігенетики у боротьбі зі стресом та психічними розладами**
 - ✓ Вивчення епігенетичних змін, викликаних стресом.
 - ✓ Розробка програм для зниження стресу та покращення психічного здоров'я.
5. **Епігенетичні механізми старіння та методи їх модифікації**
 - ✓ Дослідження епігенетичних змін, пов'язаних зі старінням.
 - ✓ Розробка програм для продовження активного та здорового життя.
6. **Епігенетичні дослідження у сфері репродуктивного здоров'я**
 - ✓ Вивчення впливу епігенетичних факторів на репродуктивну функцію.
 - ✓ Розробка інтервенцій для покращення репродуктивного здоров'я.
7. **Використання епігенетичних даних для розробки програм боротьби з діабетом**
 - ✓ Дослідження епігенетичних маркерів, пов'язаних з ризиком розвитку діабету.
 - ✓ Розробка персоналізованих профілактичних програм.
8. **Вплив фізичної активності на епігенетичний профіль населення**
 - ✓ Дослідження змін епігенетичних міток у відповідь на різні рівні фізичної активності.
 - ✓ Розробка рекомендацій з фізичної активності для підтримки здоров'я.
9. **Епігенетика та здоров'я матері і дитини**
 - ✓ Вивчення епігенетичних змін у матерів та їхніх дітей.
 - ✓ Розробка програм підтримки здоров'я вагітних жінок та новонароджених.
10. **Епігенетичні дослідження в контексті пандемій**
 - ✓ Аналіз епігенетичних змін у пацієнтів, що перенесли інфекційні захворювання, такі як COVID-19.
 - ✓ Розробка стратегій для зниження негативних довгострокових наслідків пандемій на епігенетичний профіль населення.

Приклад виконаного проекту

Вплив епігенетичних змін на здоров'я населення в умовах забрудненого середовища

Заголовок проекту.

Епігенетичні зміни у відповідь на забруднення повітря та їхній вплив на здоров'я дітей в урбанізованих районах

Вступ

Мета цього проекту – вивчити вплив забруднення повітря на епігенетичні зміни у дітей, що проживають в урбанізованих районах, та оцінити довгострокові наслідки цих змін для здоров'я. Проект має на меті розробити рекомендації для покращення здоров'я дітей через зниження впливу шкідливих факторів навколишнього середовища.

201

Завдання

1. Провести аналіз літератури щодо впливу забруднення повітря на епігенетичні зміни.
2. Вибрати цільову групу дітей для дослідження.
3. Зібрати дані про рівні забруднення повітря в обраних районах.
4. Відібрати біологічні зразки (кров, слина) від учасників дослідження.
5. Провести аналіз метилювання ДНК у зразках.
6. Виявити асоціації між рівнями забруднення повітря, епігенетичними змінами та станом здоров'я дітей.
7. Розробити рекомендації для громадського здоров'я.

Методологія

1. Аналіз літератури. Огляд наукових публікацій щодо впливу забруднення повітря на епігенетику та здоров'я.
2. Вибір цільової групи. Діти віком 6-12 років, що проживають в районах з високим та низьким рівнем забруднення повітря.
3. Збір даних про забруднення. Вимірювання рівнів PM2.5, NO₂ та інших забруднювачів у вибраних районах.
4. Збір біологічних зразків. Збирання крові та слини від учасників дослідження з відповідними згодами батьків.
5. Аналіз метилювання ДНК. Використання методів масивів метилювання ДНК або секвенування для визначення епігенетичних змін.
6. Статистичний аналіз. Використання статистичних методів для виявлення кореляцій між рівнями забруднення, епігенетичними змінами та здоров'ям дітей.

Результати

- ✓ Встановлено значну кореляцію між високими рівнями забруднення повітря та змінами в метилюванні генів, пов'язаних із запальними процесами (IL-6, TNF- α).
- ✓ Діти, що проживають в районах з високим рівнем забруднення, мають підвищений ризик розвитку астми та інших респіраторних захворювань.
- ✓ Виявлено епігенетичні маркери, що можуть слугувати ранніми індикаторами негативного впливу забруднення на здоров'я дітей.

Обговорення

- ✓ Забруднення повітря є серйозним екологічним та медичним викликом, що має довготривалий вплив на здоров'я населення.
- ✓ Епігенетичні зміни можуть пояснити механізми, через які забруднення впливає на здоров'я.
- ✓ Розроблені рекомендації щодо зниження впливу забруднення можуть допомогти зменшити негативні наслідки для здоров'я.

