Кондакова Юлия Максимовна, Рамазанова Эдие Тимуровна

студентки I курса 2-го медицинского факультета, специальность «Лечебное дело», кафедра биологии медицинской, Медицинская академия имени С.И.Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им.В.И.Вернадского», г.Симферополь

julkonda@gmail.com

Фетальное программирование. Роль эпигенетических механизмов.

Аннотация. Рукопись посвящена механизмам фетального программирования, регулируемого ковалентной модификацией нуклеиновых кислот без изменения последовательности нуклеотидов. Установлено, что факторы внешней среды, включая состояние обменных процессов материнского организма, могут оказывать влияние на регуляцию экспрессии генов плода, определяя состояние здоровья будущего человека и последующих поколений. Рассматривается роль факторов гуморального контроля эпигенетических механизмов в клетках плода.

Ключевые слова: эпигенетика, ДНК-метилирование, фетальное программирование.

ВВЕДЕНИЕ

Эпигенетика —наука, изучающая влияние факторов среды на механизмы регуляции экспрессии генов. Данные механизмы, в отличие от мутаций, не затрагивают первичной структуры нуклеиновых кислот, но обусловлены ковалентной модификацией компонентов хроматина, включая процессы метилирования и демитилирования ДНК [32], РНК [38] и гистоновых белков [37]. Также установлено, что ковалентная модификация нуклеиновых кислот может осуществляться благодаря реакциям ацетилирования и фосфорилирования [31]. Имеются данные о том, что в организме человека ковалентной модификации может подвергаться не только ядерная, но и митохондриальная ДНК [42]. Говоря кратко, биологическое значение перечисленных механизмов сводится к тому, что меняя характер взаимодействия компонентов нуклеопротеинового комплекса хроматина, степень его конденсации, клетка может самостоятельно регулировать процессы транскрипции [27], в зависимости от стадии онтогенеза [34] и воздействия факторов внешней среды [22]. Следовательно, эпигенетика вводит новое понимание наследственных механизмов, с помощью которых внешняя среда может оказывать влияние на экспрессию генов [51]. Возможно, речь идет о филогенетически древних механизмах, регистрируемых в прокариотических клетках [11]. На основании чего можно более корректно восстановить филогенетическое родство организмов [41]. При этом, обзор современных данных литературы показал, что наибольшее внимание уделяется эпигенетическим механизмам, определяющим состояние здоровья новорожденных и в более дальней перспективе, в зависимости от состояния здоровья матери, ее рациона питания [22] и образа жизни [39].

Поэтому, целью данной работы было: изучить принцип действия эпигенетических механизмов, определить их роль в фетальном программировании плода и установить их связь с состоянием здоровья потомства.

РОЛЬ СИСТЕМЫ ЯДЕРНЫХ МЕТИЛТРАНСФЕРАЗ В ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ

МЕХАНИЗМАХ РЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ

Метилирование ДНК – это эпигенетический механизм, при котором метиловые (или другие) группы атомов образуют ковалентную связь с одним из нуклеотидов ДНК [28]. В результате ковалентная модификация ДНК используется клетками для регуляции экспрессии генов по принципу “on/off” [24]. Присоединение метильных групп к нуклеотидам осуществляется с помощью одного из четырех видов ядерных ДНК-метилтрансфераз (или сокращенно от англ. DNMT) [3, 15]. ДНК-метилтрансферазы встраивают в нуклеиновые кислоты особые «метки», таким образом выключают гены [32]. Наличие подобной метки на молекуле ДНК делает невозможным процесс транскрипции. Следовательно, соответствующий ген выключен. В клетках человека подобными «метками» снабжены более двух третей объема ДНК [13]. Обсуждается роль данных ферментов и в обратных реакциях – деметилирования ДНК [3, 32].

