

Абатуров О.Є., Нікуліна А.О.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Посттрансляційні модифікації гістонів, що асоційовані з розвитком метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки. Частина 3. Ацетилювання гістонів

Резюме. На основі аналізу літературних джерел бази даних Pubmed, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE автори статті наводять загальні положення стосовно ацетилювання гістонів. Автори акцентують увагу, що саме ацетилювання лізинового залишку є ключовою посттрансляційною модифікацією гістонів епігенетичними механізмами регуляції експресії генів. На сьогодні ідентифіковано не менше ніж 2000 білків людини, які можуть бути модифіковані за залишками лізину за допомогою ацетилювання. Близько 1000 білків у тканині печінки людини піддаються модифікації ацетилюванням лізину. Ацетилювання опосередковується гістоновими ацетилтрансферазами (histone acetyl transferases — HAT/KAT) і зазвичай пов'язане з активною транскрипцією гена через його здатність деконденсувати хроматин. Навпаки, гістонові деацетилази (histone deacetylases — HDAC/KDAC) видаляють ацетильну групу з лізинового залишку гістонів і таким чином відновлюють компактну форму хроматину. Стан ацетилювання таргетних сайтів визначається балансом активності між процесами ацетилювання та деацетилювання N-термінальних регіонів молекул гістонів. Гіперацетилювання гістонів може бути обумовлено як підвищенням активності HAT/KAT, так і зниженням експресії HDAC. Гістонові ацетилтрансферази каталізують перенесення ацетильної групи з ацетил-КоА на епсилон-аміногрупу лізину, нейтралізуючи позитивний заряд лізину та послаблюючи взаємодію між гістонами та молекулою ДНК. Ацетилювання гістонів завжди асоційоване з відкриттям хроматину та активацією транскрипції генів. Автори наголошують, що збільшення представництва ацетилюваних маркерів пов'язане з прогресуванням метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки (МАЗХП). Особливо високий рівень ацетилювання (гіперацетилювання) при розвитку МАЗХП відзначається на сайтах K9, K14 та K18 гістону 3. На сьогодні епігенетичні механізми, що визначають стан ацетилювання гістонів у ділянці певних генів, розглядаються як потенційні мішені для медикаментозного впливу. Вивчення впливу ацетилювання гістонів на морфологічні зміни тканини та розвиток метаболічних розладів є підґрунтям, що дозволить розробити ефективні епігенетичні методи лікування хворих на МАЗХП.

Ключові слова: ожиріння; метаболічно асоційована жирова хвороба печінки; ацетилювання гістонів

Вступ

Метаболічно асоційована жирова хвороба печінки (МАЗХП) характеризується гепатостеатозом з ураженням понад 5 % гепатоцитів, не асоційованим з вживанням алкоголю та за відсутності інших причин захворювання печінки, і супроводжується хоча б одним із трьох зазначених нижче критеріїв: надмірною масою тіла або ожирінням, цукровим діабетом II типу чи порушеннями метаболізму [1–3].

МАЗХП є найчастішим захворюванням печінки, поширеність якого у людській популяції коливається в діапазоні від 20 до майже 40 % [4, 5].

Продемонстровано, що у розвитку МАЗХП надзвичайну роль відіграють епігенетичні механізми регуляції транскрипції генів, зокрема посттранскрипційні модифікації гістонових білків, як-от метилювання та ацетилювання гістонів [6–8].

Ацетилювання опосередковується гістоновими ацетилтрансферазами (histone acetyl transferases — HAT/KAT) і зазвичай пов'язане з активною транскрипцією гена через його здатність деконденсувати хроматин. Гістонові ацетилтрансферази каталізують перенесення ацетильної групи з ацетил-КоА на епсилон-аміногрупу лізину, нейтралізуючи позитивний заряд лізину та послаблюючи взаємодію між гістонами та молекулою ДНК. Навпаки, гістонові деацетилази (histone deacetylases — HDAC/KDAC) видаляють ацетильну групу з лізинового залишку гістонів і таким чином відновлюють компакту форму хроматину. Ацетилювання гістонів завжди асоційоване з відкриттям хроматину та активацією транскрипції генів [9, 10].

Ацетилювання лізинового залишку є ключовою посттрансляційною модифікацією (ПТМ) гістонів епігенетичними механізмами регуляції експресії генів. Ацетилюванню піддаються як гістонові, так і негістонові білки. На сьогодні ідентифіковано не менше ніж 2000 білків людини, які можуть бути модифіковані за залишками лізину за допомогою ацетилювання [11], і близько 1000 білків у тканині печінки людини піддаються модифікації ацетилюванням лізину [12]. Майже 65 % цих ацетилюваних маркерів асоційовано з протеїнами, які беруть участь у метаболізмі ліпідів, вуглеводів та білків [13–16].

Таким чином, порушення ацетилювання лізинових залишків гістонів безпосередньо пов'язані з ймовірністю виникнення та прогресування стеатозу, запалення та фіброзу печінки у хворих на МАЖХП.

Мета: проаналізувати результати досліджень ролі ацетилювання гістонів у патогенезі стеатозу, запалення та фіброзу печінки у хворих на МАЖХП.

Матеріали та методи

Здійснено аналіз джерел як закордонної, так і вітчизняної наукової літератури за останні десять років за тематикою ацетилювання гістонів при МАЖХП на основі інформаційного пошуку у бібліографічних базах даних: Pubmed, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE.

Особливості ацетилювання гістонів при МАЖХП

Продемонстровано, що збільшення представництва ацетилюваних маркерів пов'язане з прогресуванням МАЖХП. Дослідження ПТМ гістонів на моделі

МАЖХП, індукованої інгібітором зворотного захоплення серотоніну, показало, що розвиток ураження печінки супроводжується глобальним ацетилюванням гістону H3. Особливо високий рівень ацетилювання (гіперацетилювання) при розвитку МАЖХП відзначається на сайтах K9, K14 та K18 гістону 3 [17]. Гіперацетилювання гістонів може бути обумовлене як підвищенням активності HAT/KAT, так і зниженням експресії HDAC [18, 19]. Так, показано, що деякі HAT (KAT2A/hGCN5, KAT2B/PCAF, KAT3A/dCBP/NEJ, KAT3B/p300, KAT8/MOF) тісно пов'язані з розвитком і прогресуванням фіброзу [20], тоді як експресія генів гістонових деацетилаз *HDAC9* і *HDAC10* знижена під час трансдиференціювання зірчастих клітин печінки (hepatic stellate cell — HSC). Водночас на ранніх стадіях активації HSC експресія генів *HDAC1* і *HDAC2* може бути підвищена [21]. Прогресування фіброзу печінки супроводжується підвищенням активності більшості HDAC (*HDAC1*, *HDAC2*, *HDAC4*, *HDAC5*, *HDAC6*, *HDAC8*, *HDAC9* та *HDAC10*), тоді як при регресуванні фіброзу печінки спостерігається зниження активності *HDAC2*, *HDAC6*, *HDAC8* у поєднанні з активацією *HDAC11* [22]. Необхідно відзначити, що гіперацетилювання, індуковане акумуляцією ліпідів у гепатоцитах, не обмежується клітинами печінки. Так, у мишей, які отримували дієту з високим умістом жирів (high-fat diet — HFD), відзначається збільшення активності ацетилювання білків у тканині серця [23].

Характер основних змін стану сайтів ацетилювання гістонів у хворих на МАЖХП наведений у табл. 1.

Модифікації ацетилювання сайту H3K4

Функціональна роль H3K4ac залишається незрозумілою. Показано, що ділянки енхансерів та сайтів старту транскрипції (transcription start sites — TSS), гени збагачені маркерами H3K4ac. Маркери H3K4ac у ділянках TSS та енхансерів позитивно пов'язані з активною транскрипцією матричних (мРНК) й енхансерних РНК (еРНК). Зниження представництва H3K4ac супроводжується зменшенням кількості активних маркерів H3K4me3. Цікаво, що H3K4ac відіграє дублюючу роль щодо H3K27ac у транскрипції еРНК [24–27].

Епігенетичний маркер H3K4ac формується гістон-ацетилтрансферазами KAT2A/hGCN5, KAT3B/p300, підвищення експресії генів яких спостерігається при розвитку стеатозу печінки. Нокаут гена *kat3b/p300* у старих мишей дикого типу пригнічує розвиток стеатозу

Таблиця 1 — МАЖХП-асоційовані сигнатури ацетилювання гістонів [6]

ПТМ-сайт	Ефект	Райтер/ластик/інгібітор
H3K9/K14/K18ac	Активация <i>TNFα</i> , <i>CCL2</i> , <i>Pol2</i> та вербування NF-κB	HDAC1
H3K9ac	Активация <i>TNFα</i> і <i>EGFR</i> , MYC і цикліну D1 через збудження зірчастих клітин печінки HSC	—
H3K27ac	Активация <i>AP-1</i> , <i>Col1a1/2</i> , <i>TEAD</i> , <i>IGFBP-3</i> , <i>NF-κB</i> через збудження HSC. Активация <i>TNFα</i> -індукованої транскрипції гена <i>CCL2</i> в <i>LSEC</i>	p300/BRD4
H3K4/K9ac та H4K8/K16/K20ac	Активация <i>FASN</i> , <i>SRE</i> , <i>ChoRE</i> , <i>PPARγ</i> , <i>SREBP-1c</i> , <i>ACLY</i> , <i>GPAT1</i> , <i>DGAT1/2</i>	HAT (p300/CBP)
H4	Репресія гена <i>PPARG</i> під час цирозу/інгібування проліферації HSC та відкладення колагену	HDAC3/HDACi (VPA)

печінки. А трансгенні миші, що експресують домінуючий негативно-білок р300, мають менше комплексів С/ЕВР α/β -р300, і тому у них не розвивається стеатоз печінки. Примітно, що р300-С/ЕВР α/β -асоційований сигнальний шлях активується в печінці хворих на МАЖХП [28].

