

Епігенетичні модифікації: вагомий механізм реалізації судинних ускладнень та метаболічної пам'яті при цукровому діабеті?

О.В. Зінич¹, А.А. Шупрович¹, К.П. Комісаренко², О.М. Трофименко¹

¹ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Київ, Україна

²Медичний центр «Адоніс-Лаб», Київ, Україна

Анотація. Дослідження в галузі епігенетики — відносно нового наукового напрямку — останнім часом набувають поширення в медицині, оскільки вони дають змогу пояснити молекулярні механізми впливу факторів навколишнього середовища на формування патологічних фенотипів через посттрансляційну регуляцію активності генів у процесі індивідуального розвитку організму. Епігенетичні модифікації включають метилювання, ацетилювання певних ділянок ДНК та хроматину, які відповідають за ключові сигнальні шляхи та можуть зберігатися у низці поколінь соматичних клітин та гамет. Ці стійкі зміни можуть призводити до розвитку багатьох захворювань, зокрема синдрому інсулінорезистентності, цукрового діабету 2-го типу, серцево-судинних ускладнень. З'ясовано, що епігенетичні зміни при цукровому діабеті 2-го типу є в основі феномену «метаболічної пам'яті», виявленого в широкомасштабних дослідженнях DCCT-EDIC і UKPDS, в яких не зафіксовано захисного ефекту довготривалої нормалізації рівня глікемії щодо прогресування макро- та мікросудинних ускладнень. Подальші дослідження показали, що транзиторна гіперглікемія через метилювання залишків лізину у складі гістону H3 викликає модифікації структури хроматину та експресії генів, призводячи до стійких негативних змін у сигнальних шляхах. Як результат виникають гіперглікемія, гіперліпідемія та артеріальна гіпертензія, які, своєю чергою, провокують підвищення рівнів кінцевих продуктів глікування, окиснених ліпідів, запальних цитокінів — відомих чинників метаболічних і судинних порушень при цукровому діабеті 2-го типу. Загалом вивчення епігенетичних модифікацій допоможе глибше зрозуміти механізми розвитку різноманітних метаболічних порушень і сприятиме розробці нових підходів до лікування цих станів.

Ключові слова: епігенетичні модифікації, цукровий діабет 2-го типу, серцево-судинні ускладнення, метаболічна пам'ять.

Вступ

Епігенетика — порівняно нова галузь наукових досліджень, яка останніми роками привертає дедалі більше уваги. Термін «епігенетика», що буквально означає «за межами звичайної генетики», належить до вивчення спадкових модифікацій в експресії генів, які відбуваються незалежно від змін у первинній послідовності ДНК. Епігенетичними називають оборотні зміни активності генів у процесі індивідуального розвитку організму, які не пов'язані з порушенням нуклеотидної послідовності ДНК, але призводять до збереження неактивного або активного стану генів у ряді клітинних поколінь [1, 2].

Термін «епігенетика» запропоновано К. Уоддінгтоном (C. Waddington) у 1942 р. як похідне від слів «генетика» та аристотелівського слова «епігенез». Коли він ввів цей термін, фізична природа генів не була до кінця відомою, тому К. Уоддінгтон використовував його як концептуальну модель того, як гени можуть взаємодіяти зі своїм оточенням при формуванні фенотипу [3, 4].

Р. Холлідей (Robin Holliday) визначив епігенетику як «вивчення механізмів тимчасового та просторового контролю активності генів у процесі розвитку організмів». Отже, термін «епігенетика» може бути використаний для опису будь-яких внутрішніх факторів, що впливають на розвиток організму, за винятком самої послідовності ДНК [5].

На сьогодні зростаюча кількість даних свідчить про те, що саме епігенетичні фактори відіграють ключову роль у складній взаємодії між генами та навколишнім середо-

вищем [6–9]. Епігенетичні зміни можуть бути сполучною ланкою, що забезпечує трансформацію екологічного впливу у патологічні механізми. Такі патогенетичні медіатори цукрового діабету (ЦД) та його ускладнень, як гіперглікемія, оксидативний стрес та запальні фактори, можуть призвести до дисрегуляції епігенетичних механізмів, що впливатиме на структуру хроматину та експресію генів [9–11].