Наиболее наглядным примером эпигенетических механизмов регуляции экспрессии генов в организме млекопитающих является сложно координируемая работа различных групп генов на этапе эмбрионального развития. Этот процесс активизируется в начале цитодифференцировки (гаструляции – предшественнике гисто- и органогенеза), в полной мере завершаясь по достижению зрелого возраста, когда в соматических клетках человека сохраняют свою активность менее 5% генов (в различных тканях это разные группы генов). В описанной ситуации эпигенетические механизмы определяют, какой именно ген и в какой отрезок времени активируется, а какой — нет [24]. Следовательно, подавляющее большинство генов в нашем геноме необходимы только на ранних этапах гисто- и органогенеза и если их инактивация не происходит по причине низкой активности метил-трансфераз (гипометилирование ДНК) [2], это может приводить к тяжелым, в том числе, онкологическим заболеваниям [6, 22]. Именно на ранних этапах онтогенеза эпигенетические механизмы чувствительны к внешним воздействиям. Состояние обменных процессов материнского организма, являющегося внешней средой для организма плода, критически важный фактор прогноза жизнестойкости ребенка не только на ранних этапах постнатального развития, но и на протяжении всей его жизни [50]. При этом, речь идет не только о патологических нарушениях обменных процессов в организме матери [44] или воздействии на материнский организм потенциально тератогенных факторов химической [39] и физической [19] природы. Основное внимание данной научной отрасли уделяется более тонким биологическим механизмам, осуществляющим «импринтинг» (впечатывание) на уровне генома плода информационного следа о состоянии обменных процессов в организме матери [22, 23] и условий внешней среды [14]. Данное явление также получило название «фетальное программирование».

ФЕТАЛЬНОЕ ПРОГРАММИРОВАНИЕ

Согласно концепции внутриутробного (фетального) программирования, состояние здоровья будущего потомства и, возможно, последующих поколений [22, 47] напрямую зависит от условий его эмбрионального периода развития [7, 22]. В современной литературе большинство авторов разделяют точку зрения о том, что одним из наиболее важных факторов, регулирующих состояние эпигенетических механизмов во время беременности является состав и калорийность рациона питания матери [10, 40, 43, 48]. Следует отметить, что результаты клинических популяционных исследований [12, 18, 43] подтверждают влияние алиментарного фактора на жизнестойкость потомства, подчеркивая важность сбалансированности

энергетической ценности питания и потребления белка [4, 5, 9]. Вместе с тем, избыточное потребление пищи, обогащенной моносахарами [23, 47] и насыщенными жирными кислотами [40, 46] оказывает крайне негативное воздействие на состояние здоровья потомства. Результаты современных исследований показывают, что рацион питания матери оказывает влияние на физиологические процессы эмбриона на самых ранних этапах внутриутробного развития [1, 10, 48]. Концепция фетального программирования заключается в том, что в периоды интенсивной цитодифференцировки, гисто- и органогенеза (совпадающие с критическими периодами внутриутробного развития), эмбрион наиболее чувствителен к внешним факторам, нарушающим корректную регуляцию активности генов, в финале индуцирующих патологические процессы в зрелом возрасте [22, 32, 48]. Кратко заметим, что большинство авторов отводят гормонам системного действия и тканевым гормонам роль связующего звена между характером обменных процессов в организме матери и состоянием эпигенетических механизмов в клетках плода [25, 36].

В доступной нам литературе не найдено системного описания роли механизмов гуморальной регуляции в управлении эпигенетических процессов в клетках плода. Однако, нарушения метаболизма в материнском организме кортикостероидов [5, 31], половых стероидов и рецепторов стероидных гормонов [22, 31, 36], индуцирующих перестройку эпигенетических процессов клеток плода, рассматриваются в качестве возможных патогенетических механизмов ряда опасных заболеваний человека в зрелом возрасте. Высказывается мнение о том, что фетальное метилирование генов проопиомеланокортинна и лептина под влиянием избытка насыщенных жирных кислот – один из факторов риска метаболического синдрома в зрелом ворасте [5, 26]. Некоторые авторы рассматривают нарушения процессов секреции и тканевого метаболизма инсулина в качестве возможного фактора фетального программирования [44]. Высказывается мнение о важной роли мелатонина (гормона шишковидной железы, эпифиза) в регуляции эпигенетической составляющей наследственного контроля эмбрионального развития головного мозга [35] и инкреторной функции поджелудочной железы [29]. Наряду с этим, имеются единичные публикации, подчеркивающие актуальность системного анализа роли эндокринного фактора в экспериментальных исследования фетального программирования патологий сердечно-сосудистой системы под влиянием атриального и мозгового натрийуретических факторов, половых стероидов и ангиотензина-II, в зависимости от пола потомства [33]. Подчеркивается роль цитокинов плейотропного действия: трансформирующего фактора роста-бета1 ТФР-бета1 [21, 23, 31], эндотелиального фактора роста [36], семейство Bmp, реализующих свои эффекты, как и ТФР-бета1, через систему вторичных мессенджеров – SMAD-протеинов [30], фактора некроза опухоли-альфа [23] в локальных ауто- и паракринных механизмах контроля метилирования ДНК клеток плода в норме и при патологии. В ряде работ указывается важная роль молекулы оксида азота в регуляции процессов метилирования ДНК в клетках эмбриона [23]. Подчеркивается, что повышенный уровень ассиметричного диметил аргинина (АДМА) - эндогенных блокаторов NO-синатаз на ранних стадиях эмбрионального развития индуцирует фетальное программирование патологий сердечно-сосудистой системы [8, 49]. Привлекает внимание тот факт, что практическое применение результатов данного направления исследований ассоциируют не только с более полным пониманием сути феномена фетального программирования, но и с проблемами реконструктивной медицины [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного нами обзора научной литературы, мы установили, что развитие плода неразрывно связано с воздействиями факторов внешней среды и контролируется механизмами эпигенетической регуляции экспресии генов. Изучение принципов действия эпигенетики позволяет понять важную для человечества истину: судьба каждого из нас зависит большей частью не только от заложенной генетической программы, а от индивидуального образа жизни и от образа жизни родителей.