Підвищення експресії гена *KAT3B/p300* призводить до посилення активності факторів транскрипції PPAR γ і SREBP1c, які регулюють гени, необхідні для метаболізму ліпідів, як-от аденозинтрифосфат цитратліаза (ATP citrate lyase — *ACLY*) або синтаза жирних кислот (fatty acid synthase — *FASN*). У тканині печінки хворих на ожиріння і МАЖХП спостерігається високий рівень експресії мРНК рецептора PPAR γ , що посилює ліпогенний ефект фактора 1c, який зв'язує регуляторний елемент стеролу (sterol regulatory element binding protein 1c — SREBP1c), що веде до розвитку стеатозу печінки. Гіперактивність комплексу р300/CBP також пов'язана з ацетилюванням фактора ChREBP і стеатозом печінки на мишачій моделі ожиріння [18]. Встановлено, що дієта з високим вмістом глюкози індукує збільшення ацетилювання сайту H3K4 у ділянці енансера генів *FASN*, гліцерин-3-фосфатацилтрансферази 1 (glycerol-3-phosphate acyltransferase 1 — GPAT1), діацилгліцерол ацилтрансферази 1 і 2 (diacylglycerol acyltransferase 1/2 — DGAT1/2) та посилення транскрипції цих генів. Характерно, що це збільшення кількості маркерів

H3K4ac пов'язане зі збільшенням фосфорилювання сайту H3S10 та триметилювання сайту H3K9 та H4K20. Водночас обмеження споживання глюкози призводить до зниження рівня ацетилювання сайту H3K4, фосфорилювання сайту H3S10, триметилювання сайту H3K9 та підвищення рівня триметилювання сайтів H3K9 та H4K20 в ділянці гена *FASN*. Ці епігенетичні зміни пов'язані з пригніченням транскрипції гена *FASN*. Таким чином, збільшення представництва маркерів H3K4ac сприяє активації експресії гена *FASN* та, як наслідок, розвитку стеатозу печінки (рис. 1) [28, 29].

Вважають, що ацетилювання гістонів є вирішальним механізмом, який регулює транскрипцію гена *FASN* [30].

Ацетилтрансфераза KAT3B/p300, утворюючи комплекс із CREB-зв'язуючим білком (CREB binding protein — CBP), бере участь у розвитку фіброзу печінки. Основним фактором, який індукує розвиток фіброзу печінки, є TGF- β_1 , переважно продукований клітинами Купфера. Активна гомодимерна форма TGF- β_1 , взаємодіючи зі специфічним рецептором TGF- β_2 (TGFR2), який потім рекрутує TGFR1, активує його, що обумовлює фосфорилювання протеїнів родини SMAD: SMAD2 та SMAD3 (SMAD family member 2/3). Потім гетерокомплекс фосфорилюваних SMAD2/3 утворює комплекс з SMAD4, який транслокується в ядро клітини та індукує експресію цільових генів. Компонент

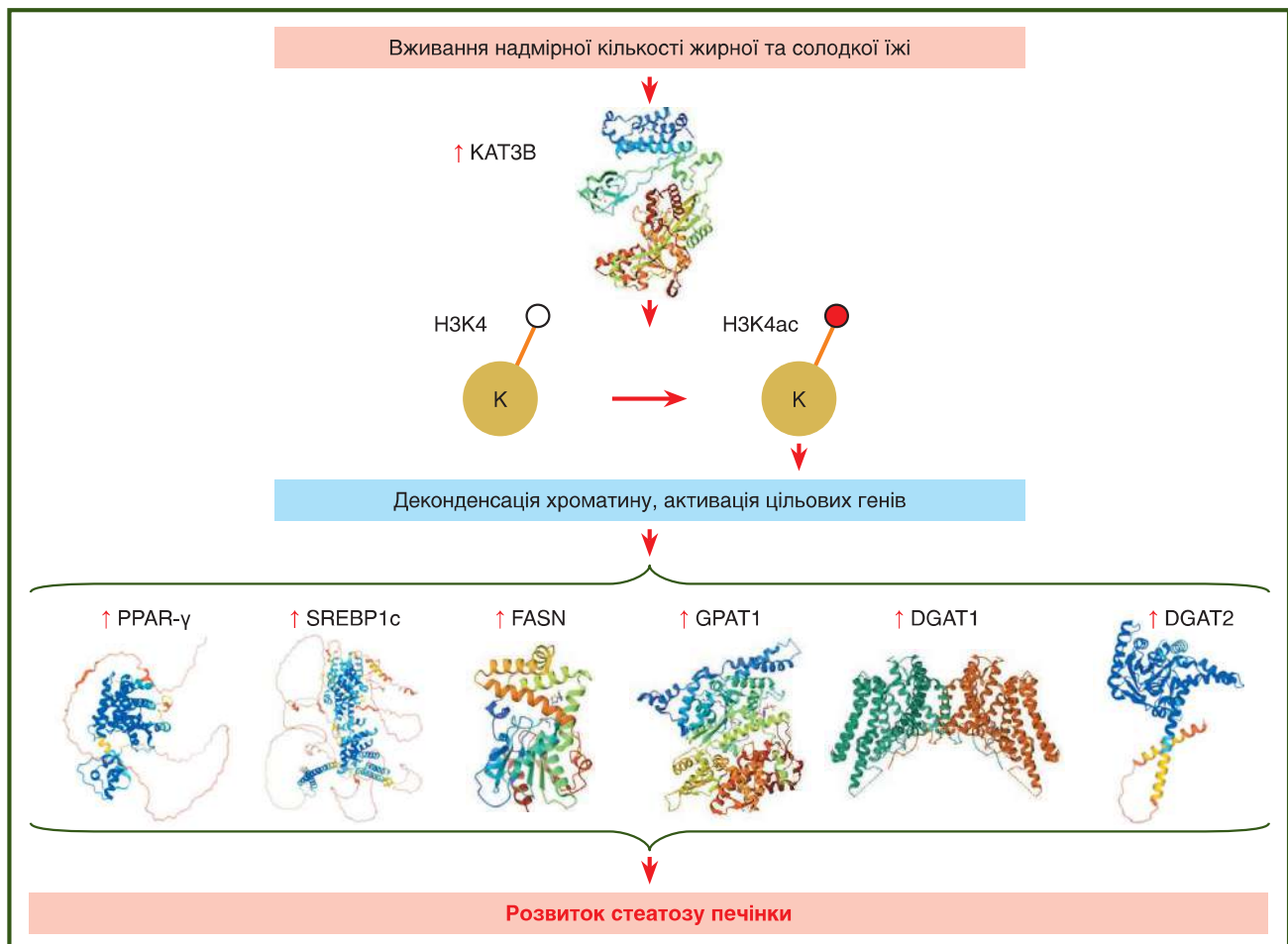


Рисунок 1 — Роль ацетилювання сайту H3K4 у розвитку стеатозу печінки у хворих на МАЖХП

SMAD3 комплексу SMAD2/3/4 безпосередньо пов'язується з промоторами генів, індукуючи транскрипцію генів профібротичних молекул, зокрема α -актин гладком'язових міоцитів (actin alpha 2, smooth muscle — ACTA2/ α -SMA), α -ланцюг 1 колагену I типу (collagen type I alpha 1 chain — COL1A1), тканинний інгібітор металопротеїнази-1 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1 — TIMP1), які викликають активацію міофібробластів та формують екстрацелюлярний матрикс (extracellular matrix — ECM). Крім того, SMAD3 може індукувати транскрипцію профібротичних мікроРНК (miR) і довгих некодуючих РНК та одночасно інгібувати транскрипцію антифібротичних miR. Функціонування SMAD2/3-асоційованого сигнального каскаду негативно регулюється фактором SMAD7 (рис. 2) [31–34].

Активация SMAD-асоційованого сигнального шляху обумовлює трансформацію HSC у фіброзуючі міофібробластоподібні клітини й посилення експресії генів ACTA2/ α -SMA, COL1A1, TIMP1 та інших компонентів ECM, включаючи колагени III і IV типів, фібрoneктин, ламінін і протеоглікани. Трансдиференційовані міофібробластоподібні клітини відповідають на дію TGF- β_1 значною реакцією продукції: колагенів, TIMP1, TIMP2 та інгібітора активатора плазміногену 1 (plasminogen activator inhibitor 1 — PAI-1), який кодується геном SERPINE1. На відміну від HSC фіброзуючі міофібробластоподібні клітини не експресують фактор транскрипції SMAD7, що інгібує SMAD-асоційований сигнальний шлях, і, цілком ймовірно, саме відсутність SMAD7 є однією з причин надмірних ефектів TGF- β_1 під час прогресування фіброзу печінки при МАЖХП [33, 35, 36].

Показано, що KAT3B/p300, як пряма мішень TGF- β_1 , опосередковує транскрипційну активацію фіброзних генів, включно з *Acta2*, *Col1a1*, шляхом взаємодії зі SMAD3 у фібробластах [20]. Так, комплекс p300/CBP, взаємодіючи з β -катеніном, SMAD3 та фактором 1 α , який індукується гіпоксією (hypoxia-inducible factor-1alpha — HIF-1 α), викликає експресію профіброгенних генів у HSC [37].

Модифікації ацетилювання сайтів H3K9 та H3K18

Ацетилювання сайтів H3K9 та H3K18 здійснюється за допомогою ацетилтрансфераз KAT2A, KAT2B, KAT3B, KAT6A, KAT12, активність більшості з яких значно посилюється при розвитку МАЖХП. Показано, що HFD призводить до підвищення кількості маркерів H3K9ac у генах, диференціальна експресія яких характерна для МАЖХП. Примітно, що більшість піків представництва маркерів H3K9ac (> 46 %) розташовані у проксимальній ділянці від промоторів диференціально експресованих генів (differentially expressed genes — DEG). Представництво РНК-полімераз II (РНКП II), розташованих у цьому регіоні, високо корелює з маркерами H3K9ac (> 70 % піків, які перекриваються з H3K9ac), що узгоджується з роллю H3K9ac у регуляції транскрипції. Тим не менш значна частина (~ 33 %) піків представництва маркерів H3K9ac розташовується у регіонах тіла генів. Вважають, що внутрішньогенні піки маркерів H3K9ac беруть участь у рекрутуванні факторів

транскрипції. Піки представництва маркерів H3K9ac, які розташовані проксимально від промотора (нижче від TSS), більш високо корелюють з експресією гена, ніж піки, розташовані в тілі гена. Незалежно від розташування маркерів H3K9ac у геномі, піки їх представництва перекриваються з ділянками деконденсованого відкритого хроматину. Маркер H3K9ac, пов'язаний з транскрипційною активністю, бере участь у подовженні транскрипту шляхом контролю паузи-вивільнення РНКП II [38]. Відомо, що ацетилювання лізинового залишку 9 гістону 3 (H3K9ac) є маркером генів, що активно транскрибуються. Наявність маркера H3K9ac необхідна для рекрутування в хроматин комплексу суперелонгації [39, 40].