Слід зазначити, що попри значні успіхи у вивченні молекулярних механізмів порушень при ЦД, досі залишаються нез'ясованими його провідний компонент та неоднозначні першопричини розвитку. До останніх належать такі чинники, як інсулінорезистентність, порушення секреції інсуліну, ефекти контрінсулінових гормонів, оксидативний стрес і перекисне окиснення ліпідів, дисбаланс статевих, стресових і антистресових гормонів, резистентність до лептину, гіперактивність симпатоадреналової системи, порушення секреції регуляторних молекул та гормонів (фактора некрозу пухлини- α , інсуліноподібних факторів росту, соматотропіну і т.ін.). Різноманітність факторів і процесів, залучених у патогенез ЦД 2-го типу, схиляє до думки, що базові порушення не є поодинокими і локалізуються на молекулярному та клітинному рівнях, викликаючи каскад біологічних ефектів, що призводять до формування окремих фенотипів і, врешті-решт, спричиняють клінічну маніфестацію захворювання. Так, доведено, що відомий симптомокомплекс метаболічних та функціональних порушень, названий спочатку метаболічним синдромом, а згодом перейменований на синдром інсулінорезистентності, є істотним фактором ризику таких «дисметаболічних» захворювань, як ЦД 2-го типу, подагра та ін.

Проте для їх розвитку необхідний поєднаний вплив внутрішніх та зовнішніх факторів, зокрема і стресових, а також наявність спадкової схильності [1, 2, 12, 13].

Феномен метаболічної пам'яті та його молекулярні механізми

Результати низки клінічних досліджень продемонстрували, що епігенетичні зміни при ЦД 2-го типу є в основі відомого феномену «метаболічної пам'яті», коли агресивне довготривале зниження рівня глікемії не призводить до зниження ризику макро- та мікросудинних ускладнень. Перші дані про цей феномен отримані понад 20 років тому в епідеміологічних дослідженнях DCCT-EDIC і UKPDS. Внаслідок ефекту «метаболічної пам'яті» в осіб, які повернулися до належного глікемічного контролю після тривалого періоду гіперглікемії, діабетичні ускладнення продовжували розвиватися та прогресувати. Водночас відомо, що максимально ранній початок антигіперглікемічної терапії при ЦД 1-го і 2-го типу знижує ризик розвитку та прогресування мікро- та макросудинних ускладнень, створюючи основу для довгострокових сприятливих ефектів, які зберігаються навіть після повернення до звичайного (часто гіршого) глікемічного контролю [14–18].

Результати клінічних та експериментальних досліджень продемонстрували, що ефект «метаболічної пам'яті» може бути опосередкований епігенетичними

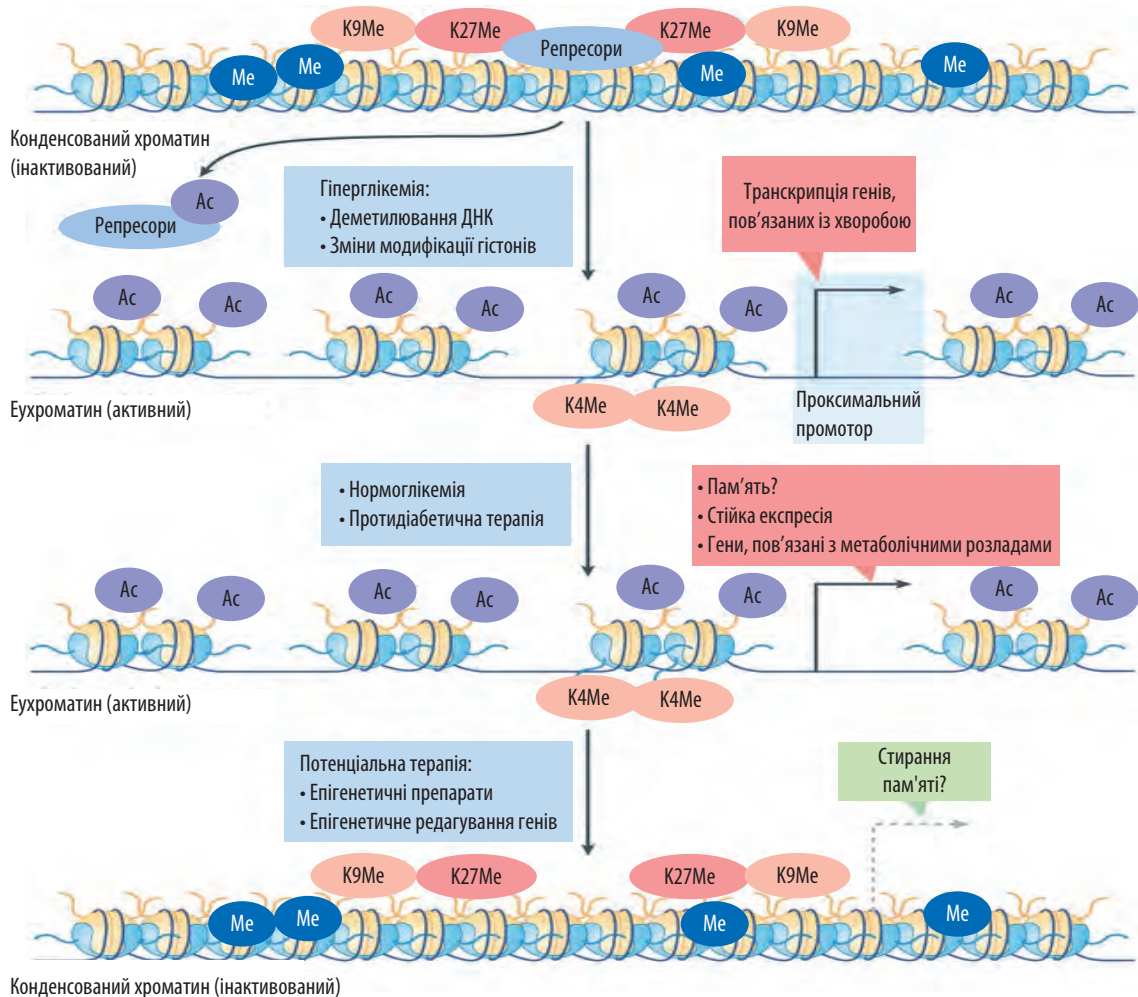
факторами, такими як зміни в метилюванні ДНК, модифікація гістонів і експресія мікроРНК.