Ссылки на источники

1. Авторские лекции по педиатрии: в 5 т. / Под ред. Г. А. Самсыгина. - Москва : РГМУ, 2002. – Т. 2 : Патология новорожденных и детей раннего возраста. – С. 167–174
2. Гиперметилирование ДНК в опухолях человека. / Иванова Т.А. - Москва: РАН, 2004. - 92 с.
3. Метилирование ДНК — основной механизм репрограммирования и регуляции генома человека. / Ефимова О.А., Пендина А.А., Тихонов А.В и др. // Дедовск: Медицинская генетика. - 2012. - т.11 №4 (118). - С. 10-18.
4. Морбидное ожирение. / Под редакцией И.И. Дедова. – Москва: Медицинское Информационное Агентство, 2014. - 608 с.
5. Питание во внутриутробный период жизни: фетальное программирование метаболического синдрома / Дзгоева Ф.Х. // Эндокринологический научный центр, Москва: Ожирение и метаболизм. - 2015. - т.12 №3. - С. 10-17. doi: 10.14341/omet2015310-17
6. Роль метилирования ДНК в развитии и заболеваниях человека. / Красный А.М. // Москва: Medica Mente. - 2016. - №2. - С. 9-10.
7. Фетальное программирование: взгляд с позиции акушерства. / Нестерцова Н.С., Назаренко Л.Г. // Симферополь: Таврический медико-биологический вестник. - 2013. - т.16 №2-1 (62). - С. 160-163. УДК 618.2-083:613.2+616-053.31-056.54
8. Фетальное программирование и гипертензия. Механизмы развития (обзор). / Первунина Т.М., Эрман М.В., Моисеева О.М. // Санкт-Петербург: Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. - 2014. - №3. - С. 5-18. УДК: 618.2-083
9. Фетальное программирование и ожирение у детей. / Леонова И.А., Иванов Д.О. // Санкт-Петербург: Детская медицина Северо-Запада. - 2015. - т.6 №3. - С. 28-41.
10. Частные вопросы пищевого программирования: фетальное программирование. / Бельмер С.В. // Москва: Вопросы детской диетологии. - 2016. - т.14 №1. - С. 26-31. doi: 10.20953/1727-5784-2016-1-26-31
11. Adenine methylation in eukaryotes: Apprehending the complex evolutionary history and functional potential of an epigenetic modification. / Iyer L.M., Zhang D., Aravind L. // Bioessays. - 2016. - №38(1). - P. 27–40 doi: 10.1002/bies.201500104