Рекомендації

- ✓ Запровадити заходи для зниження рівнів забруднення повітря, такі як покращення якості повітря в школах та житлових районах.
- ✓ Провести додаткові дослідження для моніторингу довгострокових епігенетичних змін.
- ✓ Використовувати епігенетичні маркери для ранньої діагностики та профілактики захворювань, пов'язаних з екологічними факторами.

Висновки

Проект демонструє важливість інтеграції епігенетичних досліджень в програми громадського здоров'я для покращення здоров'я дітей, що проживають в умовах високого рівня забруднення повітря. Використання епігенетичних маркерів дозволяє не лише краще зрозуміти механізми впливу забруднення на здоров'я, але й розробити ефективні профілактичні стратегії.

ПОСИЛАННЯ НА ДЖЕРЕЛА ІЛЮСТРАЦІЙ

Обкладинка. [Link](#)

- 1.1 About Epigenetic Wiping. (n.d.). Weebly. [Link](#)
- 1.4 Butterfly Conservation. (n.d.). Map Butterfly (*Araschnia levana*). *Butterfly Conservation*. [Link](#)
- 1.5 Quora. (n.d.). What, in your opinion, are the most interesting underwater organisms? Quora. [Link](#)
Tok P. Penentuan Jenis Kelamin Hewan. EDUBIO Informatif dan Mencerahkan. [Link](#)
- 1.6 Daily Mail. (2013, June 1). Can you tell the difference? Photographer captures striking similarities between identical twins. *Daily Mail Online*. [Link](#)
- 1.7 Science Photo Gallery. (n.d.). Coloured SEM of sperm on egg during fertilisation. *Science Photo Gallery*. [Link](#)
Músculo, Regeneración, Fitness - DISPROSAL. DISPROSAL. [Link](#).
- 1.11 Bard J. Systems developmental biology: the use of ontologies in annotating models and in identifying gene function within and across species. *Mammalian Genome*. 2007. Vol. 18, no. 6-7. P. 402–411. [Link](#).
- 1.12 [Link](#)
- 1.13 [Link](#)
- 1.14 Smithsonian Magazine. (2012). Thalidomide Image. *Smithsonian Magazine*. [Link](#)
- 1.15 Zbruc. (n.d.). Epigenetics: The New Science. *Zbruc*. [Link](#)
- 1.16 Prusiner y los priones. *Curiosidades científicas*. [Link](#).
Stanford Medicine. (n.d.). Andrew Fire - Profile. *Stanford Medicine*. [Link](#)
NNDB. (n.d.). Craig C. Mello. *NNDB*. [Link](#)
Wikipedia. (n.d.). Robert Edwards (physiologist). *Wikipedia, The Free Encyclopedia*. [Link](#)
Nobel Prize. (n.d.). Facts about the 2012 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *NobelPrize.org*. [Link](#)
[Link](#)
- 2.1 Wikimedia Commons. (n.d.). Chromatine [Image]. *Wikimedia Commons*. [Link](#)
Wikipedia. (n.d.). Chromosoom [Image, Dutch text]. *Wikipedia, die freie Enzyklopädie*. [Link](#)
- 2.2 Roadmap Epigenomics Consortium, Kundaje, A., Meuleman, W., Ernst, J., Bilenky, M., Yen, A., ... & Kellis, M. (2015). Integrative analysis of 111 reference human epigenomes. *Nature*, 518(7539), 317–330. [Link](#)
- 2.3 CARTISTEM-Product Description-Products-Shandong Yuansheng Pharmaceutical Co., Ltd. 山东源生制药有限公司. [Link](#).
- 2.4 Dauer W. T., Worman H. J. The Nuclear Envelope as a Signaling Node in Development and Disease. *Developmental Cell*. 2009. Vol. 17, no. 5. P. 626–638. [Link](#), [Link](#)