Встановлено, що тимчасова дія гіперглікемії викликає модифікації структури хроматину та експресії генів, призводячи до ряду змін у сигнальних шляхах, що має вирішальне значення у розвитку та прогресуванні судинних ускладнень. При цьому транзиторна гіперглікемія пов'язана з метилюванням залишків лізину у складі гістону H3, зокрема з метилюванням та деметилюванням гістонів H3K4 та H3K9 відповідно; ацетилювання розслаблює хроматин і посилює експресію генів за допомогою різних механізмів, зокрема шляхом полегшення вивільнення репресорів транскрипції з конденсованого хроматину (рис. 1) [19–23].

Гіперглікемія призводить до зміни структури хроматину: від конденсованої, яка пов'язана з пригніченою експресією генів (позначено метилюванням ДНК (Me), метилюванням лізину 9 на гістоні 3 (K9Me) і метилюванням лізину 27 на гістоні 3 (K27Me)), до відкритої (позначено ацетилюванням лізину гістону (Ac) і метилюванням лізину 4 на гістоні 3 (K4Me)), що індукує експресію патогенних генів.

Крім того, експериментальні дані вказують на здатність епігенетичних механізмів модулювати глюкозо-індуковану експресію генів ключової субодиноці NF-κB, p65 (транскрипційний фактор p65, закодований геном RELA), з подальшим впливом на активацію NF-κB та, зокрема, на експресію ключових прозапальних молекул VCAM-1 та MCP-1.33, залучених до розвитку пов'язаних з ЦД судин-

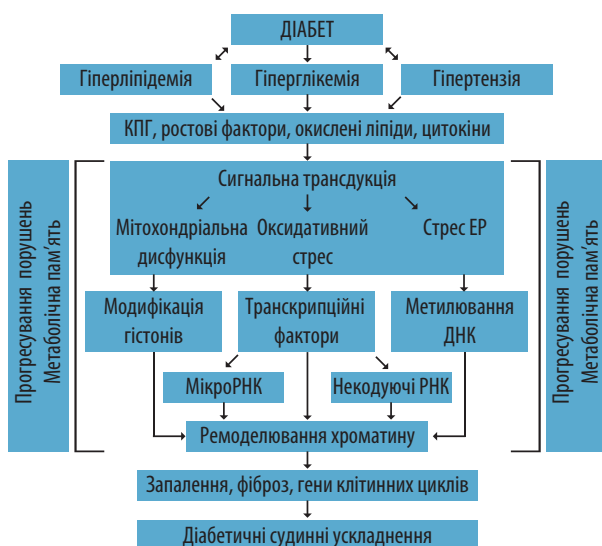
Рисунок 1 Епігенетичні механізми метаболічної пам'яті (адаптовано з [20])



них ушкоджень. Припускають, що ці молекулярні явища є інтегральною відповіддю епігеному, що призводить до змін в експресії генів і білків, які регулюють розвиток та прогресування судинних ускладнень [24, 25].

