



ISSN 2308-2097 (print)
ISSN 2518-7880 (online)

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

www.gastro.org.ua

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY



*60 років
славетного
шляху*



Том 58,
№ 3,
2024

 ZASLAVSKY®
Publishing house

www.mif-ua.com

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Гастроентерологія Gastroenterology

Gastroenterologia

Збірник наукових статей

Заснований у 1969 році

Періодичність виходу: 4 рази на рік

Том 58, № 3, 2024

Включений в наукометричні та спеціалізовані бази даних

Scopus,

НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», Ulrichsweb
Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, OpenAIRE,
BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO, OUCI



mif-ua.com



Open Journal System

Зміст

Contents

Сторінка редактора

Editor's Page

Звернення головного редактора 8

Appeal of editor-in-chief 8

Ювілеї

Jubilee

60 років славетного шляху.
До 60-річного ювілею Державної установи
«Інститут гастроентерології
НАМН України» 9

60 years of glorious journey.
To the 60th anniversary of the State Institution
"Institute of Gastroenterology
of the NAMS of Ukraine" 9

Оригінальні дослідження

Original Researches

Патологія кишечника

Bowel Pathology

Масюк Д.М., Недзвецький В.С.
Суміш мурамілпептидів пригнічує запалення
та покращує структуру кишкового бар'єра
в моделі культури клітин 16

D.M. Masiuk, V.S. Nedzvetsky
Muramyl peptide blend ameliorates
intestinal inflammation and barrier integrity
in cell culture model 16

*Дорогавцева Г.А., Дорофєєв А.Е., Дядик О.О.,
Миросниченко М.С., Бібіченко В.О.*
Особливості експресії клаудинів 1 і 7
у слизовій оболонці товстої кишки
при симптоматичній неускладненій
дивертикулярній хворобі та гострому
неускладненому дивертикуліті 23

*H.A. Dorohavtseva, A.E. Dorofiev, O.O. Dyadyk,
M.S. Myroshnychenko, V.O. Bibichenko*
Features of the claudin 1 and 7 expression
in the mucous membrane
of the large intestine in symptomatic
uncomplicated diverticular disease
and acute uncomplicated diverticulitis 23

*Дорофєєв А.Е., Приходько В.М., Ткач С.М.,
Дядик О.О., Криворук О.М., Гуркало Ю.З.*
Патогенетичне значення
порушень слизового бар'єра у хворих
із синдромом подразненого кишечника
та можливості корекції 29

*A.E. Dorofeyev, V.M. Prykhodko, S.M. Tkach,
O.O. Dyadyk, O.M. Kryvoruk, Yu.Z. Hurkalo*
Pathogenetic significance
of mucosal barrier disorders in patients
with irritable bowel syndrome
and the possibility of correction 29

Хірургічне лікування патології
органів травленняSurgical Treatment
of Digestive Pathology

*Бабій О.М., Шевченко Б.Ф., Гайдар Ю.А.,
Пролом Н.В., Милостива Д.Ф., Петішко О.П.*
Гістологічні зміни слизової оболонки
стравоходу та шлунка при грижах
стравохідного отвору діафрагми 38

*O.M. Babii, B.F. Shevchenko, Yu.A. Gaidar,
N.V. Prolom, D.F. Milostyva, O.P. Petishko*
Histological changes
of esophageal and gastric mucosa
in hiatal hernias 38

*Waseem Ahmed El Katib,
Nasser Madhlom Meazher,
Afrah Hasan Jaddoa,
Abdul Rahman Kadhim Abdul Razaq,
Alaa Jumaa Manji Nasrawi*
Вплив дренажу черевної порожнини
на результати після неускладненої
лапароскопічної холецистектомії:
порівняльне клінічне дослідження 47

*Waseem Ahmed El Katib,
Nasser Madhlom Meazher,
Afrah Hasan Jaddoa,
Abdul Rahman Kadhim Abdul Razaq,
Alaa Jumaa Manji Nasrawi*
Impact of abdominal drainage
on outcomes after uncomplicated
laparoscopic cholecystectomy:
a comparative clinical study 47

Гастроентерологічні захворювання у дітей

Циунчик Ю.Г., Шевченко І.М.,
Циунчик А.В., Степанов Г.Ф.

Транзйентна еластографія, ультразвукова
візуалізація та печінкові ферменти
в діагностиці хвороби печінки
при муковісцидозі в дітей 51

Gastrointestinal Diseases in Children

*Yu.G. Tsyunchyk, I.M. Shevchenko,
A.V. Tsyunchyk, G.F. Stepanov*

Transient elastography, ultrasound
imaging and liver enzymes in diagnosis
of cystic fibrosis-related liver
disease in children 51

Огляди та лекції

Ткач С.М., Дорофєєв А.Е.

Порівняльна ефективність і безпека
антагоністів дофамінових рецепторів
при гастроінтестинальних розладах 57

Чистик Т.

Синдром функціональної
недостатності підшлункової залози:
диференційна діагностика,
можливості індивідуалізованої
біорегуляційної корекції 63

Дядик О.О.

Запальні захворювання кишечника
та мікроскопічний колітис:
сучасні підходи
до морфологічної діагностики 67

Абатуров О.Є., Нікуліна А.О.