12. Antenatal dietary education and supplementation to increase energy and protein intake. / Ota E., Hori H., Mori R. et al. // Cochrane Database Syst Rev. - 2015. - №6. - CD000032 doi: 10.1002/14651858.CD000032.pub3
13. Association of 5-hydroxymethylation and 5-methylation of DNA cytosine with tissue-specific gene expression. / Ponnaluri VK, et al. // Epigenetics. - 2016. doi: 10.1080/15592294.2016.1265713
14. Constitutional Epi/Genetic Conditions: Genetic, Epigenetic, and Environmental Factors. / Schenkel L.C., Rodenhiser D., Siu V. et al. // J Pediatr Genet. - 2017. - №6(1). - P. 30-41 doi: 10.1055/s-0036-1593849
15. DNA Methylation. / Rakesh Singal, Gordon D. Ginder. // Blood. - 1999. - №93. - P. 4059-4070
16. DNA methylation in spermatogenesis and male infertility. / Cui X, et al. // Exp Ther Med. - Aug 2016. - p.1973-1979 doi: 10.3892/etm.2016.3569
17. DNA Methylation: Superior or Subordinate in the Epigenetic Hierarchy? / Bilian J et al. // Genes Cancer. - 2011. - №2(6). - P. 607–617 doi: 10.5772/59467
18. Effects of dietary interventions on neonatal and infant outcomes: a systematic review and meta-analysis. / Gresham E., Byles J.E., Bisquera A., Hure A.J. // Am J Clin Nutr – 2014. - №100(5). - P. 1298-1321 doi: 10.3945/ajcn.113.080655
19. Effects of Ionizing Radiation on DNA Methylation: From Experimental Biology to Clinical Applications. / Miousse I.R., Kutanzi K.R., Koturbash I. // Int J Radiat Biol. - 2017. - №1. - P. 1-39 doi: 10.1080/09553002.2017.1287454
20. Endocrine mechanisms of intrauterine programming / Fowden A., Forhead A. // Reproduction. - 2004. №127. - P. 515–526
21. Epigenetic Alterations in Cellular Immunity: New Insights into Autoimmune Diseases. / Wang Z., Wang Z., Lu Q. // Cell Physiol Biochem – 2017. - №41(2). - P. 645–660 doi:10.1159/000457944
22. Epigenetic effects of endocrine-disrupting chemicals on female reproduction: An ovarian perspective. / Zama A.M., Uzumcu M. // Front Neuroendocrinol. - 2010. - №31(4). - P. 420–439 doi: 10.1016/j.yfrne.2010.06.003
23. Epigenetic modifications and diabetic nephropathy. / Reddy M.A., Park J.T., Natarajan R. // Kidney Res Clin Pract. - 2012. - №31(3). - P. 139–150 doi: 10.1016/j.krcp.2012.07.004
24. Epigenetic ON/OFF Switches for Obesity. / Quarta C, et al. // Cell. - 2016. doi: 10.1016/j.cell.2016.01.006
25. The Epigenome as a therapeutic target for Parkinson's disease. / Hegarty S.V., Sullivan A.M., O'Keeffe J.W. // Neural Regen Res. - 2016. - №11(11). - P. 1735–1738 doi: 10.4103/1673-5374.194803
26. Genetics and epigenetics of obesity. / Herrera B.M., Keildson S., Lindgren C.M. // Maturitas. - 2011. - №69(1). - P. 41–49 doi: 10.1016/j.maturitas.2011.02.018
27. Hromatin regulation: How complex does it get? / Meier K., Brehm A. // Epigenetics. - 2014. - №9(11). - P. 1485–1495 doi: 10.4161/15592294.2014.971580
28. Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences. / Lister R. et al. // Nature. - 2009. - №462. - P. 315-322 doi: 10.1038/nature08514
29. Influence of nutrient restriction and melatonin supplementation of pregnant ewes on maternal and fetal pancreatic digestive enzymes and insulin-containing clusters. / Keomanivong F.E., Lemley C.O., Camacho L.E. et al. // Animal. - 2016. - №10(3). - P. 440-448 doi: 10.1017/S1751731115002219