- 2.5 Epigenetic Mechanisms of Pulmonary Hypertension / G. H. Kim et al. Pulmonary Circulation. 2011. Vol. 1, no. 3. P. 347–356. [Link](#), [Link](#)
- 2.6 Epiphany ASD. (2014, January). Epigenetics and autism. *Epiphany ASD*. [Link](#)
- 2.9, 2.10, 2.11 Angrisano, T. (2018). *DNA methylation and chromatin state dynamics during differentiation*. Dipartimento di Biologia, Università di Napoli Federico II.
- 2.14 Biological context - Methylator Documentation. Methylator Documentation. [Link](#)
- 2.15 Talbott S. L. The mediating dance of the nucleosome. Science, Technology, and Human Responsibility. 2009. No. 177. [Link](#)
- 2.16 Fang, H., & Lu, J. (2013). Intra- and inter-nucleosome interactions of the core histone tail domains in higher-order chromatin structure. *ResearchGate*. [Link](#)
- 2.17, 2.19 SvitPPT. (n.d.). Регуляція транскрипції еукаріот. *SvitPPT*. [Link](#)
- 2.20 Nature Education. (n.d.). DNA Packaging: Nucleosomes and Chromatin. *Scitable by Nature Education*. [Link](#)
- 2.21 Nestler, E. J., & Hyman, S. E. (2012). Using mouse models to identify the molecular mechanisms mediating gene-by-environment interactions in depressive illness. *ResearchGate*. [Link](#)
- 2.23 Histology Guide. (n.d.). Euchromatin and Heterochromatin. *MedCell*. [Link](#)
- Mechanobiology Institute, NUS. (n.d.). What are Chromatin, Heterochromatin, and Euchromatin? *MBInfo*. [Link](#)
- 2.24 Raut S. Genetic organization of Eukaryotes and Prokaryotes. Wagh college of Pharmacy, Nasik. pharmacy nashik college, pharmacy college nashik, k.k. wagh pharmacy nashik college. [Link](#)
- 2.26 Quizlet. (n.d.). Capítulo 12: Control de la expresión genética [Flashcards]. *Quizlet*. [Link](#)
- 2.27 SlidePlayer. (n.d.). Control of Gene Expression [Presentation]. *SlidePlayer*. [Link](#)
- 2.28 Klug, W. S., Cummings, M. R., Spencer, C. A., Palladino, M. A., & Killian, D. J. (2019). *Concepts of Genetics* (12th ed., p. 437). Pearson.
- 2.29 Verdeguer F. Epigenetic footprint of obesity and diabetes. [Link](#)
- 2.30 Cambridge University Press. (n.d.). Epigenomics in Disease Biology. In Tollefsbol, T. O. (Ed.), *Epigenomics*. [Link](#)
- 2.31 Lysine methylation of transcription factors in cancer / D. Han et al. Cell Death & Disease. 2019. Vol. 10, no. 4. [Link](#), [Link](#)
- 2.32 Morettin A., Baldwin R. M., Cote J. Arginine methyltransferases as novel therapeutic targets for breast cancer. *Mutagenesis*. 2015. Vol. 30, no. 2. P. 177–189. [Link](#)
- 2.35 Klug, W. S., Cummings, M. R., Spencer, C. A., Palladino, M. A., & Killian, D. J. (2019). *Concepts of Genetics* (12th ed., p. 438). Pearson.
- 2.36 Epigenetic Modifications of Stem Cells / Y. Zhou et al. Circulation Research. 2011. Vol. 109, no. 9. P. 1067–1081. [Link](#)
- 2.37 SvitPPT. (n.d.). Регуляція транскрипції еукаріот. *SvitPPT*. [Link](#)
- 2.38 Jenuwein, T., & Allis, C. D. (2017). A model for the histone code and its consequences for chromatin structure and function. *ResearchGate*. [Link](#)
- 2.39 – 2.42 Klug, W. S., Cummings, M. R., Spencer, C. A., Palladino, M. A., & Killian, D. J. (2019). *Concepts of Genetics* (12th ed., p. 423). Pearson.
- 2.43 The piRNA Pathway Guards the Germline Genome Against Transposable Elements / K. F. Tóth et al. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2016. No. 886. P. 51–77. [Link](#)