Посттрансляційні модифікації гістонів,
пов'язані з розвитком метаболічно
асоційованої жирової хвороби печінки.
Частина 1. Загальні положення 71

Reviews and Lectures

S.M. Tkach, A.E. Dorofiev

Comparative efficacy and safety
of dopamine receptor antagonists
in gastrointestinal disorders 57

T. Chistyk

Syndrome of functional
pancreatic insufficiency:
differential diagnosis, options
of an individualized
bioregulatory correction 63

O.O. Dyadyk

Inflammatory bowel diseases
and microscopic colitis:
modern approaches
to morphological diagnosis 67

O.E. Abatur, A.O. Nikulina

Post-translational histone modifications
associated with the development of metabolic
dysfunction-associated fatty liver disease.
Part 1. General provisions 71

Клінічний випадок

Тутченко М.І., Рудик Д.В., Асланян С.А.,
Чуб С.Л., Беседінський М.С.

Повторні варикозні кровотечі
при алкогольному циррозі печінки
(клінічний випадок) 83

Case Report

*M.I. Tutchenko, D.V. Rudyk, S.A. Aslanian,
S.L. Chub, M.S. Besedinskyi*

Recurrent variceal bleeding
in alcoholic liver cirrhosis
(a case report) 83

Історія медицини

Чабан М., Шевцова З., Гапонов В.

Федір Глазунов — викладач, латиніст
з українською душею 87

History of Medicine

M.P. Chaban, Z.I. Shevtsova, V.V. Gaponov

Fedir Hlazunov — teacher and Latinist
with a Ukrainian soul 87

Абатуров О.Є., Нікуліна А.О.
Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Посттрансляційні модифікації гістонів, пов'язані з розвитком метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки. Частина 1. Загальні положення

Резюме. На основі аналізу літературних джерел бази даних Pubmed, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE автори статті наводять загальні положення стосовно посттрансляційних модифікацій гістонів (невеликих білків з молекулярною масою 10–15 кДа, що становлять найбільшу частину ядерних протеїнів), які пов'язані з розвитком метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки. Автори підкреслюють, що посттрансляційні модифікації гістонів регулюють активність експресії генів, причому кожен з цих типів по-різному змінює структуру хроматину і, як наслідок, експресію генів. У даний час ідентифікували понад 20 типів модифікацій гістонових протеїнів (ацетилювання, біотинілювання, бутирилювання, 2-гідроксибутирилювання, АДФ-рибозилування, N-формілювання, гідроксилування, глікозилування, глутарилування, дофамінілювання, ізомеризація проліну і карбонілювання аспарагінової кислоти, кротонілювання, лактилювання, малонілювання, метилування, пропіонілювання, сукцинілювання, сумоїлювання, убіквітинування, фосфорилювання, цитрулінування). Епігенетичні й епітранскриптомні зміни індуються способом життя, особливо характером дієти і фізичного навантаження, впливом екзогенних та ендогенних факторів. Пролонговані епігенетичні зміни, які визначають експресію цільових генів, можуть супроводжуватися розвитком метаболічних порушень і прогресуванням метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки. Модифікація гістонів здійснюється сайт-специфічними ферментами: райтерами, які встановлюють маркер, і ластиками, що «стирають» маркер. Посттрансляційні модифікації гістонів змінюють локальне фізико-хімічне середовище і, виходячи з цього, безпосередньо впливають на структуру нуклеосоми і хроматину. Також посттрансляційні модифікації N- і C-термінальних хвостів гістонових білків виступають як доки-сайти, які рекрутують специфічні молекулярні ридери. Ридери гістонових модифікацій можуть виконувати свою роль як у внутрішньонуклеосомному просторі, модифікуючи суміжні сайти гістонів або рекрутуючи фактори транскрипції, активатори й репресори транскрипції, так і в міжнуклеосомному просторі. Автори також описують патофізіологічне значення посттрансляційних модифікацій гістонів у розвитку метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки, діагностичну цінність епігенетичних біомаркерів і можливості медикаментозного управління модифікаціями гістонів для досягнення інгібування активності патологічного процесу.

Ключові слова: діти; ожиріння; метаболічно асоційована жирова хвороба печінки; посттрансляційні модифікації гістонів

Вступ

Метаболічно асоційована жирова хвороба печінки (МАЗХП) є прогресуючим захворюванням, яке дебютує з виникнення простого стеатозу печінки, з поступовим розвитком стеатогепатиту, фіброзу і цирозу печінки і, можливо, гепатоцелюлярної карциноми в поєднанні з метаболічними порушеннями [1, 2].

Одним з епігенетичних механізмів, що бере участь у патогенезі МАЗХП, є процес посттрансляційних модифікацій (ПТМ) гістонів, які змінюють стан хроматину [3–6]. Уперше ПТМ гістонів було виявлено Vincent G. Allfrey та співавт. [7] у 1964 році, але лише через 30 років з'явилися вірогідні докази того, що саме гістонацетильтрансферази формують епігене-

тичні гістонові маркери, які регулюють активність транскрипції [8].

Посттрансляційні модифікації гістонів (ацетилювання, малонілювання, метилювання, фосфорилування, убіквітинування та інші) регулюють активність експресії генів, причому кожен з типів ПТМ гістонів по-різному змінює структуру хроматину і, як наслідок, експресію генів [9]. Наприклад, ацетилювання гістонів зазвичай сприяє активації транскрипції, тоді як деацетилювання репресує транскрипцію генів [10]. Епігенетичні й епітранскриптомні зміни відбуваються як до, так і під час розвитку МАЖХП. Продемонстровано, що епігенетичні й епітранскриптомні зміни індукуються способом життя, особливо характером дієти й фізичного навантаження, впливом екзогенних та ендогенних факторів. Пролонговані епігенетичні зміни, які визначають експресію цільових генів, можуть супроводжуватися розвитком метаболічних порушень і прогресуванням МАЖХП [11]. Аберантні ПТМ гістонів можуть призводити до зміни транскрипції певних генів, які беруть участь у вуглеводному, ліпідному обміні, інсулін-асоційованих сигнальних шляхах, запальній реакції. Патогенна модуляція рівня активності транскрипції цих генів робить свій внесок як у розвиток стеатозу, фіброзу печінки, так і в індукцію метаболічних порушень, зокрема інсулінорезистентності. Продемонстровано, що розвиток і прогресування МАЖХП пов'язані з характером профілю метилювання, ацетилювання, убіквітинування, фосфорилування гістонів [5, 12].

