

АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА КАК РЕГУЛЯТОР ЭПИГЕНОМА

Мамедова Э. И., Немцева Е. К.

Научный руководитель: к.б.н., доцент Лебедева Е. Н.

Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра
биологической химии
г. Оренбург

Ключевые слова: витамины, аскорбиновая кислота, эпигенетика, регуляция

Резюме: в статье приводится материал об аскорбиновой кислоте как регуляторе эпигенома. С точки зрения биологической химии представлена новая функция солнечного витамина. Проанализированы эволюционные преобразования в метаболизме данного микронутриента. Обращено внимание на важность понимания данного процесса.

Resume: material about ascorbic acid as the regulator of an epigenom is given in article. From the point of view of biological chemistry new function of solar vitamin is presented. Evolutionary transformations in metabolism of this micronutrient are analysed. The attention to importance of understanding of this process is paid.

Актуальность. Витамин С (L-аскорбиновая кислота), необходимый водорастворимый микронутриент, который при физиологическом значении pH в основном существует в виде анионов аскорбата. Аскорбат – антиоксидант и ловушка свободных радикалов, а также важный кофактор ряда ферментативных реакций. Большинство млекопитающих способны к синтезу витамина С из глюкозы в печени. Напротив, люди, приматы, морские свинки и летучие мыши не синтезируют аскорбат из-за мутации в гене фермента L-гулонолактонооксидазы (GULO), который катализирует последнюю реакцию синтеза аскорбата. Для этих видов млекопитающих аскорбат – незаменимый пищевой фактор [1, p. 1645-1658].

Цель: раскрыть функцию аскорбиновой кислоты как регулятора эпигенома в эволюционном разрезе.

Задачи: проанализировать научную литературу российских и зарубежных журналов по изучаемой проблеме.

Материалы и методы исследования. Статьи Camarena V, Wang G. «The epigenetic role of vitamin C in health and disease», Monfort A, Wutz A «Breathing-in epigenetic change with vitamin C», Young JI, Züchner S, Wang G. «Regulation of the Epigenome by Vitamin C».

Результаты исследования. Аскорбат поступает в клетки в основном с помощью натрий-зависимых транспортеров витамина-С (SVCT). Низкоафинный транспортер SVCT1 отвечает в основном за всасывание аскорбата в клетках эпителия кишечника и реабсорбцию в почках. Транспортер SVCT2 с высокой афинностью более распространен, т.к. доставляет аскорбат в ткани. Рекомендуемая норма потребления 80-120 для взрослого человека, хотя максимально возможная доза для взрослого человека 2000 мг в сутки. После транспортировки через цитоплазматическую мембрану аскорбат накапливается в клетках и его клеточная концентрация может достигать 1 ~ 10 мМ. Поэтому в клетках большинства млекопитающих очень высокий уровень содержания аскорбата по сравнению с

уровнем во внеклеточной среде (в крови и лимфе). Например, в нейронах может содержаться до 10 мМ внутриклеточного аскорбата, что в 200 раз больше, чем концентрация аскорбата во внеклеточной среде. Средняя концентрация аскорбата в плазме крови здорового человека ~50 μM . Когда концентрации аскорбата в плазме падает до 11.4 μM , появляется риск развития цинги.

Дегидроаскорбиновая кислота не использует транспортеры SVCT, а проникает и покидает клетки с помощью облегченных переносчиков глюкозы (ГЛЮТ). Оказавшись в клетке, дегидроаскорбиновая кислота может быстро восстанавливаться. Однако дегидроаскорбиновая кислота находится преимущественно в клетке, а в плазме здорового человека ее выявить трудно. Это дает основание полагать, что большинство клеток накапливают аскорбат с помощью транспортеров SVCT [3, p. 545-564].

В ходе эволюции приматы и ряд других видов потеряли способность синтезировать аскорбат из-за мутации в гене Гуло (GULO). Антиоксидантную функцию у этих видов обычно восполняют (компенсируют) альтернативные окислительные системы [1, p. 1645-1658].

Однако роль аскорбата как кофактора для диоксигеназы и 2-оксоглутарат дегидрогеназы невосполнима. Так у млекопитающих развивается цинга, остеопороз и другие проявления генетического заболевания, если они не получают адекватную норму витамина С с пищей. Диоксигеназа и 2-оксоглутарат дегидрогеназа используют в качестве кофактора Fe^{2+} и 2-оксоглутарат в качестве субстрата. Некоторым видам необходим аскорбат как дополнительный кофактор для полной каталитической активности [2, p. 337–346]. Одним из этих ферментов является коллаген пролил-4-гидроксилаза (P4H). При отсутствии аскорбата гидроксилирование, которое катализируется коллагеном P4H, может протекать на максимальной скорости. Однако, каталитически неактивные молекулы окисленного железа (в основном Fe^{3+}) в скором времени блокируют активность коллагена P4H, что ведет к неполному гидроксилированию остатков пролина в коллагене и в конце концов приводит к развитию цинги. Таким образом, аскорбат обеспечивает завершение гидроксилирования и предотвращает развитие цинги. Выяснено, что аскорбат необходим для поддержания молекул Fe^{2+} и 2OG-зависимых диоксигеназ в полностью активной форме [3, p. 545-564].