Продемонстровано, що розвиток МАЖХП супроводжується зниженням рівня продукції протеїну цинкового пальця Snail1, який має здатність зв'язуватись із промотором синтази жирних кислот *FASN*, а потім рекрутувати гістонові деацетилази HDAC1, HDAC2, які деацетилюють сайти H3K9ac та H3K27ac, що пригнічує експресію ліпогенних генів. Надекспресія протеїну Snail1 може запобігти виникненню стеатозу печінки, тоді як інгібування експресії Snail1, що веде до зниження рекрутування HDAC, сприяє розвитку стеатозу печінки [41, 42]. Продемонстровано, що експериментальна МАЖХП, викликана дією з високим вмістом сахарози, супроводжується високим рівнем представництва маркерів H3K9ac у SRE-ділянках промотора гена білка 3, що містить домен пататин-подібної фосфоліпази (patatin like phospholipase domain containing 3 — PNPLA3), за рахунок зниження активності експресії гена деацетилази сиртуїну 1 (sirtuin 1 — SIRT1) [43]. У хворих з

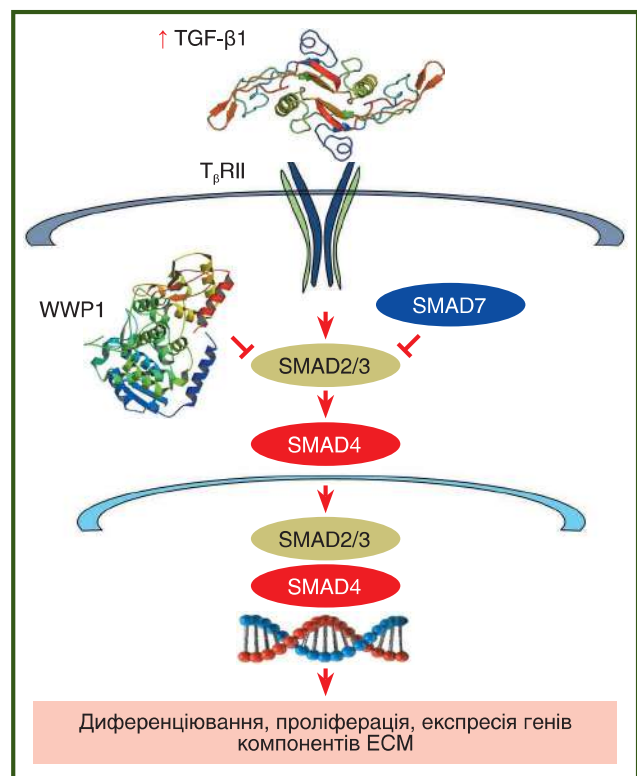


Рисунок 2 — TGF- β_1 /SMAD сигнальний шлях активації HSC [23, модифікація]

МАЖХП реєструється низький рівень активності SIRT1 [44, 45], тоді як SIRT1 сприяє чутливості тканин до інсуліну, зниженню рівня ліпідів у сироватці крові та має протизапальну активність [46–48]. Сайленсинг гена *SIRT1* клітин HepG2 запобігає виникненню гіпоацетилюваного стану сайту H3K9 в ділянці промотора гена *PNPLA3*. Водночас надекспресія гена *SIRT1* супроводжується пригніченням як базальної та SREBP-1с-керованої експресії гена *PNPLA3*, так і взаємодії фактора SREBP1c з геном *PNPLA3* [43, 49]. Дефіцит SIRT3, як і SIRT1, призводить до накопичення ліпідів у гепатоцитах та розвитку стеатозу печінки, індукуючи надекспресію ліпогенних, запальних та фіброгенних генів, за рахунок підвищення рівня ацетилювання гістонів. Зниження активності деацетилази SIRT3, яка регулює мітохондріальне β-окиснення шляхом деацетилювання свого субстрату — довголанцюгової ацил-коензим А дегідрогенази (long-chain acyl-CoA dehydrogenase — LCAD), сприяє прогресуванню МАЖХП (рис. 3) [50, 51].

Цікаво, що прийом їжі з високим вмістом жиру жінками на останніх термінах вагітності підвищує схильність до розвитку стеатогепатиту в їх дітей у дорослому періоді життя. Позначають, що в основі цього феномена лежить зниження рівня SIRT1, яке індукуює зміну експресії генів, що беруть участь у патогенезі МАЖХП. Активація ресвератролом експресії гена *Sirt1* супроводжується зниженням рівня ліпогенезу *de novo* і збільшенням β-окиснення ліпідів, а Sirt1-індуковані зміни експресії генів

сприяють зниженню ступеня стеатозу і запалення тканин печінки в експериментальних тварин. Також SIRT1 деацетилює та інгібує активність факторів SREBP1c і ChREBP, які індукують ліпогенні ферменти ацетил-КоА-карбоксилазу 1 (acetyl-CoA carboxylase 1 — ACC1), стеароїл-КоА-десатуразу (stearoyl-CoA desaturase-1 — SCD1), *FASN*, а, крім того, підвищує транскрипцію гена α-рецептора, що активується пероксисомним проліфератором (peroxisome proliferator-activated receptor gamma — PPARα), сприяючи β-окисненню у печінці [43, 52]. Продемонстровано, що у хворих на МАЖХП виникає зниження активності не тільки SIRT1, але й SIRT3, SIRT5 і SIRT6 з подальшою активацією ліпогенних генів, включно з *SREBP1c*, *FASN* та *ACC1* [53].

Збільшення ацетилювання сайтів H3K9 та H3K18 активує експресію генів компонентів ядерного фактора транскрипції каппа В (nuclear factor kappa B — NF-κB), AP-1, генів toll-подібного рецептора (toll like receptor 4 — TLR4), інтерлейкіну-6 (interleukin-6 — IL6), фактора некрозу пухлини α (tumor necrosis factor α — TNFα) і хемокіну моноцитарного хемоатрактантного білка 1 (C-C motif ligand 2/monocyte chemoattractant protein 1 — CCL2/MCP-1), сприяючи розвитку запального процесу [23, 53]. На основі результатів свого дослідження Michal Mikula зі співавторами [54] стверджують, що в клітинах печінки мишей, які отримували дієту з HFD, значно збільшується рівень ацетилювання сайтів H3K9 та H3K18 гістонів у ділянці промоторів генів цитокіну

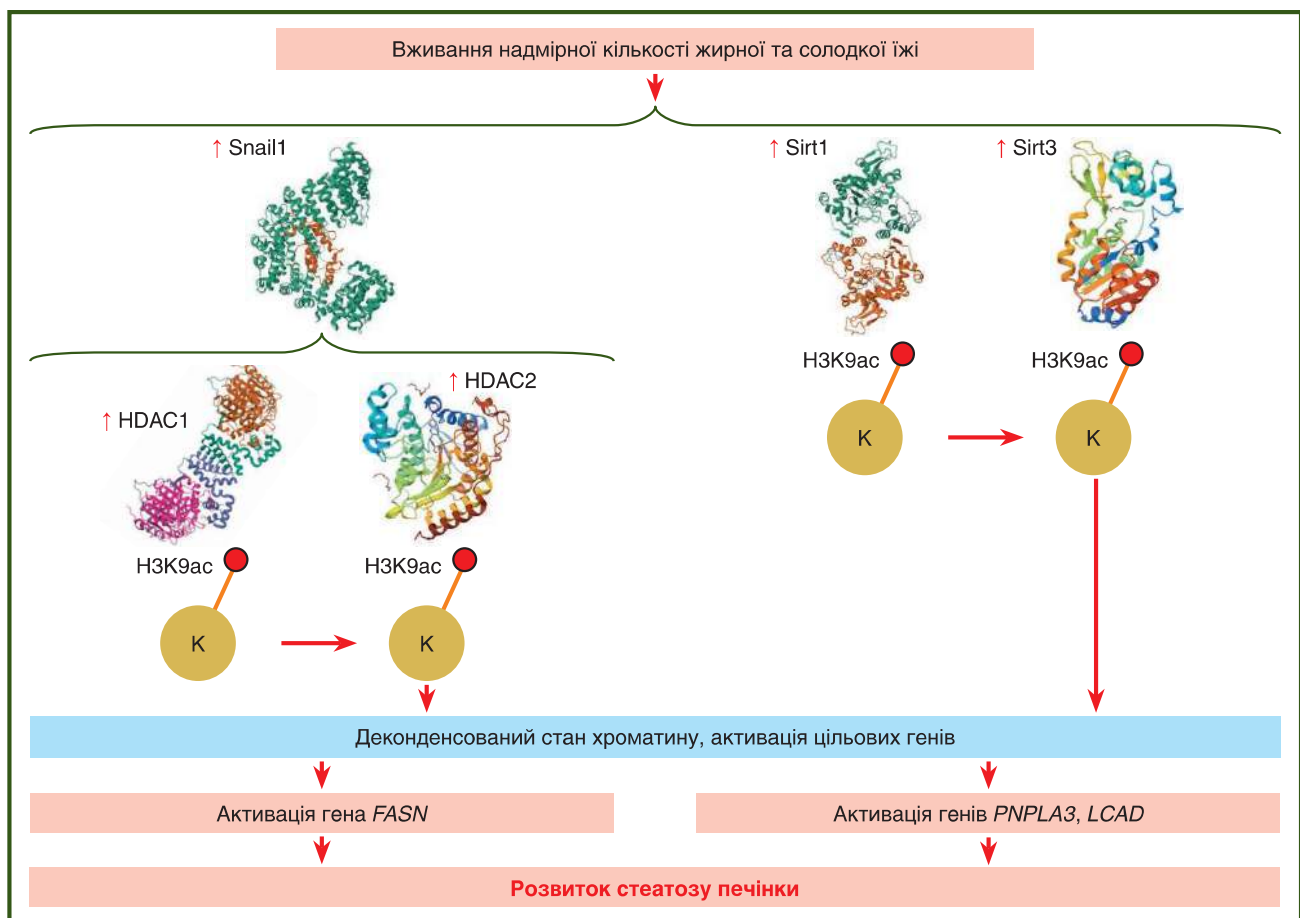


Рисунок 3 — Роль ацетилювання сайтів H3K9 та H3K18 у розвитку стеатозу печінки у хворих на МАЖХП

Tnfa та хемокіну *Ccl2*, що супроводжується посиленням транскрипції цих генів, забезпечуючи розвиток запального процесу (рис. 4) [55].