У цьому огляді ми описуємо механізми ПТМ гістонів, їх патофізіологічне значення в розвитку МАЖХП, висвітлюємо діагностичну цінність епігенетичних біомаркерів і можливості медикаментозного управління модифікаціями гістонів для досягнення інгібування активності патологічного процесу.

Посттрансляційні модифікації гістонів

Сукупність дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) і гістонів, організованих у нуклеосому, негістонових білків і РНК, що містяться в ядрі еукаріотів, отримала назву «хроматин». Нуклеосома є первинною структурою просторової організації геному, яка характеризується компактизацією ДНК за рахунок спіралеподібного намотування молекули ДНК на глобулу гістонових білків. Взаємодія ДНК і гістонових білків обумовлена тим, що молекула ДНК є негативно зарядженим полімером, суміжні ділянки якого електростатично відштовхуються одна від одної, у той час як поверхня білкової глобули мінімальної нуклеосоми, організованої гістоновими білками, несе позитивний заряд. Електростатична взаємодія забезпечує фолдування ДНК. Взаємодія білкової глобули з ДНК формує фундаментальну організаційну одиницю хроматину — нуклеосомну частинку [13, 14].

Гістони — це невеликі білки з молекулярною масою 10–15 кДа, що становлять найбільшу частину ядерних протеїнів. Виділяють п'ять основних типів гістонів: H1, H2A, H2B, H3 і H4 [15]. У геномі людини ідентифіковано 57 варіантів гістонів, які кодуються 94

генами. Молекули гістонових білків характеризуються трипартитурною структурою, організованою центральним глобулярним доменом й оточуючими його N- і C-термінальними частинами. Неструктурований хвіст N-термінальної частини гістонів розташовується за межами нуклеосоми і піддається різним ПТМ. Висококонсервативний глобулярний домен містить три α -спіралі і бере участь у гістон-гістонових і гістон-ДНК взаємодіях. C-термінальні домени всіх гістонів, за винятком гістонів H1 і H2A, є відносно короткими послідовностями. C-термінальна частина H2A бере участь у транслокації хроматину і виступає як модуль розпізнавання лінкерного гістону H1 [16, 17]. Тетрамер (H3-H4)₂ і два димери H2A-H2B формують білкову глобулу мінімальної нуклеосоми. У центрі гістонового октамеру знаходиться вільний простір — нуклеосомна пора. Білкова глобула і 147 пар нуклеотидів ДНК становлять ядро нуклеосомної частинки (nucleosome core particle — NCP), а комплекс NCP з ділянками ДНК, що з'єднують сусідні NCP, є нуклеосомою. Взаємодія ДНК із гістонами відбувається переважно за допомогою фосфатних груп ДНК. Нуклеосома є базовою структурною одиницею першого рівня упаковки ДНК у хроматині [18, 19].

Прив'язка ДНК до гістонового октамеру, вигини молекули ДНК на поверхні октамеру, упаковка хроматину в компактні хроматинові структури вищого порядку маскують регуляторні послідовності ДНК та інгібують послідовності, що специфічно розпізнаються більшістю факторів транскрипції. Для забезпечення доступності ДНК для факторів транскрипції функціонують механізми, які індукують рухливість нуклеосом і знижують рівень компактизації хроматину, тим самим збільшуючи доступність регуляторних елементів ДНК, що дозволяє послідовним таргетним ДНК зв'язуватися зі специфічними регуляторами, які індукують і підтримують активність транскрипції. Дані структурні перебудови хроматину регулюються двома групами молекулярних комплексів, одна з яких здійснює ПТМ гістонів, а інша зумовлює ремоделювання хроматину. Посттрансляційні модифікації гістонів і лінкерна ДНК значною мірою діють незалежно, регулюючи зв'язування білка з хроматином. Атлас модифікацій регуляції стану хроматину (Modification Atlas of Regulation by Chromatin States — MARCS; <https://marcs.helmholtz-munich.de/>) надає інструменти для проведення поглибленого аналізу хроматин-залежного управління геномом [20, 21].

У даний час ідентифіковано понад 20 типів ПТМ гістонових протеїнів (ацетилювання, біотинілювання, бутирилювання, 2-гідроксибутирилювання, АДФ-рибозилування, N-формілювання, гідроксилування, глікозилування, глутарилування, дофамінілювання, ізомеризація проліну і карбонілювання аспарагінової кислоти, кротонілювання, лактилювання, малонілювання, метилювання, пропіонілювання, сукцинілювання, сумоїлювання, убіквітинування, фосфорилування, цитрулінування), які регулюють активність експресії генів без зміни послідовності ДНК (табл. 1) [5, 22, 23].