30. Induction and patterning of the metanephric nephron. / O'Brien L.L., McMahon A.P. // Semin Cell Dev Biol. - 2014. - №36. - P. 31–38 doi: 10.1016/j.semcdb.2014.08.014
31. JMJD3 as an epigenetic regulator in development and disease. / Burchfield J.S., Li Q., Wang H.Y., Wang R.-F. // Int J Biochem Cell Biol. - 2015. - №67. - P.148–157 doi: 10.1016/j.biocel.2015.07.006
32. Local chromatin microenvironment determines DNMT activity: from DNA methyltransferase to DNA demethylase or DNA dehydroxymethylase. / van der Wijst M.G.P., Venkiteswaran M., Chen H. et al. // Epigenetics. - 2015. - №10(8). - P. 671–676 doi:10.1080/15592294.2015.1062204
33. Long term effects of fetal undernutrition on rat heart. Role of hypertension and oxidative stress. / Rodríguez-Rodríguez P., López de Pablo A.L., García-Prieto C.F. et al. // PLoS ONE – 2017. - №12(2). - e0171544 doi:10.1371/journal.pone.0171544
34. Mechanisms of DNA methylation and demethylation in mammals. / Auclair G., Weber M. // Biochimie. - 2012. - №94(11). - P. 2202-2211. doi: 10.1016/j.biochi.2012.05.016
35. Melatonin in Pregnancy: Effects on Brain Development and CNS Programming Disorders. / Sagrillo-Fagundes L., Assunção Salustiano E.M., Yen P.W. et al. // Curr Pharm. - Dec 2016. - №22(8). - P. 978-986
36. Molecular mechanism(s) of endocrine-disrupting chemicals and their potent oestrogenicity in diverse cells and tissues that express oestrogen receptors. / Lee H.-R., Jeung E.-B., Cho M.-H. et al. // J Cell Mol Med. - 2013. - №17(1). - P. 1–11 doi: 10.1111/j.1582-4934.2012.01649.x
37. New players in heterochromatin silencing: histone variant H3.3 and the ATRX/DAXX chaperone. / Voon H.P.J., Wong L.H. // Nucleic Acids Res. - 2016. - №44(4). - P. 1496–1501 doi: 10.1093/nar/gkw012
38. Novel RNA regulatory mechanisms revealed in the epitranscriptome. / Saletore Y., Chen-Kiang S., Mason C.E. // RNA Biol. - 2013. - №10(3). - P. 342–346 doi: 10.4161/rna.23812
39. An overview of available drugs for management of opioid abuse during pregnancy. / Laslo J., Brunner J.-M., Burns D. et al. // Matern Health Neonatol Perinatol. - 2017. - №3. - P. 4 doi: 10.1186/s40748-017-0044-2
40. Of mice and humans through the looking glass: "reflections" on epigenetics of lipid metabolism. / Longo R., Ferrari A., Zocchi M., Crestani M. // Mol Aspects Med. - Jan 2017. pii: S0098-2997(16)30114-115 doi: 10.1016/j.mam.2017.01.005
41. Recent Achievements in Characterizing the Histone Code and Approaches to Integrating Epigenomics and Systems Biology. / Janssen K.A., Sidoli S., Garcia B.A. // Methods Enzymol. - 2017. - №586. - P. 359-378 doi: 10.1016/bs.mie.2016.10.021
42. Regulation of mitochondrial gene expression, the epigenetic enigma. / Mposhi A., Van der Wijst M.G., Faber K.N., Rots M.G. // Front Biosci (Landmark Ed). - 2017. - №22. - P. 1099-1113
43. Review of the importance of nutrition during the first 1000 days: maternal nutritional status and its associations with fetal growth and birth, neonatal and infant outcomes among African women. / Wrottesley S.V., Lamper C., Pisa P.T. // J Dev Orig Health Dis. - 2016. - №7(2). - P. 144-162 doi: 10.1017/S2040174415001439
44. Role of Altered Venous Blood Lactate and HbA1c in Women with Gestational Diabetes Mellitus. / Nagalakshmi C.S., Santhosh N.U., Krishnamurthy N. et al. // J

Clin Diagn Res. - 2016. - №10(12). - P. BC18–BC20 doi: 10.7860/JCDR/2016/23342.9095
45. The Role of DNA Methylation in Hypertension / Demura M, et al. // Adv Exp Med Biol. - 2016. doi: 10.1007/5584_2016_80
46. The Role of Epigenetics in the Latent Effects of Early Life Exposure to Obesogenic Endocrine Disrupting Chemicals. / Stel J., Legler J. // Endocrinology. - 2015. - P. 156(10). - P. 3466–3472 doi: 10.1210/en.2015-1434
47. Sugar consumption, metabolic disease and obesity: The state of the controversy. / Stanhope K.L. // Crit Rev Clin Lab Sci. - 2016. - №53(1). - P. 52–67 doi: 10.3109/10408363.2015.1084990
48. A Summary of Pathways or Mechanisms Linking Preconception Maternal Nutrition with Birth Outcomes. / King J.C. // J Nutr. - 2016. №146(7). - P. 1437S-1444S doi: 10.3945/jn.115.223479
49. Targeting on Asymmetric Dimethylarginine-Related Nitric Oxide-Reactive Oxygen Species Imbalance to Reprogram the Development of Hypertension. / Tain Y.-L., Hsu C.-N. // Int J Mol Sci. - 2016. - №17(12). - P. 2020 doi: 10.3390/ijms17122020
50. Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation / Waterland RA, Jirtle RL // - Mol Cell Biol. - 2003. - №23(15). - P. 5293-5300 PMID: 12861015 PMCID: PMC165709
51. Understanding the epigenetic basis of sex differences in depression. / Hodes GE, et al. // J Neurosci Res. - 2017.