Маркер H3K9ac, деацетилювання якого здійснює HDAC4, бере участь у розвитку фіброзу печінки.

У холангіоцитах, стимульованих TGF- β_1 , за рахунок рекрутингу KAT2A спостерігається збагачення маркерами H3K9ac у ділянці промоторів генів фібронектину (fibronectin — Fn) і білка 1 сімейства серпінів E (serpin family E member 1 — Serpine1), які активують HSC, та підвищення транскрипції цих генів. Згодом Fn і Serpine1 вивільняються холангіоцитами та поглинаються HSC, що призводить до активації HSC і розвитку фіброзу жовчних шляхів у мишей *Mdr2*^{-/-} [56].

Показано, що активація TGF- β_1 -SMAD3-сигнального шляху, яка відзначається при МАЖХП, призводить до інгібування експресії miR-29a [57, 58]. Відомо, що надмірна експресія miR-29a перешкоджає TGF- β_1 -опосередкованій активації HSC та розвитку фіброзу печінки, знижуючи експресію генів *Acta2*/ α -*Sma*, *Col1a1* та тромбоцитарного фактора росту C (platelet-derived growth factor C — PDGFC). Посилення експресії антифіброзної miR-29a також зменшує накопичення підшкірного, вісцерального жиру та розвиток гепатоцелюлярного стеатозу у мишей. Інгібування експресії гена *Hdac4* за допомогою miR-29a пригнічує профіброгенний фенотип HSC. Дефіцит miR-29a сприяє підвищенню рівня експресії *Hdac4* та її ядерної транслокації, що супроводжується відновленням міграції та посиленням проліферації HSC, а нокаут гена *Hdac4* посилює експресію miR-29a [59, 60]. Водночас HDAC4 за допомогою епігенетичного гіпоацетилювання маркера H3K9ac зменшує транскрипцію miR-29a [59]. Вважають, що

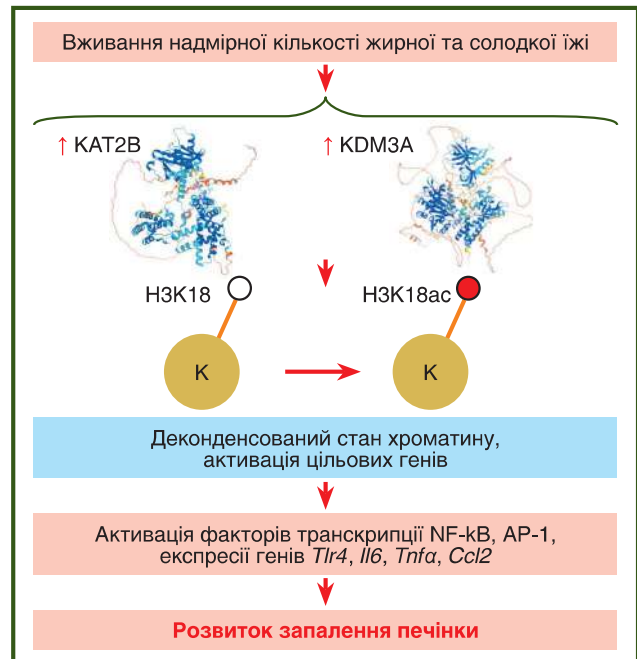


Рисунок 4 — Роль ацетилювання сайтів H3K9 та H3K18 у розвитку запалення печінки у хворих на МАЖХП

родина miR-29 є ключовим регулятором розвитку фіброзу або головним пулом «фібро-miR» [61]. Цікавим є те, що рівень miR-29a у 100 разів вищий у HSC, ніж у гепатоцитах [62]. У хворих на МАЖХП з поширеним цирозом печінки спостерігається різке зниження вмісту антифіброзної miR-29a у сироватці крові та тканинах печінки порівняно зі здоровими людьми [57]. При розвитку стеатозу, індукованого дієтою з HFD, знижу-

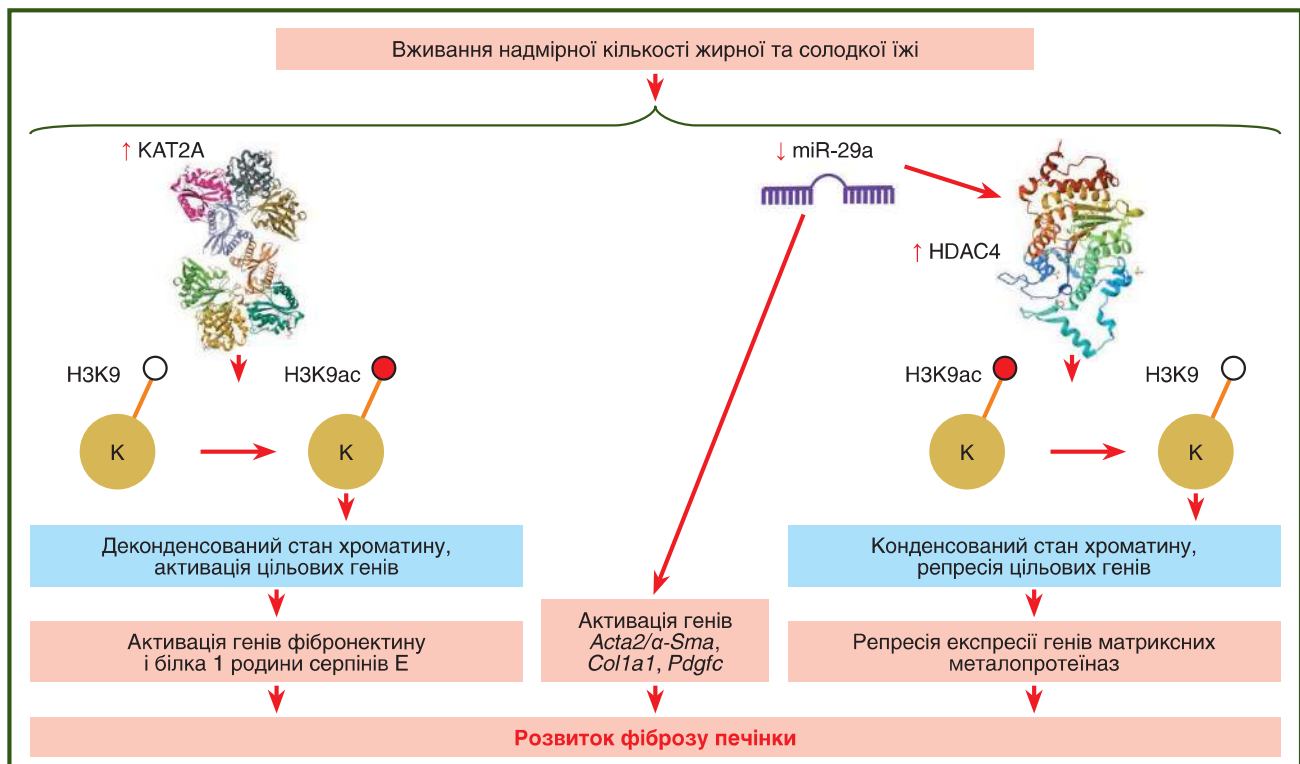


Рисунок 5 — Роль ацетилювання сайту H3K9 у розвитку фіброзу печінки у хворих на МАЖХП

ється miR-29a та підвищується рекрутування HDAC4 до антифіброзних генів [63–66]. Рекрутування HDAC4 призводить до деацетилювання гістонових маркерів, розташованих у ділянці промоторів генів матриксних металопротеїназ (matrix metalloproteinases — MMP), що обумовлює епігенетичну репресію експресії цих генів та посилення фіброзу тканини [67–69].

Деякі HDAC (наприклад, HDAC1, HDAC2, HDAC4), рівень експресії яких збільшується при стеатозі печінки, також сприяють прогресуванню її фіброзу. Зокрема, HDAC1, який є частиною комплексу NF-κB/HDAC1, за рахунок репресії транскрипції гена мембранозв'язаних BMP та активіну (BMP and activin membrane bound inhibitor — BAMBI), який є негативним регулятором передачі сигналів TGF-β₁, посилює передачу сигналів TGF-β₁-асоційованим каскадом. HDAC2 бере участь в інгібуванні експресії гена *SMAD7*, негативний регуляторний активності TGF-β₁-асоційованого сигнального шляху (рис. 5) [22].

Також ацетилювання сайту H3K9 впливає на активність експресії генів, продукти інших — беруть участь у регуляції циркадних ритмів, механізмів детоксикації печінки, окисно-відновних процесів, біосинтезу холестерину і проліферації клітин [38].

Модифікації ацетилювання сайту H3K27ас

Сайт H3K27 є найбільш вивченим локусом гістона 3, який піддається різним ПТМ. Призначення пальмітинової кислоти у мишей індукує збільшення маркерів H3K27ас. У мишей, які отримували HFD, що призводила до підвищення рівня інсуліну натще, розвитку стеатозу печінки, відзначається збільшення представництва маркерів H3K27ас у регіонах енхансерів ліпогенних генів. Примітно, що наведене збільшення представництва маркерів H3K27ас не супроводжується суттєвими змінами у

стані хроматину, що вказує на те, що транскрипція генів, які індуковані HFD, насамперед контролюється шляхом модуляції активності енхансерів [70]. Показано, що у мишей, які отримували HFD, піки ацетилювання сайту H3K27 переважно відзначаються в ділянці енхансерів генів, асоційованих з ліпідним обміном (табл. 2) [71].