Кроме указанных выявлены, ранее неизвестные ферменты Fe^{2+} и 2OG-зависимые диоксигеназы, которые катализируют гидроксилирование метилированных нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) и метилированных гистонов. Метилирование ДНК и гистонов – главные эпигенетические отличительные черты генома млекопитающих. Было выявлено, что для некоторых из этих ядерных диоксигеназ необходим аскорбат для осуществления процесса деметилирования ДНК и гистонов. Эти неожиданные открытия раскрывают ранее неизвестную функцию аскорбата, заключающуюся в регуляции эпигенома [1, p. 1645-1658]. Вследствие этого, представляется необходимым пересмотреть значение аскорбата для здоровья и болезни человека.

Выводы. Эпигеном отражает взаимодействие меняющейся окружающей среды и генома. Известные эпигенетические процессы – это ковалентные

модификации в нуклеотидах и гистонах, реконструкция хроматина и некодирующие РНК, которые в совокупности и составляют эпигеном. Метилирование в позиции С5 цитозина (5-метилцитозин 5mC) – главный и самый очевидный эпигенический признак в ДНК млекопитающих. После завершения метилирования молекулы 5-метилцитозина, особенно в CpG-динуклеотидах, могут соединиться с группой метил-CpG-связывающих белков (MBP) которые выполняют различные функции: регулирование транскрипции, запуск механизма реконструкции хроматина, поддержание стабильности генома и клеточной идентичности. И хотя молекулы 5-метилцитозина являются достаточно стабильным эпигеническим показателем, однако они могут распадаться из-за того, что DNMT1 не справляется со своей функцией (метилирования) во время репликации ДНК, в результате чего может произойти пассивное деметилирование. Несколько лет назад все еще оставалось неясным можно ли активно удалить метильную группу из молекул 5mC и как это сделать [2, р. 337–346]. Главным вопросом было существуют ли такие ДНК деметилазы?

Необходимость аскорбата как дополнительного кофактора для Р4Н и других диоксигеназ предполагает его возможную роль кофактора окисления в деметилировании ДНК. Примечательно, что аскорбат может изменять статус метилирования ДНК в клетках млекопитающих. Например, аскорбат инициирует деметилирование примерно 2000 генов в стволовых клетках эмбрионов. Аскорбат также стимулирует создание индуцированных плюрипотентных стволовых клеток из дифференцированных клеток, что часто сопровождается полногеномным деметилированием ДНК [3, р. 545-564].

Путем проведения многочисленных экспериментов пытались выяснить работает ли аскорбат как кофактор ТЕТ-диоксигеназ для ускорения процесса превращения 5mC в 5hmC. Введение других восстановителей, таких как глутатион (GSH) не повлияло на уровень 5hmC. Это позволило предположить, что влияние аскорбата на 5hmC не может объясняться его функцией обычного восстановителя. Замедление синтеза ТЕТ короткими интерферирующими РНК значительно снизило влияние аскорбата на синтез 5hmC. Этот факт свидетельствует о том, что ТЕТ диоксигеназы опосредуют действие аскорбата на синтез 5hmC. Ингибиторы переноса аскорбата, такие как флоретин и сульфипиразон, снизили эффект аскорбата на синтез 5hmC. Это позволило предположить, что внутриклеточное накопление аскорбата необходимо для активации каталитической активности ТЕТ-диоксидазы. Присутствие аскорбата на физиологически нормальной концентрации улучшило поглощение клетками железа. Это дало основания предположить, что влияние аскорбата на синтез 5hmC, возможно, носит не прямой, а опосредованный характер, и связано с увеличением усвоения железа в клетках. Однако удаление железа из среды клеточной культуры не повлияло на способность аскорбата стимулировать синтез 5hmC [2, р. 337–346]. Значит, влияние аскорбата на синтез 5hmC не связано с поглощением клетками железа. При добавлении аскорбата в среду было выявлено, что наличие аскорбата влечет за собой быстрое и повсеместное увеличение синтеза 5hmC, за которым последовало ДНК деметилирование большого количества генных промоторов и повышение

экспрессии деметилировавших генов зародышевой линии. После введения аскорбата, в плюрипотентных эмбриональных стволовых клетках значительно увеличилось содержание продуктов окисления 5mC, особенно содержание 5fC and 5caC. Более того, содержание 5hmC сократилось в тканях мышей с выключенным геном Gulo. Это позволяет предположить, что аскорбат является кофактором ТЕТ при многоступенном окислении 5mC.

Недостаточный прием аскорбата с пищей – главная причина его недостатка в организме. Диета и образ жизни оказывают большое влияние на уровень аскорбата в организме. Во всех развитых странах, даже США, большая часть населения имеют недостаточность или дефицит аскорбиновой кислоты (концентрация в плазме менее 11,4 μM). Самый высокий риск развития недостатка аскорбата у курильщиков, семей с низким уровнем дохода и людей с мутациями в SVCT. Т.к. скорость обмена витамина С достаточно высока, можно предположить, что еще больше людей страдают кратковременным недостатком аскорбата.

Таким образом, аскорбиновая кислота – важный микронутриент, и его функции намного шире, чем предупреждение развития цинги.

Литература

1. Camarena V, Wang G. The epigenetic role of vitamin C in health and disease. *Cell Mol Life Sci.* 2016; 73(8):1645-1658.
2. Monfort A, Wutz A Breathing-in epigenetic change with vitamin C *EMBO Rep.* 2013 Apr; 14(4): 337–346.
3. Young JL, Züchner S, Wang G. Regulation of the Epigenome by Vitamin C. *Annu Rev Nutr.* 2015; 35: 545-564.