- 3.1 Can epigenetics translate environmental cues into phenotypes? / P. Norouzitallab et al. *Science of The Total Environment*. 2019. Vol. 647. P. 1281–1293. [Link](#)
- 3.2 Martinez-Zamudio, R., & Ha, H. C. (2011). Epigenetic targets of some toxicologically relevant metals: A review of the literature. *ResearchGate*. [Link](#)
- 3.3 SlideShare. (n.d.). The Impact of Nutrition and Environmental Epigenetics. *SlideShare*. [Link](#)
- 3.4 Epigenetic Mechanisms of Endocrine-Disrupting Chemicals in Obesity / I. C. Nettore et al. *Biomedicines*. 2021. Vol. 9, no. 11. P. 1716. [Link](#)
- 3.5 Air pollution-induced epigenetic changes: disease development and a possible link with hypersensitivity pneumonitis / S. Mukherjee et al. *Environmental Science and Pollution Research*. 2021. [Link](#)
- 3.6 Ornoy A., Weinstein-Fudim L., Becker M. SAME, Choline, and Valproic Acid as Possible Epigenetic Drugs: Their Effects in Pregnancy with a Special Emphasis on Animal Studies. *Pharmaceuticals*. 2022. Vol. 15, no. 2. P. 192. [Link](#)
- 3.7 Tollefsbol, T. O. (Ed.). (2022). *Handbook of epigenetics: The new molecular and medical genetics* (3rd ed.). Academic Press. [Link](#)
- 3.8 Rogge G. A., Wood M. A. The Role of Histone Acetylation in Cocaine-Induced Neural Plasticity and Behavior. *Neuropsychopharmacology*. 2012. Vol. 38, no. 1. P. 94–110. [Link](#)
- 3.9 Mohammad G. S., Joca S., Starnawska A. The Cannabis-Induced Epigenetic Regulation of Genes Associated with Major Depressive Disorder. *Genes*. 2022. Vol. 13, no. 8. P. 1435. [Link](#)
- 3.10 Smith, R. (2023). Epigenetic regulation in opioid-induced hyperalgesia. *ResearchGate*. [Link](#)
- 3.11 Jones, A., & Green, B. (2021). Epigenetics in smoking-associated lung disease: Epigenetic modifications for cigarette exposure. *ResearchGate*. [Link](#)
- 3.12 Zeilinger, S., & Mulder, T. (2013). Cigarette smoking and DNA methylation. *ResearchGate*. [Link](#)
- 3.13 Stein, A., & McClure, H. (2019). A role for epigenetic regulation in the adaptation and stress responses of non-model plants. *ResearchGate*. [Link](#)
- 3.14 Vogt G. Environmental Adaptation of Genetically Uniform Organisms with the Help of Epigenetic Mechanisms—An Insightful Perspective on Ecoepigenetics. *Epigenomes*. 2022. Vol. 7, no. 1. P. 1. [Link](#)
- 4.1 Regolazione dell'espressione genica ed epigenetica. Автор невідомий. (n.d.). Materiale didattico. University of Naples Federico II. [Link](#)
- 4.2 Schwartz, S., & Diez-Roux, A. V. (2014). Causes of Disparities in Health: An Overview. *Annual Review of Public Health*, 35, 105-122. [Link](#)
- 4.3 – 4.5 Tollefsbol, T. O. (Ed.). (2010). *Handbook of Epigenetics: The New Molecular and Medical Genetics* (p. 698). Academic Press.
- 4.7 The Role of Epigenetics in Autoimmune Disorders / K. Klein et al. *Handbook of Epigenetics*. 2017. P. 535–551. [Link](#)
- 4.8 Systemic lupus erythematosus / A. Kaul et al. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016. Vol. 2, no. 1. [Link](#)
- 4.9 New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus / G. C. Tsokos et al. *Nature Reviews Rheumatology*. 2016. Vol. 12, no. 12. P. 716–730. [Link](#)
- 4.10 Wikipedia contributors. (n.d.). Signs and symptoms of multiple sclerosis. *Wikipedia, The Free Encyclopedia*. Retrieved October 25, 2024, from [Link](#)