Дієта з високим вмістом жиру індукує зміни ландшафту ПТМ ацетилювання сайту H3K27 у всьому геномі, особливо генів, які корелюють з DEG, залученими до метаболізму жирних кислот, і сприяють ожирінню та порушенню толерантності до глюкози. Примітно, що у мишей, які отримували HFD, збагаченими маркерами H3K27ас є ділянки проксимальних промоторів генів ядерного респіраторного фактора 1 (nuclear respiratory factor 1 — NRF1), GA-зв'язуючого білка α-ланцюга (GA binding protein transcription factor subunit alpha — GABPA) й енхансерного фактора міоцитів 2A (myocyte enhancer factor 2A — MEF2A), а зі зниженим рівнем представництва маркера H3K27ас є гени м'язово-апоптеозотичної фібросаркоми онкогенного протеїну K (MAF bZIP transcription factor K — MAFK) [72].

Встановлено, що у мутантних мишей з унікальним подвійним фосфорилюванням сайту S¹⁹⁶A молекули нуклеарного печінкового α-рецептора X (nuclear receptor subfamily 1 group H member 3/liver X receptor alpha — NR1H3/LXRα), у яких відзначається розвиток стеатозу, коли їх утримували на дієті з високим вмістом холестерину (high-fat-high-cholesterol — HFHC), відзначається збагачення маркерами H3K27ас у локусі гена карбоксилестерази 1F (carboxylesterase 1F — Ces1f), яка контролює мобілізацію ліпідів у гепатоцити [73]. Таким чином, маркер H3K27ас високо асоційований з розвитком стеатозу печінки.

З огляду на те, що партнерами KAT3B/p300 є фактор транскрипції NF-κB і протеїн 4, що містить бромодомен

Таблиця 2 — Гени, збагачені маркерами H3K27ас і пов'язані з ліпідним метаболізмом та енергетичним гомеостазом у мишей, які отримували HFD [71]

Ген	Назва гена	H3K27ас-пік	Функції
<i>APOC3</i>	Аполіпопротеїн C3	8:50333415–50338889	APOC3 є компонентом ліпопротеїнів дуже низької щільності та інгібітором ліпопротеїніліпази, що регулює рівень ліпідів і бере участь у розвитку багатьох захворювань, пов'язаних з ліпідним обміном
<i>CYP7A1</i>	Цитохром P450, родина 7, член підроддини A 1	5:19462043–19464037	CYP7A1 є першим ферментом, який обмежує швидкість синтезу жовчних кислот, може бути індукований шляхом активації LXRα для стимуляції синтезу жовчних кислот і може захистити від розвитку ожиріння та цукрового діабету, спричинених дієтою
<i>CYP8B1</i>	Цитохром P450, родина 8, член підроддини B 1	8:130688446–130689878	CYP8B1 є критичним модулятором індексу гідрофобності пула жовчних кислот, регулює баланс між холевою та хенодезоксиколевою кислотою й бере участь у гомеостазі холестерину та всмоктуванні жиру в кишечнику
<i>PLA2G12B</i>	Фосфоліпаза A2, група XIIIB	20:28831582–28834049	Ген кодує групу XIIIB секретованої фосфоліпази A2 (sPLA2GXIIIB), належить до родини структурно споріднених ферментів (sPLA2), бере участь у метаболізмі холестерину та розвитку атеросклерозу
<i>SLC27A5</i>	Родина носіїв розчину 27, член 5	1:65607388–65608456	Член родини генів <i>SLC27A</i> , <i>SLC27A5</i> кодує транспортний білок 5 жирних кислот (fatty acid transport protein 5 — FATP5), активно експресується в печінці та бере участь у транспортуванні жирних кислот, метаболізмі жовчних кислот і синтезі ліпідів

(bromodomain-containing protein 4 — BRD4), ацетилювальна трансфераза KAT3B/p300 бере участь у регуляції транскрипції. Дійсно, протеїн BRD4 безпосередньо зв'язується з KAT3B/p300 і потім рекрутує фактор NF-κB до ацетилюваного сайту H3K27, сприяючи утворенню та функціонуванню ацетилювального комплексу p300/BRD4/NF-κB. Гістонова ацетилювальна трансфераза KAT3B/p300 каталізує формування маркера H3K27ac в ділянці промотора гена *Ccl2*, що посилює його експресію [74, 75]. Встановлено, що синусоїдні ендотеліальні клітини печінки мишей з делецією гена *Kat3b* пригнічують розвиток фіброзу печінки за рахунок інгібування експресії гена *Ccr2* у моноцитах/макрофагах [76].

При розвитку фіброзу печінки спостерігається збагачення маркерами H3K27ac в ділянці енхансерів генів компонентів факторів транскрипції NF-κB, AP-1, фактора енхансера транскрипції (transcriptional enhancer factor — TEAD) в активних HSC [77]. Ацетилювання сайту H3K27 відіграє ключову роль в ініціації фіброгенезу печінки, що супроводжується підвищенням експресії генів *Col1a1* та *Col1a2* (рис. 6) [78].

Модифікації ацетилювання сайтів H4K8, H4K16

Споживання дієти з високим вмістом фруктози або жирів супроводжується посиленням ацетилювання гістонових сайтів H4K8 і H4K16. В експерименті показано, що рівень ацетилювання сайтів H4K8 і H4K16, асоційованих з експресією генів, які пов'язані з акумуляцією ліпідів у тканині печінки, збільшується пропорційно споживанню пальмітинової кислоти. Рівень аберантного ацетилювання гістонових сайтів H4K8 і H4K16 обумовлений дисбалансом активності ацетилювання та деацетилювання, який характеризується збільшенням активності HAT та зниженням активності HDAC. Ацетилювання сайту H4K8 здійснюється KAT3/dCBP/NEJ, KAT5/TIP60/PLIP, KAT7/HBO1/MYST2; сайту H4K16 — KAT5/TIP60/PLIP та KAT8/HMOF/MYST1. Деацетилювання сайтів H4K8 і H4K16 виконують декілька HDAC. Гіперацетилювання сайтів H4K8 і H4K16 призводить до розвитку та прогресування МАЖХП [18, 79].

Ацетилювання гістону H4 в ділянці гена антифіброгенного фактора Prga було порушено у щурів із CCl₄-індукованим цирозом печінки [78].

Продемонстровано, що сироватковий фактор відповіді (serum response factor — SRF), рівень продукції якого збільшується при МАЖХП, взаємодіє з ацетилювальною трансферазою KAT8/MOF і рекрутує її до промоторів кількох генів, зокрема до генів цитозольних факторів нейтрофілів 1 і 2 (neutrophil cytosol factor — NCF), посилюючи експресію цих генів [79, 80]. Фактори NCF1, NCF2 беруть участь у формуванні комплексу НАДФН-оксидази NOX2, яка генерує супероксид-аніон радикал, що сприяє розвитку фіброзу печінки. Показано, що після HSC-специфічного нокауту гена *Srf* спостерігається зменшення кількості сигнатур H4K16ac на промоторах генів *Ncf1* і *Ncf2*, що призводить до репресії їх транскрипції, тоді як нокаут гена *Kat8* викликає інгібування експресії профіброгенних генів, включно з *Acta2/α-Sma* і *Col1a1* (рис. 7) [81].

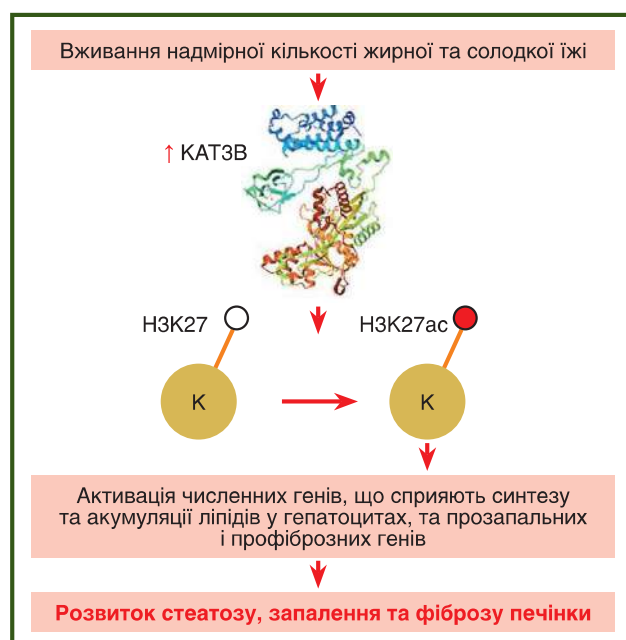


Рисунок 6 — Роль ацетилювання сайту H3K27 у розвитку стеатозу, запалення та фіброзу печінки у хворих на МАЖХП

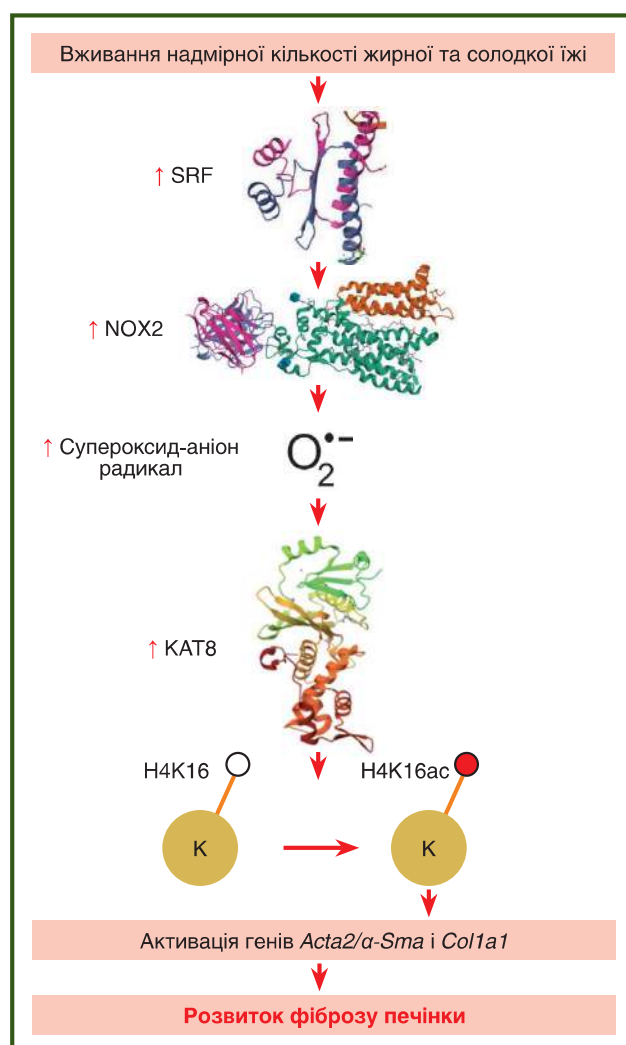


Рисунок 7 — Роль ацетилювання сайтів H4K16ac у розвитку фіброзу печінки у хворих на МАЖХП

Таким чином, збільшення маркерів H4K8ac і H4K16ac пов'язане з розвитком стеатозу та запалення печінки.

