

Е.В. Мыслейко

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ЭПИГЕНЕТИКА: МЕТИЛИРОВАНИЕ ДНК

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. А.В. Наумов

Кафедра биологической химии

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно

E. V. Mysleyko

CARDIOVASCULAR EPIGENETICS: DNA METHYLATION

Tutor: PhD, associate professor A. V. Naumov

Department of biological chemistry

Grodno state medical university, Grodno

Резюме. Изучение метилирования ДНК является важным направлением, в особенности в работе с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Выявления гипо- либо гиперметилирования определенных генов может являться важным биомаркером сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: эпигенетика, метилирование ДНК, сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия.

Resume. The study of DNA methylation is an important direction, especially in the work with cardiovascular diseases. Detection of hypo- or hypermethylation of certain genes can be an important biomarker of cardiovascular disease.

Keywords: epigenetics, DNA methylation, cardiovascular disease, coronary artery disease, hypertension.

Актуальность. Метилирование ДНК, а также другие эпигенетические механизмы, являются новыми подходами, которые необходимо изучить для лучшего понимания патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний и возможного определения уникальных биомаркеров заболеваний

Цель: Обозначить приоритет изучения эпигенетики в современной медицине

Материалы и методы. Изучение доступного научного материала по данной теме.

Результаты и их обсуждение. Метилирование ДНК представляет собой стабильную эпигенетическую модификацию, состоящую из ковалентного связывания метильной группы с 5-м углеродом цитозина, встречающегося в динуклеотидных последовательностях CpG. Основная функция метилирования ДНК - модуляция экспрессии генетической информации путем изменения доступности ДНК для механизма транскрипции. В клетке метилирование ДНК играет решающую роль в импринтинге, инактивации и развитии X-хромосомы, а также в ингибировании транскрипции повторяющихся элементов и транспозонов

Анализ уровня метилирования промоторной области рецептора эстрогена а (ESR1) с помощью расщепления рестриктазами и Саузерн-блоттинга показал более высокие уровни метилирования в тканях коронарных атеросклеротических бляшках человека по сравнению с проксимальными нормальными сосудистыми тканями.

Уровни метилирования промотора рецептора эстрогена b (ESR2) оценивались при атеросклеротических поражениях человека, где увеличение метилирования ДНК коррелировало со снижением экспрессии ESR2.

Ген-специфическое метилирование ДНК при атеросклеротических поражениях человека также изучалось путем анализа гена, кодирующего 15-липоксигеназу (ALOX15), фермент перекисного окисления липидов, сильно экспрессируемый в атеросклеротических бляшках. В определенных последовательностях динуклеотидов CpG в области промотора гена выявлено гипометилирование, поэтому низкое метилирование может объяснять повышенную экспрессию гена ALOX15.

Эффект метилирования CpG-островка, расположенного в экзоне 2 гена переносчика монокарбоксилатов (MCT3), оценивали в коронарных артериях с различной степенью атеросклероза. Было показано, что метилирование гена MCT3 подавляет его транскрипцию, что связано с прогрессирующим атеросклеротическим поражением

Коагуляционный фактор VII (F7) играет ключевую роль в пути коагуляции, а повышенные концентрации активированного в плазме F7 связаны с повышенным риском ишемической болезни сердца. Гипометилирование промотора F7 коррелирует с более высокими концентрациями F7 в плазме и более высоким риском ИБС. Так же, статус метилирования ДНК-промотора первичных мононуклеарных клеток периферической крови может быть показателем, предсказывающим риск ИБС у носителей определенного генотипа.

Доказано, что профиль экспрессии eNOS физиологически ограничен эндотелиальными клетками человека; в атеросклеротических бляшках матричная РНК eNOS подавляется в эндотелиальных клетках, лежащих над распространенным поражением, но активируется вместе с iNOS и nNOS.

Метилирование промотора 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы 2 (11beta-HSD2) в ДНК мононуклеарных клеток периферической крови пациентов с гипертензией обратно пропорционально функции фермента, измеряемой как отношение тетрагидрокортизол/тетрагидрокортизон (ТГФ/ТГЭ), у пациентов, страдающих эссенциальной гипертензией, определяемой по высокому соотношению ТГФ/ТГЭ, развилось состояние, в котором задействована более низкая функция 11beta-HSD2

Более высокое соотношение ТГФ/ТГЭ было связано с более высоким метилированием промотора 11beta-HSD2 у пациентов с гипертензией, вызванной лечением глюкокортикоидами.

Выявление значительного гипометилирования промотора котранспортера $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ 1 (NKCC1), связанного с увеличением экспрессии гена, подтверждает, что метилирование может модулировать регуляцию транскрипции гена при гипертонической болезни. Также, исследование эпигенетической регуляции NKCC1 во время постнатального развития гипертонии подтвердило, что экспрессия NKCC1 повышается за счет гипометилирования промотора гена у спонтанно гипертонивных грызунов.

Молекула адгезии тромбоцитов/эндотелиальных клеток 1 (PECAM1) и ангиомотиноподобная молекула 2 (AMOTL2) показали сниженную экспрессию, связанную с гиперметилированием и гипометилированием промотора PECAM1 в теле гена AMOTL2. Более того, белок 24, активирующий Rho GTPase (ARHGAP24), показал повышенную экспрессию, коррелирующую с гиперметилированием тела

гена, что указывает на возможные новые генетические пути, в которых эпигенетическая регуляция осуществляется посредством метилирования.

Увеличение метилирования промотора тромбоспондина-1 (THBS1) связано со снижением уровней мРНК, а также белков. Кроме того, последующая реоксигенация тканей приводит к снижению метилирования промотора и восстановлению уровней мРНК и белка. Основываясь на этих результатах, предположительно метилирование/деметилирование промотора THBS1 может участвовать в регуляции ангиогенных процессов после церебральной ишемии.

Выводы: сердечно-сосудистые заболевания являются самой большой причиной смертности во всем мире. Сложный патогенез этих заболеваний обусловлен большим разнообразием генетических и экологических факторов, в которых эпигенетические явления также играют важную роль. Метилирование ДНК, а также другие эпигенетические механизмы, являются новыми подходами, которые необходимо изучить для лучшего понимания патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний и возможного определения уникальных биомаркеров заболеваний.

Действительно важно отметить, что эпигенетические события, в отличие от генетической последовательности, потенциально обратимы благодаря их взаимодействию с факторами окружающей среды и питания, что отводит эпигенетике еще более сложную роль в заболеваниях, поражающих сердечно-сосудистую систему, но также дает возможность инновации профилактических и лечебных подходов.

Литература

1. Cardiovascular epigenetics: From DNA methylation to microRNAs. /S. Udali [et al.] // Molecular Aspects of Medicine – 2012.