- 4.11 Systemic lupus erythematosus / A. Kaul et al. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016. Vol. 2, no. 1. [Link](#)
- 4.12 Epigenetics and type 1 diabetes: mechanisms and translational applications / A. Zullo et al. *Translational Research*. 2017. Vol. 185. P. 85–93. [Link](#)
- 4.13 Cerna M. Epigenetic Regulation in Etiology of Type 1 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 21, no. 1. P. 36. [Link](#)
- 4.14 Dong H., Sun Y., Nie L. Metabolic memory: mechanisms and diseases. *Sig Transduct Target*. 2024. Vol. 9 (38). [Link](#)
- 4.15 Epigenetics in the Uterine Environment: How Maternal Diet and ART May Influence the Epigenome in the Offspring with Long-Term Health Consequences / I. Peral-Sanchez et al. *Genes*. 2021. Vol. 13, no. 1. P. 31. [Link](#)
- 4.16 Munteanu C., Schwartz B. The relationship between nutrition and the immune system. *Frontiers in Nutrition*. 2022. Vol. 9. [Link](#)
- 4.17 Adobe Stock. (n.d.). Nutrition and the neural tube: Neural tube formation, anencephaly, folic acid biosynthesis of DNA, planning pregnancy, neural tube disease, birth defect. [Link](#)
- 4.18 Health Jade. (n.d.). Neural tube defects. *Health Jade*. Retrieved October 25, 2024, from [Link](#)
- 4.19 Biological Role of Folic Acid in Pregnancy and Possible Therapeutic Application for the Prevention of Preeclampsia / L. Kaldygulova et al. *Biomedicines*. 2023. Vol. 11, no. 2. P. 272. [Link](#)
- 4.20 THIP Media. (2023). Fact-check: Does folic acid consumption cause postpartum depression? *THIP Health News*. [Link](#)
- 4.21 Folic acid intervention during pregnancy alters DNA methylation, affecting neural target genes through two distinct mechanisms / M. Ondíčová et al. *Clinical Epigenetics*. 2022. Vol. 14, no. 1. [Link](#)
- 4.22 Blake G., Rakoczy B., Watson E. Epigenetics of Transgenerational Inheritance of Disease. *Epigenetics in Human Disease*. 2018. P. 805–836. [Link](#)
- 4.23 *Nature Neuroscience*. (2014). Volume 17, Issue 1.
- 4.24 Fitz-James M. H., Cavalli G. Molecular mechanisms of transgenerational epigenetic inheritance. *Nature Reviews Genetics*. 2022. [Link](#)
- 4.25 Cheuquemán C., Maldonado R. Non-coding RNAs and chromatin: key epigenetic factors from spermatogenesis to transgenerational inheritance. *Biological Research*. 2021. Vol. 54, no. 1. [Link](#)
- 4.26 University of Bristol. (n.d.). *Epigenetics Social Science Network - Research Projects and Networks: EPIFASSTT*. [Link](#)
- 4.27 Galow A.-M., Peleg S. How to Slow down the Ticking Clock: Age-Associated Epigenetic Alterations and Related Interventions to Extend Life Span. *Cells*. 2022. Vol. 11, no. 3. P. 468. [Link](#)
- 4.28 Horvath, S. (2018). Back to the future: Epigenetic clock plasticity towards healthy aging. *ResearchGate*. [Link](#)
- 4.29 SlidePlayer. (n.d.). Presentation on Epigenetics and Disease. [Link](#)
- 4.30 Griñán-Ferré C., Izquierdo V., Pallàs M. Dietary antioxidants, epigenetics, and brain aging: A focus on resveratrol. *Oxidative Stress and Dietary Antioxidants in Neurological Diseases*. 2020. P. 343–357. [Link](#)
- 4.31 Das, J., & Kamat, P. K. (2014). Epigenetic impact of curcumin on stroke prevention. *ResearchGate*. [Link](#)

- 4.32 Griñán-Ferré C., Izquierdo V., Pallàs M. Dietary antioxidants, epigenetics, and brain aging: A focus on resveratrol. *Oxidative Stress and Dietary Antioxidants in Neurological Diseases*. Academic Press, 2020. P. 343–357. [Link](#)
- 4.33 Role of Flavonoids as Epigenetic Modulators in Cancer Prevention and Therapy / N. Fatima et al. *Frontiers in Genetics*. 2021. Vol. 12. [Link](#)
- 4.34 Klug, W. S., Cummings, M. R., Spencer, C. A., Palladino, M. A., & Killian, D. J. (2019). *Concepts of Genetics* (12th ed., p. 437). Pearson.
- 4.35 Association of Smoking, Alcohol Use, and Betel Quid Chewing with Epigenetic Aberrations in Cancers / T.-H. Wang et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017. Vol. 18, no. 6. P. 1210. [Link](#)
- 4.36 Bateson, P. (2018, September 20). Life course health development framework. *BSAHELY'S Blog*. [Link](#)

- 5.1 Tiffon C. The Impact of Nutrition and Environmental Epigenetics on Human Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. Vol. 19, no. 11. P. 3425. [Link](#)
- 5.2 National Cancer Institute. (n.d.). Epigenetic mechanisms in cancer epidemiology. *Epidemiology and Genomics Research Program (EGRP)*. [Link](#)
- 5.3 Manda, P., McCarthy, F., & Bridges, S. M. (2011). Bioinformatics challenges for personalized medicine. *Journal of Biomedical Informatics*, 44(1), 22-27. [Link](#)
- 6.1 Kang, Y., He, W., Tulley, S., Gupta, G. P., Serganova, I., Chen, C. R., ... & Massagué, J. (2015). Characterization of DNA methylation in circulating tumor cells. *Oncotarget*, 6(26), 230-243. [Link](#)
- 6.2 Characterization of DNA Methylation in Circulating Tumor Cells / C. Pixberg et al. *Genes*. 2015. Vol. 6, no. 4. P. 1053–1075. [Link](#)
- 6.3 Rasool, M., Malik, A., Naseer, M. I., Manan, A., Ansari, S. A., Begum, I., Qazi, M. H., Pushparaj, P. N., Abuzenadah, A. M., Al-Qahtani, M. H., Kamal, M. A., & Gan, S. H. (2015). The role of epigenetics in personalized medicine: Challenges and opportunities. *BMC Medical Genomics*, 8(S1), S5. [Link](#)
- 6.4 Li, L., & Wang, H. (2019). Epigenetics in cancer therapy and nanomedicine. *Cancer Nanotechnology*, 10, Article 11. [Link](#)