Необхідно відзначити, що ген-специфічне ацетилювання гістону сайту H4K16 є надзвичайно значним патофізіологічним механізмом, що сприяє розвитку гепатоцелюлярної карциноми, індукованої статогепатитом [81, 82].

Висновки

Ацетилювання є ключовою ПТМ гістонів, яке впливає на структуру хроматину, формуючи сайти зв'язування для спеціалізованих ридерів, які містять домени розпізнавання ацетилювання. Стан ацетилювання таргетних сайтів визначається балансом активності між процесами ацетилювання та деацетилювання N-термінальних регіонів молекул гістонів, які зумовлені функціонуванням НАТ та HDAC відповідно. Ацетилювання таргетних сайтів гістонів у ділянці регуляторних елементів генів сприяє експресії, а їх деацетилювання — інгібує експресію генів. Аберантне ацетилювання гістонів, яке спричинене екзогенними факторами (особливостями харчування, способу життя, лікарськими засобами та ін.), призводить до порушення профілю експресії генів, що може індукувати розвиток МАЖХП. На сьогодні епігенетичні механізми, що визначають стан ацетилювання гістонів у ділянці певних генів, розглядаються як потенційні мішені для медикаментозного впливу. Вважають, що вивчення внеску ацетилювання гістонів у морфологічні зміни тканини та розвиток метаболічних розладів є підґрунтям, що дозволить розробити ефективні епігенетичні методи лікування хворих на МАЖХП.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K., et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020 Jul;73(1):202-209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32278004.
2. Tang S.Y., Tan J.S., Pang X.Z., et al. Metabolic dysfunction associated fatty liver disease: The new nomenclature and its impact. *World J Gastroenterol.* 2023 Jan 21;29(3):549-560. doi: 10.3748/wjg.v29.i3.549. PMID: 36688021; PMCID: PMC9850940.
3. Bawiskar N., Acharya S., Kumar S. Fatty liver disease — non alcoholic to metabolic — A transition of concepts! *J Family Med Prim Care.* 2024 Aug;13(8):2857-2862. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1863_21. Epub 2024 Jul 26. PMID: 39228650; PMCID: PMC11368329.
4. Chan K.E., Koh T.J.L., Tang A.S.P., et al. Global Prevalence and Clinical Characteristics of Metabolic-associated Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review of 10 739 607 Individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Aug 18;107(9):2691-2700. doi: 10.1210/clinem/dgac321. PMID: 35587339.
5. Fouad Y., Alborae M., Shiha G. Epidemiology and diagnosis of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Hepatol Int.* 2024 Oct;18(Suppl 2):827-833. doi: 10.1007/s12072-024-10704-3. Epub 2024 Jul 5. PMID: 38967907; PMCID: PMC11450050.
6. Cai Q., Gan C., Tang C., et al. Mechanism and Therapeutic Opportunities of Histone Modifications in Chronic Liver Disease. *Front Pharmacol.* 2021 Nov 23;12:784591. doi: 10.3389/fphar.2021.784591. PMID: 34887768; PMCID: PMC8650224.
7. Zhu X., Xia M., Gao X. Update on genetics and epigenetics in metabolic associated fatty liver disease. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2022 Oct 28;13:20420188221132138. doi: 10.1177/20420188221132138. PMID: 36325500; PMCID: PMC9619279.
8. Shi Y., Qi W. Histone Modifications in NAFLD: Mechanisms and Potential Therapy. *Int J Mol Sci.* 2023 Sep 27;24(19):14653. doi: 10.3390/ijms241914653. PMID: 37834101; PMCID: PMC10572202.
9. Rodríguez-Sanabria J.S., Escutia-Gutiérrez R., Rosas-Campos R., et al. An Update in Epigenetics in Metabolic-Associated Fatty Liver Disease. *Front Med (Lausanne).* 2022 Jan 11;8:770504. doi: 10.3389/fmed.2021.770504. PMID: 35087844; PMCID: PMC8787199.
10. Abaturov O., Nikulina A. Post-translational histone modifications associated with the development of metabolically associated fatty liver disease. Part 1. General provisions. *Gastroenterologia.* 2024;58(3):210-221. doi.org/10.22141/2308-2097.58.3.2024.626. [Article in Ukrainian].
11. Gil J., Ramírez-Torres A., Encarnación-Guevara S. Lysine acetylation and cancer: A proteomics perspective. *J Proteomics.* 2017 Jan 6;150:297-309. doi: 10.1016/j.jprot.2016.10.003. Epub 2016 Oct 13. PMID: 27746255.
12. Zhao S., Xu W., Jiang W., et al. Regulation of cellular metabolism by protein lysine acetylation. *Science.* 2010 Feb 19;327(5968):1000-4. doi: 10.1126/science.1179689. PMID: 20167786; PMCID: PMC3232675.
13. Zhang Y., Zhou F., Bai M., et al. The pivotal role of protein acetylation in linking glucose and fatty acid metabolism to β -cell function. *Cell Death Dis.* 2019 Jan 25;10(2):66. doi: 10.1038/s41419-019-1349-z. PMID: 30683850; PMCID: PMC6347623.
14. Narita T., Weinert B.T., Choudhary C. Functions and mechanisms of non-histone protein acetylation. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019 Mar;20(3):156-174. doi: 10.1038/s41580-018-0081-3. Erratum in: *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019 Aug;20(8):508. PMID: 30467427.
15. Shvedunova M., Akhtar A. Modulation of cellular processes by histone and non-histone protein acetylation. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2022 May;23(5):329-349. doi: 10.1038/s41580-021-00441-y. Epub 2022 Jan 18. PMID: 35042977.
16. He W., Li Q., Li X. Acetyl-CoA regulates lipid metabolism and histone acetylation modification in cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2023 Jan;1878(1):188837. doi: 10.1016/j.bbcan.2022.188837. Epub 2022 Nov 17. PMID: 36403921.
17. Lee J., Song J.H., Chung M.Y., et al. 3,4-dihydroxytoluene, a metabolite of rutin, suppresses the progression of nonalcoholic fatty liver disease in mice by inhibiting p300 histone acetyltransferase activity. *Acta Pharmacol Sin.* 2021 Sep;42(9):1449-1460. doi: 10.1038/s41401-020-00571-7. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33303988; PMCID: PMC8379200.
18. Chung S., Hwang J.T., Park J.H., et al. Free fatty acid-induced histone acetyltransferase activity accelerates lipid accumulation in HepG2 cells. *Nutr Res Pract.* 2019 Jun;13(3):196-204. doi: 10.4162/nrp.2019.13.3.196. Epub 2019 Apr 12. PMID: 31214287; PMCID: PMC6548710.
19. Fu S., Yu M., Tan Y., et al. Role of histone deacetylase on nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Apr;15(4):353-361. doi: 10.1080/17474124.2021.1854089. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33213187.
20. Liu R., Li Y., Zheng Q., et al. Epigenetic modification in liver fibrosis: Promising therapeutic direction with significant challenges

ahead. *Acta Pharm Sin B*. 2024 Mar;14(3):1009-1029. doi: 10.1016/j.apsb.2023.10.023. Epub 2023 Nov 4. PMID: 38486982; PMCID: PMC10935124.

21. Moran-Salvador E., Mann J. Epigenetics and Liver Fibrosis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017 Apr 26;4(1):125-134. doi: 10.1016/j.jcmgh.2017.04.007. PMID: 28593184; PMCID: PMC5453904.

22. Claveria-Cabello A., Colyn L., Arechederra M., et al. Epigenetics in Liver Fibrosis: Could HDACs be a Therapeutic Target? *Cells*. 2020 Oct 19;9(10):2321. doi: 10.3390/cells9102321. PMID: 33086678; PMCID: PMC7589994.

23. Alrob O.A., Sankaralingam S., Ma C., et al. Obesity-induced lysine acetylation increases cardiac fatty acid oxidation and impairs insulin signalling. *Cardiovasc Res*. 2014 Sep 1;103(4):485-97. doi: 10.1093/cvr/cvu156. Epub 2014 Jun 25. PMID: 24966184; PMCID: PMC4155471.

24. Guillemette B., Drogaris P., Lin H.H., et al. H3 lysine 4 is acetylated at active gene promoters and is regulated by H3 lysine 4 methylation. *PLoS Genet*. 2011 Mar;7(3):e1001354. doi: 10.1371/journal.pgen.1001354. Epub 2011 Mar 31. PMID: 21483810; PMCID: PMC3069113.

25. Kang Y., Kim Y.W., Kang J., et al. Histone H3K4me1 and H3K27ac play roles in nucleosome eviction and eRNA transcription, respectively, at enhancers. *FASEB J*. 2021 Aug;35(8):e21781. doi: 10.1096/fj.202100488R. PMID: 34309923.

26. Kang J., Kang Y., Kim A. Histone H3K4ac, as a marker of active transcription start sites and enhancers, plays roles in histone eviction and RNA transcription. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*. 2024 Feb 27;1867(2):195021. doi: 10.1016/j.bbagr.2024.195021. Epub ahead of print. PMID: 38417480.