Таблиця 1 — Номенклатура ПТМ гістонів [10, 24–26]

Тип модифікації	Амінокислота (символ)	Рівень модифікації	Абревіатура модифікації	Приклади позначень	Цільові сайти			
1	2	3	4	5	6			
β-N-глікозилування	Серин (S)	Моно-	glc	H3S10glc	H2A (H2AT101) H2B (H2BS36, H2BT52, H2BS55, H2BS56, H2BS64, H2BS19, H2BS112, H2BS123) H3 (H3S10, H3T32) H3.3 (H3.3T80) H4 (H4S47)			
	Треонін (T)	Моно-	glc	H3T32glc				
Ацетилювання	Лізин (K)	Моно-	ac	H4K5ac	H1 (H1K16, H1K33, H1S35, H1K45, H1S50, H1K51, H1K63, H1K74, H1K89, H1K96, H1K105, H1S112, H1K167, H1K168, H1K190) H2A (H2AK5, H2AK9, H2AK36, H2AK74, H2AK95, H2AK118, H2AK127, H2AK129) H2B (H2BK5, H2BK11, H2BK12, H2BK15, H2BK16, H2BT19, H2BK20, H2BK23, H2BK24, H2BK57, H2BK108, H2BK120, H2BK125) H3 (H3K4, H3K9, H3S10, H3K14, H3K18, H3T22, H3K23, H3K27, H3S28, H3K36, H3K37, H3K56, H3K64, H3K79, H3T80, H3K115, H3K122) H4 (H4K5, H4K8, H4K12, H4K16, H4K77, H4K79, H4K91)			
		Моно-	bio	H2AK9bio	H2A (H2AK9, H2AK13, H2AK125, H2AK127, H2AK129) H3 (H3K4, H3K9, H3K18, H3K23) H4 (H4K8, H4K12)			
Бутирилювання	Лізин (K)	Моно-	buty	H4K5buty	H3 (H3K14, H3K27) H4 (H4K5, H4K8, H4K12, H4K16, H4K31, H4K44, H4K77, H4K79, H4K91)			
2-Гідроксибутирилювання	Лізин (K)	Моно	hib	H4K5hib	H1 (H1K25, H1K26, H1K33, H1K45, H1K51, H1K62, H1K63, H1K74, H1K80, H1K84, H1K89, H1K96, H1K109) H2A (H2AK5, H2AK9, H2AK36, H2AK74, H2AK75, H2AK95, H2AK118) H2B (H2BK5, H2BK12, H2BK20, H2BK23, H2BK24, H2BK34) H3 (H3K4, H3K9, H3K14, H3K18, H3K23, H3K27, H3K36, H3K56, H3K64, H3K79, H3K122) H4 (H4K5, H4K8)			
		Моно-	oh	H4Y51oh				
Гідроксилювання	Лізин (K)	Моно-	gl	H2BK5gl	H2B (H2BK5, H2BK16, H2BK120)			
Ізомеризація аспарагінової кислоти	Аспарагінова кислота (D)	Моно-	iso	H2BD25iso	H2B (H2BD25)			
			iso	H3P38iso	H3 (H3P16, H3P30, H3P38)			
Кротоноліювання	Лізин (K)	Моно-	cг	H2BK5cг	H1 (H1K33, H1K63, H1K84, H1K89, H1K96, H1K158, H1K167) H1.2 (H1.2K89, H1.2K167) H2A (H2AK36, H2AK95, H2AK118, H2AK119, H2AK125) H2B (H2BK5, H2BK11, H2BK12, H2BK15, H2BK16, H2BK20, H2BK23, H2BK34, H2BK108, H2BK116) H3 (H3K4, H3K9, H3K18, H3K23, H3K27, H3K56, H3K122) H4 (H4K5, H4K8, H4K12, H4K16, H4K59, H4K77, H4K91)			
					Моно	ta	H3K14та	H1 (H1K33, H1K45, H1K62, H1K63, H1K74, H1K84, H1K89, H1K96, H1K105, H1K159) H2A (H2AK95) H2B (H2BK5, H2BK34, H2BK46, H2BK108, H2BK116, H2BK120) H3 (H3K14, H3K18, H3K23, H3K56, H3K79, H3K122) H4 (H4K8, H4K31, H4K77, H4K79)
					Моно-	me1	H3R2me1	Аргінінового залишку H2A (H2AR11me2, H2AR20me1, H2AR29me2a, H2AR42me1, H2AR71me1, H2AR88me1) H2B (H2BR79me1, H2BR86me1, H2BR92me1, H2BR99me1) H3 (H3R2me1, H3R2me2a, H3R2me2s, H3R8me1, H3R8me2a, H3R8me2s, H3R17me2a, H3R26me2a, H3R42me2a, H3R63me1, H3R128me1) H4 (H4R3me, H4R3me2a, H4R3me2s, H4R17me1, H4R17me2, H4R19me1, H4R19me2, H4R23me1, H4R23me2, H4R35me1, H4R55me1, H4R67me1, H4R92me1)
					Моно-	me2s	H2AR2me2s	
Метилування	Аргінін (R)	Моно-	me2a	H4R8me2a				