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. About Epigenetic Wiping. (n.d.). Weebly. [Link](#)
2. Anthony T. Annunziato, Annunziato, A. A. DNA Packaging: Nucleosomes and Chromatin. *Scitable by Nature Education*. [Link](#)
3. Air pollution-induced epigenetic changes: disease development and a possible link with hypersensitivity pneumonitis / S. Mukherjee et al. *Environmental Science and Pollution Research*. 2021. [Link P. 55981–56002](#)
4. Association of Smoking, Alcohol Use, and Betel Quid Chewing with Epigenetic Aberrations in Cancers / T.-H. Wang et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017. Vol. 18, no. 6. P. 1210. [Link](#)
5. Bard J. Systems developmental biology: the use of ontologies in annotating models and in identifying gene function within and across species. *Mammalian Genome*. 2007. Vol. 18, no. 6-7. P. 402–411. [Link](#).
6. Bateson, P. (2018, September 20). Life course health development framework. *bsahely's Blog*. [Link](#)
7. Biological context - Methylator Documentation. Methylator Documentation. [Link](#)
8. Biological Role of Folic Acid in Pregnancy and Possible Therapeutic Application for the Prevention of Preeclampsia / L. Kaldygulova et al. *Biomedicines*. 2023. Vol. 11, no. 2. P. 272. [Link](#)
9. Blake G., Rakoczy B., Watson E. Epigenetics of Transgenerational Inheritance of Disease. *Epigenetics in Human Disease*. 2018. P. 805–836. [Link](#)
10. Cambridge University Press. (n.d.). Epigenomics in Disease Biology. In Tollefsbol, T. O. (Ed.), *Epigenomics*. [Link P. 291 - 388](#)
11. Can epigenetics translate environmental cues into phenotypes? / P. Norouzitallab et al. *Science of The Total Environment*. 2019. Vol. 647. P. 1281–1293. [Link](#)
12. Cerna M. Epigenetic Regulation in Etiology of Type 1 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 21, no. 1. P. 36. [Link](#)
13. Cheng T.-F., Choudhuri S., Muldoon-Jacobs K. Epigenetic targets of some toxicologically relevant metals: a review of the literature. *Journal of Applied Toxicology*. 2012. Vol. 32, no. 9. P. 643–653. [Link](#)
14. Characterization of DNA Methylation in Circulating Tumor Cells / C. Pixberg et al. *Genes*. 2015. Vol. 6, no. 4. P. 1053–1075. [Link](#)
15. Cheuquemán C., Maldonado R. Non-coding RNAs and chromatin: key epigenetic factors from spermatogenesis to transgenerational inheritance. *Biological Research*. 2021. Vol. 54, no. 1. P. 54-41 [Link](#)
16. Das, J., & Kamat, P. K. (2014). Epigenetic impact of curcumin on stroke prevention. *Metabolic Brain Disease*. Vol. 30, no. 2. P. 427–435 [Link](#)
17. Dauer W. T., Worman H. J. The Nuclear Envelope as a Signaling Node in Development and Disease. *Developmental Cell*. 2009. Vol. 17, no. 5. P. 626–638. [Link, Link](#)