27. Jin J., Iakova P., Breaux M., et al. Increased expression of enzymes of triglyceride synthesis is essential for the development of hepatic steatosis. *Cell Rep*. 2013 Mar 28;3(3):831-43. doi: 10.1016/j.celrep.2013.02.009. Epub 2013 Mar 14. PMID: 23499441; PMCID: PMC3615099.

28. Cai C., Yu H., Huang G., et al. Histone modifications in fatty acid synthase modulated by carbohydrate responsive element binding protein are associated with non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Med*. 2018 Sep;42(3):1215-1228. doi: 10.3892/ijmm.2018.3702. Epub 2018 May 22. PMID: 29786745; PMCID: PMC6089769.

29. Du X., Cai C., Yao J., et al. Histone modifications in FASN modulated by sterol regulatory element-binding protein 1c and carbohydrate responsive-element binding protein under insulin stimulation are related to NAFLD. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 Jan 29;483(1):409-417. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.12.129. Epub 2016 Dec 24. PMID: 28027934.

30. Abaturov O.E., Nikulina A.O. Metabolically associated fatty liver disease in children. *Dnipro: Lira*, 2021. P. 724. [Ukrainian].

31. Hu H.H., Chen D.Q., Wang Y.N., et al. New insights into TGF- β /Smad signaling in tissue fibrosis. *Chem Biol Interact*. 2018 Aug 25;292:76-83. doi: 10.1016/j.cbi.2018.07.008. Epub 2018 Jul 11. PMID: 30017632.

32. Dewidar B., Meyer C., Dooley S., et al. TGF- β in Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrogenesis-Updated 2019. *Cells*. 2019 Nov 11;8(11):1419. doi: 10.3390/cells8111419. PMID: 31718044; PMCID: PMC6912224.

33. Li H., Liu T., Yang Y., et al. Interplays of liver fibrosis-associated microRNAs: Molecular mechanisms and implications in diagnosis and therapy. *Genes Dis*. 2022 Sep 5;10(4):1457-1469. doi: 10.1016/j.gendis.2022.08.013. PMID: 37397560; PMCID: PMC10311052.

34. Xu F., Liu C., Zhou D., et al. TGF- β /SMAD Pathway and Its Regulation in Hepatic Fibrosis. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry: Official Journal of the Histochemistry Society*. 2016 Mar;64(3):157-167. DOI: 10.1369/0022155415627681. PMID: 26747705; PMCID: PMC4810800.

35. Roehlen N., Crouchet E., Baumert T.F. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells*. 2020 Apr 3;9(4):875. doi: 10.3390/cells9040875. PMID: 32260126; PMCID: PMC7226751.

36. Yao W., Wang T., Huang F. p300/CBP as a Key Nutritional Sensor for Hepatic Energy Homeostasis and Liver Fibrosis. *Biomed Res Int*. 2018 May 15;2018:8168791. doi: 10.1155/2018/8168791. PMID: 29862292; PMCID: PMC5976926.

37. Morral N., Liu S., Conteh A.M., et al. Aberrant gene expression induced by a high fat diet is linked to H3K9 acetylation in the promoter-proximal region. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*. 2021 Mar;1864(3):194691. doi: 10.1016/j.bbagr.2021.194691. Epub 2021 Feb 6. PMID: 33556624; PMCID: PMC7933127.

38. Gates L.A., Shi J., Rohira A.D., et al. Acetylation on histone H3 lysine 9 mediates a switch from transcription initiation to elongation. *J Biol Chem*. 2017 Sep 1;292(35):14456-14472. doi: 10.1074/jbc.M117.802074. Epub 2017 Jul 17. PMID: 28717009; PMCID: PMC5582839.

39. Etchegaray J.P., Zhong L., Li C., et al. The Histone Deacetylase SIRT6 Restrains Transcription Elongation via Promoter-Proximal Pausing. *Mol Cell*. 2019 Aug 22;75(4):683-699.e7. doi: 10.1016/j.molcel.2019.06.034. Epub 2019 Aug 6. PMID: 31399344; PMCID: PMC6907403.

40. Liu Y., Jiang L., Sun C., et al. Insulin/Snail1 axis ameliorates fatty liver disease by epigenetically suppressing lipogenesis. *Nat Commun*. 2018 Jul 16;9(1):2751. doi: 10.1038/s41467-018-05309-y. PMID: 30013137; PMCID: PMC6048127.

41. Sen R., Pezoa S.A., Carpio Shull L., et al. Kat2a and Kat2b Acetyltransferase Activity Regulates Craniofacial Cartilage and Bone Differentiation in Zebrafish and Mice. *J Dev Biol*. 2018 Nov 12;6(4):27. doi: 10.3390/jdb6040027. PMID: 30424580; PMCID: PMC6315545.

42. Xu X., Deng X., Chen Y., et al. SIRT1 mediates nutritional regulation of SREBP-1c-driven hepatic PNPLA3 transcription via modulation of H3k9 acetylation. *Genes Environ*. 2022 May 27;44(1):18. doi: 10.1186/s41021-022-00246-1. PMID: 35624499; PMCID: PMC9137095.

43. Wu T., Liu Y.H., Fu Y.C., et al. Direct evidence of sirtuin downregulation in the liver of non-alcoholic fatty liver disease patients. *Ann Clin Lab Sci*. 2014 Fall;44(4):410-8. PMID: 25361925.

44. Nassir F., Ibdah J.A. Sirtuins and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2016 Dec 14;22(46):10084-10092. doi: 10.3748/wjg.v22.i46.10084. PMID: 28028356; PMCID: PMC5155167.

45. Ding R.B., Bao J., Deng C.X. Emerging roles of SIRT1 in fatty liver diseases. *Int J Biol Sci*. 2017 Jul 6;13(7):852-867. doi: 10.7150/ijbs.19370. PMID: 28808418; PMCID: PMC5555103.

46. Singh V., Ubaid S. Role of Silent Information Regulator 1 (SIRT1) in Regulating Oxidative Stress and Inflammation. *Inflammation*. 2020 Oct;43(5):1589-1598. doi: 10.1007/s10753-020-01242-9. Erratum in: *Inflammation*. 2021 Oct;44(5):2142. PMID: 32410071.

47. Zeng C., Chen M. Progress in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: SIRT Family Regulates Mitochondrial Biogenesis. *Biomolecules*. 2022 Aug 5;12(8):1079. doi: 10.3390/biom12081079. PMID: 36008973; PMCID: PMC9405760.

48. Abaturov O., Nikulina A. Role of genetic modification of the PNPLA3 gene in predicting metabolically unhealthy obesity and metabolic associated fatty liver disease in children. *Eur J Clin Exp Med*. 2023;21(1):5-13. doi: 10.15584/ejcem.2023.1.1.