Закінчення табл. 1

1	2	3	4	5	6
Метилування	Лізин (К)	Моно-	me1	НЗК9me1	Ліинового залишку Н1 (Н1К16me2, Н1К21me2, Н1К25me2, Н1К33me1, Н1К51me1, Н1К62me1, Н1К63me1, Н1К89me1, Н1К96me1, Н1К105me1, Н1К128me1, Н1К147me1, Н1К167me1, Н1К186me1)
		Ди-	me2	НЗК9me2	Н2А (Н2АК9me1, Н2АК9me2, Н2АК74me1, Н2АК95me1, Н2АК99me2, Н2АК118me1, Н2АК125me1) Н2В (Н2ВК5me1, Н2ВК12me3, Н2ВК15me1, Н2ВК20me1, Н2ВК23me1, Н2ВК23me2, Н2ВК34me1, Н2ВК43me1, Н2ВК46me1, Н2ВК47me1, Н2ВК57me1, Н2ВК57me2, Н2ВК65me1, Н2ВК108me1, Н2ВК116me1)
		Три-	me3	НЗК9me3	Н3 (Н3К4me1, Н3К4me2, Н3К4me3, Н3К9me1, Н3К9me2, Н3К9me3, Н3К14me1, Н3К14me2, Н3К14me3, Н3К18me1, Н3К23me2, Н3К27me2, Н3К36me1, Н3К36me2, Н3К36me3, Н3К37me1, Н3К36me3, Н3К64me1, Н3К64me2, Н3К79me1, Н3К79me2, Н3К79me3, Н3К122me2) Н4 (Н4К3me3, Н4К12me1, Н4К12me2, Н4К16me1, Н4К16me2, Н4К20me1, Н4К20me2, Н4К20me3, Н4К31me1, Н4К31me2, Н4К59me1, Н4К59me2, Н4К77me1, Н4К79me1)
Пропіонілювання	Лізин (К)	Моно-	prop	НЗК23prop	Н2А (Н2АК125) Н3 (Н3К23, Н3К56) Н4 (Н4К5, Н4К3, Н4К12, Н4К16, Н4К31, Н4К44, Н4К77, Н4К79, Н4К91)
		Моно	succ	Н2АК9succ	Н1 (Н1К33, Н1К45, Н1К62, Н1К63, Н1К74, Н1К84, Н1К89, Н1К96, Н1К105, Н1К120) Н2А (Н2АК9, Н2АК13, Н2АК36, Н2АК95) Н2В (Н2ВК5, Н2ВК34, Н2ВК37, Н2ВК43, Н2ВК46, Н2ВК65, Н2ВК108, Н2ВК116, Н2ВК120) Н3 (Н3К14, Н3К23, Н3К27, Н3К36, Н3К79, Н3К122) Н4 (Н4К12, Н4К31, Н4К77, Н4К79, Н4К91)
Сумоїлювання	Лізин (К)	Моно-	su	НЗК14su	Н1 (Н1К63) Н2А (Н2АК118, Н2АК126) Н2В (Н2ВК5, Н2ВК6, Н2ВК7, Н2ВК16, Н2ВК17, Н2ВК20, Н2ВК108, Н2ВК116, Н2ВК120) Н3 (Н3К14, Н3К18, Н3К23, Н3К36, Н3К79, Н3К122) Н4 (Н4К5, Н4К3, Н4К12, Н4К16, Н4К20)
		Моно-	ub1	Н2АК119ub1	Н1 (Н1К33, Н1К45, Н1К51, Н1К63, Н1К74, Н1К89, Н1К96, Н1К105, Н1К109, Н1К116, Н1К126, Н1К139, Н1К159, Н1К167) Н2А (Н2АК15, Н2АК36, Н2АК36, Н2АК39, Н2АК118, Н2АК119, Н2АК125) Н2В (Н2ВК20, Н2ВК34, Н2ВК46, Н2ВК57, Н2ВК108, Н2ВК116, Н2ВК120) Н3 (Н3К14, Н3К18, Н3К23, Н3К27, Н3К36, Н3К56, Н3К79, Н3К122) Н4 (Н4К31, Н4К59, Н4К77, Н4К91)
АДФ-рибозилування	Глутамат (Е)	Моно-	ar1	Н1Е2ar1	Н1 (Н1Е2, Н1Е15, Н1Е116, Н1К21) Н1.3 (Н1.3R33)
		Моно-	ar1	Н2АК13ar1	Н2А (Н2АК13) Н2В (Н2ВЕ2, Н2ВК30) Н3 (Н3К27, Н3К37) Н4 (Н4К16)
		Полі-	arn	Н2ВЕ2arn	
Формілювання	Лізин (К)	Моно-	fo	Н1К16fo	Н1 (Н1К16, Н1К33, Н1К45, Н1К62, Н1К63, Н1К74, Н1К80, Н1К84, Н1К89, Н1К96, Н1К139, Н1К159) Н1.4 (Н1.4К64, Н1.4К85, Н1.4К97) Н2А (Н2АК36, Н2АК95, Н2АК118) Н2В (Н2ВК5, Н2ВК34, Н2ВК43, Н2ВК44, Н2ВК46, Н2ВК47, Н2ВК108, Н2ВК109, Н2ВК116, Н2ВК120) Н3 (Н3К18, Н3К23, Н3К56, Н3К64, Н3К79, Н3К122) Н4 (Н4К12, Н4К31, Н4К59, Н4К77, Н4К79, Н4К91)
		Моно-	ph	Н3S10ph	Н1 (Н1S1, Н1Т3, Н1S35, Н1S40, Н1S54, Н1У70, Н1Т145, Н1Т164, Н1S172, Н1Т179) Н2А (Н2АS1, Н2АV50, Н2АТ59, Н2АТ101, Н2АТ120, Н2АS122) Н2В (Н2ВS6, Н2ВS14, Н2ВS32, Н2ВS36, Н2ВТ52, Н2ВS56, Н2ВS64, Н2ВS87, Н2ВТ88, Н2ВS91, Н2ВТ115, Н2ВТ119) Н3 (Н3Т3, Н3Т6, Н3S10, Н3Т11, Н3S28, Н3У41, Н3Т45, Н3S57, Н3Т80, Н3S86, Н3Т107, Н3Т116) Н4 (Н4S1, Н4Н18, Н4S47, Н4У51, Н4У72, Н4Н75, Н4У88)
		Моно-	ph	Н3Т11ph	
Фосфорилування	Тreonin (Т)	Моно-	ph	Н3У41ph	
		Моно-	ph	Н3У41ph	
Цитрулінування	Аргінін (R)	Моно-	cit	Н3R17cit	Н1 (Н1R53, Н1R54) Н2А (Н2АР3) Н3 (Н3R2, Н3R8, Н3R17, Н3R26) Н4 (Н4R3, Н4R3me1, Н4R17)