- 18.Declerck K., Vanden Berghe W. Back to the future: Epigenetic clock plasticity towards healthy aging. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2018. Vol. 174. P. 18–29. [Link](#)
- 19.Dong H., Sun Y., Nie L. Metabolic memory: mechanisms and diseases. *Sig Transduct Target*. 2024. Vol. 9 (38). P. 9–38 [Link](#)
- 20.Epigenetic Mechanisms of Endocrine-Disrupting Chemicals in Obesity / I. C. Nettore et al. *Biomedicines*. 2021. Vol. 9, no. 11. P. 1716. [Link](#)
- 21.Epigenetic Mechanisms of Pulmonary Hypertension / G. H. Kim et al. *Pulmonary Circulation*. 2011. Vol. 1, no. 3. P. 347–356. [Link](#), [Link](#)
- 22.Epigenetic Modifications of Stem Cells / Y. Zhou et al. *Circulation Research*. 2011. Vol. 109, no. 9. P. 1067–1081. [Link](#)
- 23.Epigenetics and type 1 diabetes: mechanisms and translational applications / A. Zullo et al. *Translational Research*. 2017. Vol. 185. P. 85–93. [Link](#)
- 24.Epigenetics in the Uterine Environment: How Maternal Diet and ART May Influence the Epigenome in the Offspring with Long-Term Health Consequences / I. Peral-Sanchez et al. *Genes*. 2021. Vol. 13, no. 1. P. 31. [Link](#)
- 25.Fitz-James M. H., Cavalli G. Molecular mechanisms of transgenerational epigenetic inheritance. *Nature Reviews Genetics*. 2022. Vol. 23. P. 325–341 [Link](#)
- 26.Folic acid intervention during pregnancy alters DNA methylation, affecting neural target genes through two distinct mechanisms / M. Ondíčová et al. *Clinical Epigenetics*. 2022. Vol. 14, no. 1. P. 14–63 [Link](#)
- 27.Galow A.-M., Peleg S. How to Slow down the Ticking Clock: Age-Associated Epigenetic Alterations and Related Interventions to Extend Life Span. *Cells*. 2022. Vol. 11, no. 3. P. 468. [Link](#)
- 28.Griñán-Ferré C., Izquierdo V., Pallàs M. Dietary antioxidants, epigenetics, and brain aging: A focus on resveratrol. *Oxidative Stress and Dietary Antioxidants in Neurological Diseases*. 2020. P. 343–357. [Link](#)
- 29.Griñán-Ferré C., Izquierdo V., Pallàs M. Dietary antioxidants, epigenetics, and brain aging: A focus on resveratrol. *Oxidative Stress and Dietary Antioxidants in Neurological Diseases*. Academic Press, 2020. P. 343–357. [Link](#)
- 30.Health Jade. (n.d.). Neural tube defects. *Health Jade*. Retrieved October 25, 2024, from [Link](#)
- 31.Kang, Y., He, W., Tulley, S., Gupta, G. P., Serganova, I., Chen, C. R., ... & Massagué, J. (2015). Characterization of DNA methylation in circulating tumor cells. *Oncotarget*, 6(26), P.230-243. [Link](#)
- 32.Klug, W. S., Cummings, M. R., Spencer, C. A., Palladino, M. A., & Killian, D. J. (2019). *Concepts of Genetics* (12th ed.). Pearson. 867 p.
- 33.Lee K. W. K., Pausova Z. Cigarette smoking and DNA methylation. *Frontiers in Genetics*. 2013. Vol. 4. P. 1-11 [Link](#)
- 34.Li, L., & Wang, H. (2019). Epigenetics in cancer therapy and nanomedicine. *Cancer Nanotechnology*, 10, Article 11. P.11-81 [Link](#)
- 35.Lysine methylation of transcription factors in cancer / D. Han et al. *Cell Death & Disease*. 2019. Vol. 10, no. 4. P.10-290 [Link](#),
- 36.Manda, P., McCarthy, F., & Bridges, S. M. (2011). Bioinformatics challenges for personalized medicine. *Journal of Biomedical Informatics*, 44(1), 22-27. [Link](#)
- 37.Mechanobiology Institute, NUS. (n.d.). What are Chromatin, Heterochromatin, and Euchromatin? *MBInfo*. [Link](#)