Відомо, що відсутність належного глікемічного контролю передбачає прогресивний розвиток низки мікро- та макросудинних ускладнень. Гіперглікемія, гіперліпідемія та артеріальна гіпертензія викликають підвищення рівня кінцевих продуктів глікування, окиснених ліпідів, запальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини- α , інтерлейкін (IL)- 1β та IL-6, факторів росту, які активують множинні шляхи передачі сигналів, окисдаивний стрес, мітохондріальну дисфункцію, стрес ендоплазматичного ретикулуму, що призводить до активації транскрипційних факторів NF- κ B, SMADs, AP1. У підсумку порушується регуляція епігенетичних процесів, зокрема модифікації гістонів та ДНК, а також змінюється експресія та функція некодуєчих РНК, таких як мікроРНК, що, своєю чергою, призводить до змін доступності хроматину для транскрипційних факторів та експресії генів, які беруть участь у запаленні, фіброзі та регуляції клітинних циклів, залучених у розвиток ускладнень ЦД (рис. 2).

Рисунок 2 Епігенетичні механізми, що зумовлюють розвиток судинних ускладнень ЦД та метаболічної пам'яті [22]



КПГ — кінцеві продукти глікування; ЕР — ендоплазматичний ретикулум.

Встановлено також, що тканини судинної стінки, уражені атеросклерозом, мають деякі особливості метилювання ДНК у складових їх клітин. Аналіз результатів низки досліджень щодо метилювання при серцево-судинних захворюваннях виявив диференційоване метилювання 84 генів, пов'язаних з ожирінням, запаленням та ліпідним і вуглеводним обміном. Зокрема встановлено, що гіперметилювання в ESR α , ABCG1 і FOXP3 і гіпометилювання в IL-6 пов'язані з ішемічною хворобою серця. Крім того, результати експериментальних наукових робіт підтвердили наявність асоціації між діабетичною ретинопатією та нейропатією через метилювання ДНК і посттранскрипційні модифікації «хвостів» (N-кінцевого фрагменту) гістонів. Збереження зазначених епігенетичних змін із плином часу пояснюється феноменом метаболічної пам'яті (див. рис. 2) [24, 26].

Відомо, що епігенетичні зміни зберігаються тривалий час навіть після відновлення нормоглікемії за допомогою відповідних терапевтичних втручань. Наприклад епігенетичні зміни в промоторі субоддиниці NF- κ B p65 (збільшення H3K4m1 гістонметилтрансферазою Set7) в ендотеліальних клітинах аорти, індуковані транзиторною гіперглікемією (16 год), зберігаються протягом щонайменше 6 днів після нормалізації глікемії [1, 27].

Висновок

Сучасні дослідження в галузі епігенетики продемонстрували, що своєчасне розпізнавання епігенетичних подій та визначення їх біомаркерів може бути використане для прогнозування або виявлення розвитку та прогресування ускладнень багатьох захворювань [24, 27]. Крім того, на думку науковців, сьогодні вкрай потрібні подальші епігенетичні дослідження ЦД та супутньої серцево-судинної патології задля визначення можливих нових терапевтичних цілей, з'ясування відмінностей у відповіді на протидіабетичні препарати серед осіб однієї групи генотипу, а також вдосконалення персоналізованих підходів до лікування цукрового діабету в цілому.

Джерело фінансування

Бюджетне, за підтримки Міністерства охорони здоров'я України, від 01.2022 р. № 538, в рамках науково-дослідницької роботи «Дослідити фенотипові гормональні і метаболічні особливості застосування інкретиноміметиків та інгібіторів натрій залежного ко-транспортеру глюкози-2 у хворих на цукровий діабет 2-го типу у постковідний період».