Більшість ПТМ локалізуються на аміно- та карбокситермінальних регіонах гістонових білків. Проте деякі ПТМ гістонів відбуваються на глобулярних доменах. Модифікація гістонів здійснюється сайт-специфічними ферментами: райтерами, які встановлюють маркер, і ластиками, що «стирають» маркер. ПТМ гістонів змінюють локальне фізико-хімічне середовище і, отже, безпосередньо впливають на структуру нуклеосоми і хроматину. Також ПТМ N- і C-термінальних хвостів гістонових білків виступають як доки-сайти, що рекрутують специфічні молекулярні ридери. Ридери гістонових модифікацій можуть виконувати свою дію як у внутрішньонуклеосомному просторі, модифікуючи суміжні сайти гістонів або рекрутуючи фактори транскрипції, активатори й репресори транскрипції, так і в міжнуклеосомному просторі. Однак ридери деяких гістонових ПТМ, таких як АДФ-рибозилування, сумоїлювання, убіквітинування, ще не ідентифіковані. Маркери, що встановлюються райтерами, знімаються специфічними ферментами (ластиками). Більшість гістонових ПТМ перебувають у постійних динамічних флуктуаціях [27–30]. Метилювання й ацетилювання лізинового залишку на N-кінцевому хвості гістонів виділяються як ПТМ, що мають найбільший вплив на експресію генів [31].

У 2000 році Браян Д. Страл (Brian D. Strahl) і К. Девід Алліс (C. David Allis) [32] запропонували гіпотезу гістонового коду, згідно з якою комбінаційні дії різних гістонових ПТМ формують епігенетичний ландшафт хроматину, модулюючи активність базової ДНК і підтримуючи стабільність геному в поколіннях.

Ландшафт ПТМ окремого регіону, пов'язаний з активністю транскрипції генів, подано в табл. 2.

Встановлено, що гетерохроматин характеризується низьким рівнем ацетилювання і високим рівнем

метилювання лізину в положенні 9 і 27 послідовності амінокислотних залишків молекули гістону H3 (H3K9 і H3K27), тоді як еухроматин — високим рівнем ацетилювання H3ac і H4ac, а також триметилювання лізину в положенні 4, 36 і 79 молекули гістону H3 (H3K4me3, H3K36me3 і H3K79me3). Маркери H3K4me3 і H3K36me3 пов'язані з активацією транскрипції, тоді як маркери H3K9me3, H3K9me2, H3K27me3 — з репресією транскрипції гена. Порушення гістонових ПТМ асоційовані з патогенезом численних захворювань людини, у тому числі МАЖХП [33, 34].

Метилювання гістонів

У підтримці статусу гістонового метилювання беруть участь райтери — гістонові метилтрансферази (histone methyltransferase — HMT) і ластиками — деметилази (histone demethylase — HDM). Метилювання лізинового залишку відбувається на сайтах: K26 гістону H1; K3 гістону H2A; K5 гістону H2B; K4, K9, K27, K36, K79 гістону H3 і на сайті K20 гістону H4 [35–37]. Метилювання аргінінового залишку відбувається на сайтах H3R2, H3R8, H3R17, H3R26, H4R3, H2AR11 і H2AR29 [38, 39].

Маркери H3K4me, H3K4me2, H3K4me3, H3K36me3, H3K79me, H3K79me2, H3K9me і H3K27me асоційовані з генною транскрипцією [40]. Метилювання лізинового залишку є відносно стабільною ПТМ, тоді як метилювання аргініну — нестійкою ПТМ. Метилювання може призвести до активації або пригнічення експресії генів залежно від локалізації ПТМ у хвості гістону і ступеня метилювання залишку амінокислоти [30]. Дисбаланс метилювання і деметилювання гістонів порушує координацію транскрипційної активності генів, що призводить до розвитку таких захворювань, як цукровий діабет 2 типу, ожиріння і МАЖХП [41].

Таблиця 2 — Спектр ПТМ гістонів у регіонах активних і сайленсингових генів ДНК

Модифікація	Гістон H2A	Гістон H2AB	Гістон H3	Гістон H4
Активовані гени				
Метилювання			K4me3, K36me3, K79me3 R17me, R23 me, R42 me	R3me2 (асиметричні)
Ацетилювання	K4ac, K5ac, K7ac	K5ac, K11ac, K12ac, K15ac, K16ac, K20ac	K4ac, K9ac, K14ac, K18ac, K27ac, K56ac, K122ac	K5ac, K8ac, K13ac, K16ac
Фосфорилування		S33ph	Y41ph	
			T3ph, T10ph, T28ph,	
Убіквітинування		K120, 123ub		
Сайленсингові гени				
Метилювання			K9me2, K9me3, K20me3, K27me3, R8me 2 (симетричні)	K20me1 R3me2 (симетричні)
Убіквітинування	K119ub			
Сукцинілювання	K126su	K6su, K7su		
Ізомеризація			P30iso, P38iso	

Райтери метильних маркерів

Метилування гістонів включає передачу метильної групи (CH₃) від S-аденозилметіоніну (SAM/AdoMet) до ε-аміногрупи лізинового (K) або аргінінового залишків (R), розташованих переважно у хвостах H3 і H4 гістонових білків. Передача CH₃ призводить до утворення S-аденозилгомоцистеїну (S-adenosylhomocysteine — SAH), який є ефективним конкурентним інгібітором метилтрансфераз. Метилування гістонів виконують метильні райтери — гістонові метилтрансферази (histone methyltransferases — HTM). Реакція метилування каталізується трьома групами метильних райтерів: 1) сімейством лізинметилтрансфераз з доменом SET (lysine methyltransferase — KMT), сімейством протеїнів аргінін-метилтрансфераз (protein arginine methyltransferases — PRMT), сімейством метилтрансфераз без домену SET (Dot1). Гістонові метилтрансферази KMT здійснюють метилування лізинового залишку, а PRMT — аргінінового залишку. Гістонові метилтрансферази здійснюють приєднання однієї, двох або трьох метильних груп до лізинових або аргінінових залишків молекул гістонів [36, 42, 43].