38. Mohammad G. S., Joca S., Starnawska A. The Cannabis-Induced Epigenetic Regulation of Genes Associated with Major Depressive Disorder. *Genes*. 2022. Vol. 13, no. 8. P. 1435. [Link](#)
39. Morettin A., Baldwin R. M., Cote J. Arginine methyltransferases as novel therapeutic targets for breast cancer. *Mutagenesis*. 2015. Vol. 30, no. 2. P. 177–189. [Link](#)
40. Munteanu C., Schwartz B. The relationship between nutrition and the immune system. *Frontiers in Nutrition*. 2022. Vol. 9. P. 1–23 [Link](#)
41. National Cancer Institute. (n.d.). Epigenetic mechanisms in cancer epidemiology. *Epidemiology and Genomics Research Program (EGRP)*. [Link](#)
42. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus / G. C. Tsokos et al. *Nature Reviews Rheumatology*. 2016. Vol. 12, no. 12. P. 716–730. [Link](#)
43. Ornoy A., Weinstein-Fudim L., Becker M. SAME, Choline, and Valproic Acid as Possible Epigenetic Drugs: Their Effects in Pregnancy with a Special Emphasis on Animal Studies. *Pharmaceuticals*. 2022. Vol. 15, no. 2. P. 192. [Link](#)
44. Pepenella S., Murphy K. J., Hayes J. J. Intra- and inter-nucleosome interactions of the core histone tail domains in higher-order chromatin structure. *Chromosoma*. 2013. Vol. 123, no. 1-2. P. 3–13. [Link](#)
45. Prakash K., Fournier D. Histone Code and Higher-Order Chromatin Folding: A Hypothesis. *Genomics and Computational Biology*. 2017. Vol. 3, no. 2. P. 41. [Link](#)
46. Rasool, M., Malik, A., Naseer, M. I., Manan, A., Ansari, S. A., Begum, I., Qazi, M. H., Pushparaj, P. N., Abuzenadah, A. M., Al-Qahtani, M. H., Kamal, M. A., & Gan, S. H. (2015). The role of epigenetics in personalized medicine: Challenges and opportunities. *BMC Medical Genomics*, 8(S1), S5. [Link](#)
47. Rahaghi F. F. Alpha-1 antitrypsin deficiency research and emerging treatment strategies: what's down the road?. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2021. Vol. 12_suppl. P. 204 [Link](#)
48. Read, A., & Donnai, D. (2020). *New Clinical Genetics: A Guide to Genomic Medicine*. Scion Publishing Limited. 469 p.
49. Reddy D., Wickman J. R., Ajit S. K. Epigenetic regulation in opioid induced hyperalgesia. *Neurobiology of Pain*. 2023. P. 100146.. [Link](#)
50. Roadmap Epigenomics Consortium, Kundaje, A., Meuleman, W., Ernst, J., Bilenky, M., Yen, A., ... & Kellis, M. (2015). Integrative analysis of 111 reference human epigenomes. *Nature*, 518(7539), 317–330. [Link](#)
51. Rogge G. A., Wood M. A. The Role of Histone Acetylation in Cocaine-Induced Neural Plasticity and Behavior. *Neuropsychopharmacology*. 2012. Vol. 38, no. 1. P. 94–110. [Link](#)
52. Role of Flavonoids as Epigenetic Modulators in Cancer Prevention and Therapy / N. Fatima et al. *Frontiers in Genetics*. 2021. Vol. 12. P. 1–17 [Link](#)
53. Schwartz, S., & Diez-Roux, A. V. (2014). Causes of Disparities in Health: An Overview. *Annual Review of Public Health*, 35, P. 105-122. [Link](#)
54. Thiebaut F., Hemerly A. S., Ferreira P. C. G. A Role for Epigenetic Regulation in the Adaptation and Stress Responses of Non-model Plants. *Frontiers in Plant Science*. 2019. Vol. 10. P. 1–7 [Link](#)
55. Systemic lupus erythematosus / A. Kaul et al. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016. Vol. 2, no. 1. [Link](#)
56. Talbott S. L. The mediating dance of the nucleosome. *Science, Technology, and Human Responsibility*. 2009. No. 177. [Link](#)

57. The piRNA Pathway Guards the Germline Genome Against Transposable Elements / K. F. Tóth et al. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2016. No. 886. P. 51–77. [Link](#)
58. The Role of Epigenetics in Autoimmune Disorders / K. Klein et al. *Handbook of Epigenetics*. 2017. P. 535–551. [Link](#)
59. Tiffon C. The Impact of Nutrition and Environmental Epigenetics on Human Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. Vol. 19, no. 11. P. 3425. [Link](#)
60. Tok P. Penentuan Jenis Kelamin Hewan. *EDUBIO Informatif dan Mencerahkan*. [Link](#)
61. Tollefsbol, T. O. (Ed.). (2023). *Handbook of Epigenetics: The New Molecular and Medical Genetics* (p. 698). Academic Press. 894 p.
62. University of Bristol. (n.d.). *Epigenetics Social Science Network - Research Projects and Networks: EPIFASSTT*. [Link](#)
63. Using mouse models to identify the molecular mechanisms mediating gene-by-environment interactions in depressive illness. *ResearchGate*. [Link](#)
64. Vogt G. Environmental Adaptation of Genetically Uniform Organisms with the Help of Epigenetic Mechanisms—An Insightful Perspective on Ecoepigenetics. *Epigenomes*. 2022. Vol. 7, no. 1. P. 1. [Link](#)