Список використаної літератури

- Cavalli G., Heard E. (2019) Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease. *Nature*, 571: 489–499. doi: 10.1038/s41586-019-1411-0.
- Tulsyan S., Aftab M., Sisodiya S. et al. (2022) Molecular basis of epigenetic regulation in cancer diagnosis and treatment. *Front. Genet.*, 13: 885635. doi.org/10.3389/fgene.2022.885635.
- Waddington C.H. (2012) The epigenotype. 1942. *Int. J. Epidemiol.*, 41: 10–13. doi:10.1093/ije/dyr186.
- Zheng W., Guo J., Liu Z. (2021) Effects of metabolic memory on inflammation and fibrosis associated with diabetic kidney disease: an epigenetic perspective. *Clin. Epigenet.*, 13: 87. doi.org/10.1186/s13148-021-01079-5.
- Holliday R. (1990) Mechanisms for the control of gene activity during development. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.*, 65(4): 431–471. doi: 10.1111/j.1469-185x.1990.tb01233.x.
- Feil R., Fraga M. (2012) Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. *Nat. Rev. Genet.*, 13(2): 97–109. doi: 10.1038/nrg3142.
- Geng X., Li Z., Yang Y. (2022) Emerging role of epitranscriptomics in diabetes mellitus and its complications. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 13: 907060. doi: 10.3389/fendo.2022.907060.
- Kolb H., Martin S. (2017) Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC Med.*, 15: 131. doi: 10.1186/s12916-017-0901-x.
- Schrader S., Perilyev A., Ahlqvist E. et al. (2022) Novel subgroups of type 2 diabetes display different epigenetic patterns that associate with future diabetic complications. *Diabetes Care*, 45(7): 1621–1630. doi: 10.2337/dc21-2489.
- Karamanakos G., Kokkinos A., Dalamaga M., Liatis S. (2022) Highlighting the role of obesity and insulin resistance in type 1 diabetes and its associated cardiometabolic complications. *Curr. Obes. Rep.*, 11(3): 180–202. doi: 10.1007/s13679-022-00477-x.
- Volkmar M., Dedeurwaerder S., Cunha D., Ndlovu M. et al. (2012) DNA methylation profiling identifies epigenetic dysregulation in pancreatic islets from type 2 diabetic patients. *EMBO J.*, 31(6): 1405–1426. doi: 10.1038/emboj.2011.503.

12. Ling C., Rönn T. (2019) Epigenetics in human obesity and type 2 diabetes. *Cell. Metab.*, 29: 1028–1044. doi: 10.1016/j.cmet.2019.03.009.
13. Prasher D., Greenway S., Singh R. (2020) The impact of epigenetics on cardiovascular disease. *Biochem. Cell Biol.*, 98: 12–22. doi: 10.1139/bcb-2019-0045.
14. Testa R., Bonfigli A., Prattichizzo F. et al. (2017) The «Metabolic Memory» Theory and the early treatment of hyperglycemia in prevention of diabetic complications. *Nutrients*, 9: 437. doi.org/10.3390/nu9050437.
15. Berezin A. (2016) Metabolic memory phenomenon in diabetes mellitus: Achieving and perspectives. *Diabetes Metab. Syndr.*, 10(Suppl. 1): S176–S183.
16. Copur S., Rossing P., Afsar B. et al. (2020) A primer on metabolic memory: why existing diabetes treatments fail. *Clin. Kidney J.*, 14(3): 756–767. doi: 10.1093/ckj/sfaa143.
17. Waki H., Yamauchi T., Kadowaki T. (2012) The epigenome and its role in diabetes. *Curr. Diab. Rep.*, 12(6): 673–685. doi: 10.1007/s11892-012-0328-x.
18. Poltorak V., Krasova N., Gorshunskaya M. (2022) Glycemic memory as a pathogenic basis for modern antidiabetic therapy algorithm forming. *Intern. J. Endocr. (Ukraine)*, 3(59): 15–21. doi.org/10.22141/2224-0721.3.59.2014.76598.
19. Kumric M., Ticinovic K.T., Borovac J.A., Bozic J. (2021) Role of novel biomarkers in diabetic cardiomyopathy. *World J. Diabetes*, 12(6): 685–705. doi: 10.4239/wjcd.v12.i6.685.
20. Kato M., Natarajan R. (2019) Epigenetics and epigenomics in diabetic kidney disease and metabolic memory. *Nature reviews. Nephrol.*, 15(6): 327–345. DOI: 10.1038/s41581-019-0135-6.
21. Reddy M.A., Zhang E., Natarajan R. (2015) Epigenetic mechanisms in diabetic complications and metabolic memory. *Diabetologia*, 58: 443–455. doi: 10.1007/s00125-014-3462-y.
22. Natarajan R. (2021) Epigenetic Mechanisms in Diabetic Vascular Complications and Metabolic Memory: The 2020 Edwin Bierman Award Lecture. *Diabetes*, 70(2): 328–337.
23. Prandi F., Lecis D., Illuminato F. et al. (2022) Epigenetic modifications and non-coding RNA in diabetes-mellitus-induced coronary artery disease: pathophysiological link and new therapeutic frontiers. *Int. J. Mol. Sci.*, 23: 4589. doi.org/10.3390/ijms23094589.
24. Heid I., Jackson A., Randall J. et al. (2010) Meta-analysis identifies 13 new loci associated with waist-hip ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution. *Nat. Genet.*, 42(11): 949–960. doi: 10.1038/ng.685.
25. Loos R.J. (2018) The genetics of adiposity. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 50: 86–95. doi: 10.1016/j.gde.2018.02.009.
26. Sun C., Förster F., Gutschmann B. et al. (2022) Metabolic effects of the waist-to-hip ratio associated locus GRB14/COBLL1 are related to GRB14 expression in adipose tissue. *Int. J. Mol. Sci.*, 23(15): 8558. doi: 10.3390/ijms23158558.
27. Rönn T., Volkov P., Davegårdh C. et al. (2013) A six months exercise intervention influences the genome-wide DNA methylation pattern in human adipose tissue. *PLoS Genet.*, 9(6): e1003572. doi: 10.1371/journal.pgen.1003572.