Гістонові метилтрансферази лізину

Більшість гістонових метилтрансфераз лізину містять каталітичний домен SET, що метилює практично всі лізинові залишки (H3K4, H3K27, H3K36, H4K20), за винятком сайту H3K79, який модифікується метилтрансферазою DOT1L1 (DOT1 like histone). Лізиновий залишок може бути моно-, ди- або триметильованим [44].

Гістонові метилтрансферази аргініну

Усі метильні маркери аргініну формуються в результаті каталітичної активності дев'яти AdoMet-залежних ферментів, що отримали назву PRMT. На даний час у ссавців ідентифіковано три типи метилтрансфераз аргініну: PRMT I, II і III. Метилтрансферази PRMT I типу (PRMT1, PRMT2, PRMT3, PRMT4/CARM1, PRMT6, PRMT8) беруть участь у монометилуванні або асиметричному диметилуванні аргінінового залишку. Метилтрансферази PRMT II типу (PRMT5/JBP1, PRMT7 і PRMT9) зумовлюють утворення монометиларгініну і симетричного диметиларгініну. Кожна метилтрансфераза PRMT характеризується своїм спектром таргетних цілей та особливістю каталітичної дії. Наприклад, PRMT1 метилює аргініновий залишок 3 (R3) гістону H4 і гістону H2A; PRMT4 — R2, R17 і R36 на N-кінці гістону H3 і R128, R129, R131, R134 на C-кінці гістону H3 і гістону H2A, а PRMT5 — R8 гістону H3 і R3 гістону H4 [45–47].

Ластики метильних маркерів

Гістонові деметилази (histone demethylases — HDM) мають здатність видаляти метильні групи з амінокислотних залишків молекул гістонів, що індукує ремоделювання хроматину, формуючи декомпресований або активний його стан. Розрізняють два класи HDM. До першого класу належать FAD-залежні амінооксидози (FAD-dependent amino oxidases — LSD), а до другого класу — протеїни, що містять домен jumonji C (human

Таблиця 3 — Таргетні сайти гістонових деметилаз лізину (lysine demethylase — KDM) [51]

Таргетні сайти	Гістонові деметилази лізину
H3K4me1/2	KDM1A
	KDM1B
H3K4me2/3	KDM5A
	KDM5B
	KDM5C
	KDM5D
H3K9me1/2	KDM1A
	KDM3A
	KDM7A
	KDM7B
H3K9me2/3	KDM7C
	KDM4A
	KDM4B
H3K9me3	KDM4C
	KDM4D
	KDM7A
H3K27me1/2	KDM7B
	KDM6A
H3K27me2/3	KDM6B
	KDM2A
H3K36me1/2	KDM2B
	KDM8
H3K36me2	KDM4A
	KDM4C
H3K36me2/3	KDM6C
	KDM3B

Jumonji C domain-containing — JMJD). Гістонові деметилази спеціалізуються з деметилування лізинового й аргінінового залишків гістонів (табл. 3) [48–50].

Деметилування метильних маркерів аргініну гістонових протеїнів здійснюється деметилазою — JmjC-домен-протеїном (JmjC-domain-containing protein — JMJD6) [52].

Ридери метильних маркерів

Розрізняють ридери лізинових та аргінінових метильних маркерів.

Ридерами метил-лізину є ADD (ATRX-DNMT3-dnmt3l) домен; домен анкiринових повторів; VAN (bromo-adjacent homology) домен; домен хромобарелю; хромодомен; подвійний хромодомен (DCD); домен пухлини головного мозку MBT (malignant brain tumor); PHD (plant homeodomain) домен; PWWP (Pro-Trp-Trp-Pro) домен; тандемний Tudor домен (TTD); Tudor домен; WD40 домен і домен цинкового пальця CW (CW-ZF). Ридерами метил-аргініну є ADD, Tudor і WD40 домени. Необхідно відзначити, що ридери немодифікованих гістонових сайтів, як правило, є також ридерами метильних маркерів [6, 53].

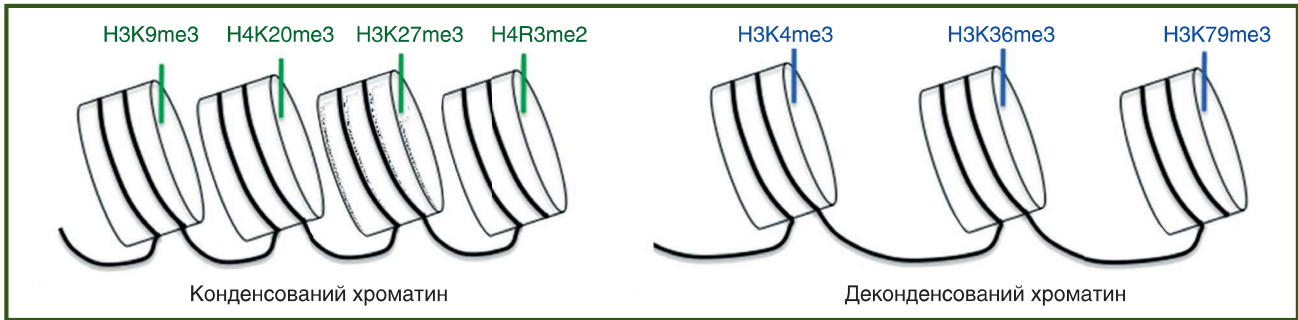


Рисунок 1 — Метильовані маркери конденсованого і деконденсованого хроматину [60 (з доповненнями)]