49. Chen M., Hui S., Lang H., et al. SIRT3 Deficiency Promotes High-Fat Diet-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Correlation with Impaired Intestinal Permeability through Gut Microbial Dysbiosis. *Mol Nutr Food Res*. 2019 Feb;63(4):e1800612. doi: 10.1002/mnfr.201800612. Epub 2018 Dec 27. PMID: 30525304.
50. Sun R., Kang X., Zhao Y., et al. Sirtuin 3-mediated deacetylation of acyl-CoA synthetase family member 3 by protocatechuic acid attenuates non-alcoholic fatty liver disease. *Br J Pharmacol*. 2020 Sep;177(18):4166-4180. doi: 10.1111/bph.15159. Epub 2020 Aug 9. PMID: 32520409; PMCID: PMC7443473.
51. Nassir F. Role of acetylation in nonalcoholic fatty liver disease: a focus on SIRT1 and SIRT3. *Explor Med*. 2020;1:248-58. <https://doi.org/10.37349/emed.2020.00017>.
52. Martinou E., Pericleous M., Stefanova I., et al. Diagnostic Modalities of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: From Biochemical Biomarkers to Multi-Omics Non-Invasive Approaches. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Feb 4;12(2):407. doi: 10.3390/diagnostics12020407. PMID: 35204498; PMCID: PMC8871470.
53. Kochumon S., Jacob T., Koshy M., et al. Palmitate Potentiates Lipopolysaccharide-Induced IL-6 Production via Coordinated Acetylation of H3K9/H3K18, p300, and RNA Polymerase II. *J Immunol*. 2022 Aug 15;209(4):731-741. doi: 10.4049/jimmunol.2100928. Epub 2022 Jul 27. PMID: 35896337.
54. Mikula M., Majewska A., Ledwon J.K., et al. Obesity increases histone H3 lysine 9 and 18 acetylation at Tnfr and Ccl2 genes in mouse liver. *Int J Mol Med*. 2014 Dec;34(6):1647-54. doi: 10.3892/ijmm.2014.1958. Epub 2014 Oct 3. PMID: 25319795.
55. Aseem S.O., Jalan-Sakrikar N., Chi C., et al. Epigenomic Evaluation of Cholangiocyte Transforming Growth Factor- β Signaling Identifies a Selective Role for Histone 3 Lysine 9 Acetylation in Biliary Fibrosis. *Gastroenterology*. 2021 Feb;160(3):889-905.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2020.10.008. Epub 2020 Oct 12. PMID: 33058867; PMCID: PMC7878301.
56. Zhou L., Wang L., Lu L., et al. Inhibition of miR-29 by TGF- β -Smad3 signaling through dual mechanisms promotes trans-differentiation of mouse myoblasts into myofibroblasts. *PLoS One*. 2012;7(3):e33766. doi: 10.1371/journal.pone.0033766. Epub 2012 Mar 16. PMID: 22438993; PMCID: PMC3306299.
57. Yamaguchi T., Yoshida K., Murata M., et al. Smad3 Phospho-Isoform Signaling in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Int J Mol Sci*. 2022 Jun 3;23(11):6270. doi: 10.3390/ijms23116270. PMID: 35682957; PMCID: PMC9181097.
58. Matsumoto Y., Itami S., Kuroda M., et al. MiR-29a Assists in Preventing the Activation of Human Stellate Cells and Promotes Recovery from Liver Fibrosis in Mice. *Mol Ther*. 2016 Oct;24(10):1848-1859. doi: 10.1038/mt.2016.127. Epub 2016 Jun 23. PMID: 27480597; PMCID: PMC5112039.
59. Fu J., Wu B., Zhong S., et al. miR-29a-3p suppresses hepatic fibrosis pathogenesis by modulating hepatic stellate cell proliferation via targeting PIK3R3 gene expression. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020 Sep 3;529(4):922-929. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.06.102. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32819600.
60. Lin C.L., Lee P.H., Hsu Y.C., et al. MicroRNA-29a promotion of nephrin acetylation ameliorates hyperglycemia-induced podocyte dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Aug;25(8):1698-709. doi: 10.1681/ASN.2013050527. Epub 2014 Feb 27. PMID: 24578127; PMCID: PMC4116051.
61. Smyth A., Callaghan B., Willoughby C.E., et al. The Role of miR-29 Family in TGF- β Driven Fibrosis in Glaucomatous Optic Neuropathy. *Int J Mol Sci*. 2022 Sep 6;23(18):10216. doi: 10.3390/ijms231810216. PMID: 36142127; PMCID: PMC9499597.
62. Roderburg C., Urban G.W., Bettermann K., et al. Micro-RNA profiling reveals a role for miR-29 in human and murine liver fibrosis. *Hepatology*. 2011 Jan;53(1):209-18. doi: 10.1002/hep.23922. Epub 2010 Oct 1. PMID: 20890893.
63. Huang Y.-H., Yang Y.-L., Wang F.-S. The Role of miR-29a in the Regulation, Function, and Signaling of Liver Fibrosis. *Int. J. Mol. Sci*. 2018;19:1889. <https://doi.org/10.3390/ijms19071889>.
64. Huang Y.H., Tiao M.M., Huang L.T., et al. Activation of Mir-29a in Activated Hepatic Stellate Cells Modulates Its Profibrogenic Phenotype through Inhibition of Histone Deacetylases 4. *PLoS One*. 2015 Aug 25;10(8):e0136453. doi: 10.1371/journal.pone.0136453. PMID: 26305546; PMCID: PMC4549141.
65. Lin H.-Y., Wang F.-S., Yang Y.-L., et al. MicroRNA-29a Suppresses CD36 to Ameliorate High Fat Diet-Induced Steatohepatitis and Liver Fibrosis in Mice. *Cells*. 2019;8:1298. <https://doi.org/10.3390/cells8101298>.
66. Liu Y., Wen D., Ho C., et al. Epigenetics as a versatile regulator of fibrosis. *J Transl Med*. 2023 Mar 2;21(1):164. doi: 10.1186/s12967-023-04018-5. PMID: 36864460; PMCID: PMC9983257.
67. Qin L., Han Y.P. Epigenetic repression of matrix metalloproteinases in myofibroblastic hepatic stellate cells through histone deacetylases 4: implication in tissue fibrosis. *Am J Pathol*. 2010 Oct;177(4):1915-28. doi: 10.2353/ajpath.2010.100011. Epub 2010 Sep 16. PMID: 20847282; PMCID: PMC2947286.
68. Roeb E. Matrix metalloproteinases and liver fibrosis (translational aspects). *Matrix Biol*. 2018 Aug;68-69:463-473. doi: 10.1016/j.matbio.2017.12.012. Epub 2017 Dec 28. PMID: 29289644.
69. Roderfeld M. Matrix metalloproteinase functions in hepatic injury and fibrosis. *Matrix Biol*. 2018 Aug;68-69:452-462. doi: 10.1016/j.matbio.2017.11.011. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29221811.
70. Siersbæk M., Varticovski L., Yang S., et al. High fat diet-induced changes of mouse hepatic transcription and enhancer activity can be reversed by subsequent weight loss. *Sci Rep*. 2017 Jan 10;7:40220. doi: 10.1038/srep40220. PMID: 28071704; PMCID: PMC5223143.
71. Ma J., You D., Chen S, et al. Epigenetic association study uncovered H3K27 acetylation enhancers and dysregulated genes in high-fat-diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in rats. *Epigenomics*. 2022 Dec;14(23):1523-1540. doi: 10.2217/epi-2022-0362. Epub 2023 Feb 22. PMID: 36851897.
72. Nammo T., Udagawa H., Funahashi N., et al. Genome-wide profiling of histone H3K27 acetylation featured fatty acid signalling in pancreatic beta cells in diet-induced obesity in mice. *Diabetologia*. 2018 Dec;61(12):2608-2620. doi: 10.1007/s00125-018-4735-7. Epub 2018 Oct 3. PMID: 30284014.
73. Becares N., Gage M.C., Voisin M., et al. Impaired LXRA Phosphorylation Attenuates Progression of Fatty Liver Disease. *Cell Rep*. 2019 Jan 22;26(4):984-995.e6. doi: 10.1016/j.celrep.2018.12.094. PMID: 30673619; PMCID: PMC6344342.
74. Gao J., Wei B., Liu M., et al. Endothelial p300 Promotes Portal Hypertension and Hepatic Fibrosis Through C-C Motif Chemokine Ligand 2-Mediated Angiocrine Signaling. *Hepatology*. 2021 Jun;73(6):2468-2483. doi: 10.1002/hep.31617. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33159815; PMCID: PMC8102654.
75. Akhter N., Kochumon S., Hasan A., et al. IFN- γ and LPS Induce Synergistic Expression of CCL2 in Monocytic Cells via H3K27 Acetylation. *J Inflamm Res*. 2022 Jul 27;15:4291-4302. doi: 10.2147/JIR.S368352. PMID: 35923906; PMCID: PMC9343018.

76. Liu X., Xu J., Rosenthal S., et al. Identification of Lineage-Specific Transcription Factors That Prevent Activation of Hepatic Stellate Cells and Promote Fibrosis Resolution. *Gastroenterology*. 2020 May;158(6):1728-1744.e14. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.027. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31982409; PMCID: PMC7252905.

77. Garbuzenko D.V. Mechanisms of Epigenetic Regulation in the Fibrogenic Activation of Hepatic Stellate Cells in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Gene Expression* 2024;23(1):31-43. doi: 10.14218/GE.2023.00090.

78. Assante G., Chandrasekaran S., Ng S., et al. Acetyl-CoA metabolism drives epigenome change and contributes to carcinogenesis risk in fatty liver disease. *Genome Med.* 2022 Jun 23;14(1):67. doi: 10.1186/s13073-022-01071-5. Erratum in: *Genome Med.* 2023 May 18;15(1):38. PMID: 35739588; PMCID: PMC9219160.

79. Guo Y., Miao X., Sun X., et al. Zinc finger transcription factor *Egfr1* promotes non-alcoholic fatty liver disease. *JHEP Rep.* 2023 Mar 9;5(6):100724. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100724. PMID: 37234276; PMCID: PMC10206499.

80. Kong M., Chen X., Lv F., et al. Serum response factor (SRF) promotes ROS generation and hepatic stellate cell activation by epigenetically stimulating *NCF1/2* transcription. *Redox Biol.* 2019 Sep;26:101302. doi: 10.1016/j.redox.2019.101302. Epub 2019 Aug 15. PMID: 31442911; PMCID: PMC6831835.

81. de Conti A., Dreval K., Tryndyak V., et al. Inhibition of the Cell Death Pathway in Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH)-Related Hepatocarcinogenesis Is Associated with Histone H4 lysine 16 Deacetylation. *Mol Cancer Res.* 2017 Sep;15(9):1163-1172. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-17-0109. Epub 2017 May 16. PMID: 28512251.

82. Pogribny I.P., Dreval K., Kindrat I., et al. Epigenetically mediated inhibition of S-adenosylhomocysteine hydrolase and the associated dysregulation of 1-carbon metabolism in nonalcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma. *FASEB J.* 2018 Mar;32(3):1591-1601. doi: 10.1096/fj.201700866R. Epub 2018 Jan 3. PMID: 29127188; PMCID: PMC6137451.

Отримано/Received 13.01.2025

Рецензовано/Revised 20.02.2025

Прийнято до друку/Accepted 03.03.2025 ■

Information about authors

Aleksandr Abatur, MD, DSc, PhD, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: alexandr.abatur56@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

Anna Nikulina, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: anna.nikulina.201381@gmail.com; phone: +380 (99) 978-16-59; <https://orcid.org/0000-0002-8617-9341>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

O.E. Abatur, A.O. Nikulina

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Histones post-translational modifications associated with the development of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. Part 3. Histone acetylation

Abstract. Based on the analysis of literature sources from the Pubmed, MEDLINE, The Cochrane Library, Embase databases, the authors of the article highlight general provisions regarding histone acetylation. They emphasize that it is acetylation of the lysine residue that is the key post-translational modification of histones by epigenetic mechanisms of gene expression regulation. To date, at least 2000 human proteins have been identified that can be modified at lysine residues by acetylation. About 1000 proteins in human liver tissue undergo modification by lysine acetylation. Acetylation is mediated by histone acetyltransferases (HAT/KAT) and is usually associated with active gene transcription due to its ability to decondense chromatin. In contrast, histone deacetylases (HDAC/KDAC) remove the acetyl group from the lysine residue of histones and, thus, restore the compact form of chromatin. The acetylation state of target sites is determined by the balance of activity between the processes of acetylation and deacetylation of the N-terminal regions of histone molecules. Histone hyperacetylation can be caused by both increased HAT/KAT activity and decreased HDAC expression.

Histone acetyltransferases catalyze the transfer of an acetyl group from acetyl-CoA to the epsilon-amino group of lysine, neutralizing the positive charge of lysine and weakening the interaction between histones and the DNA molecule. Histone acetylation is always associated with chromatin opening and activation of gene transcription. The authors emphasize that an increase in the representation of acetylated markers is associated with the progression of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD). A particularly high level of acetylation (hyperacetylation) in MAFLD is noted at sites K9, K14 and K18 of histone 3. Today, epigenetic mechanisms that determine the state of histone acetylation in the region of certain genes are considered as potential targets for drug treatment. Studying the influence of histone acetylation on morphological changes in tissue and the development of metabolic disorders is the basis that will allow developing effective epigenetic methods for treatment of patients with MAFLD.

Keywords: obesity; metabolic dysfunction-associated fatty liver disease; histone acetylation