Відомості про авторів:

Зінич Олеся Вадимівна — доктор медичних наук, керівник відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Київ, Україна. orcid.org/0000-0002-0516-0148
 Шупрович Анжела Анатоліївна — кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Київ, Україна. orcid.org/0000-0002-7437-0309
 Комісаренко Катерина Петрівна — лікар-ендокринолог, лікар-терапевт, Медичний центр «Адоніс-Лаб», Медичний центр «Топ клінік Деніс», Київ, Україна. orcid.org/0000-0002-6318-755X

Трофименко Олена Миколаївна — аспірант відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Київ, Україна. orcid.org/0000-0002-0512-7997

Адреса для кореспонденції:

Шупрович Анжела Анатоліївна
 04114, Київ, вул. Вишгородська, 69
 E-mail: angelaanat7070@gmail.com

Epigenetic modifications: a valid mechanism for realizing vascular complications and metabolic memory in diabetes?

O.V. Zynych¹, A.A. Shuprovych¹, K.P. Komisarenko², O.M. Trofimenko¹

¹SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²Medical Centre «Adonis-Lab», Kyiv, Ukraine

Abstract. Epigenetics is a relatively new scientific field that has recently gained widespread attention in medicine. It explains the molecular mechanisms by which environmental factors influence the formation of pathological phenotypes through post-translational regulation of gene activity during an individual's development. Epigenetic modifications include methylation, acetylation of certain regions of DNA and chromatin, which are responsible for key signaling pathways and can persist across generations of somatic cells and gametes. These persistent changes can lead to the development of diseases, in particular, insulin resistance syndrome and type 2 diabetes, and contribute to the emergence of cardiovascular complications. It was found that epigenetic changes in type 2 diabetes underlie the phenomenon of «metabolic memory», which was revealed in the DCCT-EDIC and UKPDS studies. These studies did not record the protective effect of long-term normalization of glycemia on the progression of macro- and microvascular complications. Further studies have shown that transient hyperglycemia causes modifications of chromatin structure and gene expression due to the methylation of lysine residues in histone H3, leading to persistent negative changes in signaling pathways. As a result, hyperglycemia, hyperlipidemia, and hypertension occur, which, in turn, provoke an increase in the levels of glycation end products, oxidized lipids, and inflammatory cytokines, known as factors of metabolic and vascular disorders in type 2 diabetes. In general, the study of epigenetic modifications will help to better understand the mechanisms underlying the development of various metabolic disorders and contribute to the development of new approaches to their treatment.

Key words: epigenetic modifications, type 2 diabetes, cardiovascular complications, metabolic memory.

Information about the authors:

Zynych Olesya V. — MD, Head of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine. orcid.org/0000-0002-0516-0148

Shuprovich Angela A. — PhD, Senior Researcher of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine. orcid.org/0000-0002-7437-0309

Komisarenko Kateryna P. — endocrinologist, therapist, «Adonis-Lab» Medical Center, «Top Clinic Denys» Medical Center, Kyiv, Ukraine. orcid.org/0000-0002-6318-755X

Trofimenko Olena M. — Postgraduate Student of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine. orcid.org/0000-0002-0512-7997

Address for correspondence:

Angela Shuprovych
 04114, Kyiv, Vyshhorodska str., 69
 E-mail: angelaanat7070@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 25.04.2023

Прийнято до друку/Accepted: 22.06.2023