Вплив метилювання гістонів на активність транскрипції

Метилювання гістонових білків може супроводжуватися як посиленням, так і пригніченням транскрипційної експресії гена залежно від положення амінокислотного залишку в послідовності гістонового білка і ступеня метилювання.

Активність транскрипції гена пов’язана з метилюванням K4, K36 і K79, а репресія — з метилюванням K9 і K27 гістону H3 і K27, K20 гістону H4 [55]. Так, маркер H3K4me3, встановлюючись на 5’-кінці активних генів, сприяє ініціації транскрипції за рахунок рекрутування РНК-полімерази II (РНКП II), у той час як маркер H3K36me3, локалізуючись на 3’-кінці генів, взаємодіючи з РНКП II, сприяє елонгації транскрипції. Тоді як маркери H3K9me2/me3 і H3K27me2/me3 асоційовані з утворенням гетерохроматину і сайленсингом генів [55–57].

Метилювання гістону H3 за лізином 36 (H3K36me) необхідне для підтримки стабільності геному. Метилювання сайту H3K36 також впливає на активність транскрипції. Встановлено, що зв’язування з сайтом H3K36me3 метилтрансферази KMT3A/SETD2 сприяє елонгації транскрипції, а домен хромобарелю субодониці Eaf3 дезацетилазного комплексу Rpd3S запобігає обміну гістонів і паразитній ініціації транскрипції [58].

Рекогніція маркера H3K36me3 доменом Tudor протеїну PHF1 комплексу PRC2, що метилює сайт H3K27 на межах активних ділянок, запобігає поширенню репресивного середовища на суміжні ділянки транскрипційно активного хроматину [59].

Конденсований хроматин неактивних алелів генів збагачується такими репресорними маркерами, як H3K9me2/3, H4K20me3, H3K27me1/3 і H4R3me2, а деконденсований хроматин генів, що експресуються, збагачується активними маркерами: H3K4me3, H3K36me3, H3K79me3 (рис. 1) [35].

Рекогніція метильованих маркерів сайтів H3K9 і H3K27 асоційована з формуванням конститутивного і факультативного гетерохроматину відповідно і сайленсингом генів. Сайти H3K27me1 і H3K9me3 розташовуються в перичентромерному гетерохроматині, а H3K27me3 і H3K9me2 локалізуються в репресованих регіонах еухроматину [61].

Асиметричні модифікації аргінінового залишку H3R17 і H4R3 пов’язані з активним станом хроматину, а симетричні модифікації H3R8 та H4R3 є репресорними маркерами хроматину [62–64].

Ацетилювання гістонів

ε-N-ацетилювання лізинових залишків являє собою фундаментальні ПТМ гістонових білків. В основі ацетилювання гістонів лежить перенесення ацильної групи (-COCH3) з ацетил-КоА на конкретну епсилон-аміногрупу лізинового залишку гістону за допомогою гістонових ацетилтрансфераз. Ацетилювання лізинового залишку може відбуватися на сайтах K5 і K9 гістону H3, H2A, на сайтах K5, K12, K15, K16, K20 і K120 гістону H2B, на сайтах K4, K9, K14, K18, K23, K27, K36 і K56 гістону H3, сайтах K5, K8, K12, K16, K20 і K91 гістону H4 [65–67]. Ацетилювання лізинових залишків відбувається на гістонових і негістонових білках. В організмі людини ідентифіковано понад 4000 сайтів лізинових залишків на 1750 різноманітних протеїнах, які піддаються ацетилюванню. Сукупність усіх ацетилюваних протеїнів отримала назву «ацетилом» [68].

Таблиця 4 — Номенклатура лізинових ацетилтрансфераз людини [69]

Сучасна назва	Попередня назва	Таргетні сайти
KAT1	HAT1	H4K5, H4K12
KAT2A	hGCN5	H3K4, H3K9, H3K14, H3K18, H3K23, H3K56 H2B
KAT2B	PCAF	H3K9, H3K14, H3K18, H2B
KAT3	dCBP/NEJ	H3K14, H3K18 H4K5, H4K8
KAT3A	CBP	H2AK5, H2BK12, H2B15
KAT3B	p300	H2AK5, H2BK12, H2B15 H3K4, H3K9 H3K14, H3K18, H3K27, H3K56 H4K12
KAT4	TAF1	H3>H4
KAT5	TIP60/PLIP	H4K5, H4K8, H4K12, H4K16
KAT6A	MOZ/MYST3	H3K9, H3K14
KAT6B	MORF/MYST4	H3K14
KAT7	HBO1/MYST2	H4K5, H4K8, H4K12>H3
KAT8	HMOF/MYST1	H4K16
KAT9	ELP3	H3
KAT12	TFIIIC90	H3K9, H3K14, H3K18
KAT13A	SRC1	H3/H4
KAT13B	ACTR/NCOA3	H3/H4
KAT13C	P160	H3/H4
KAT13D	CLOCK	H3/H4

Таблиця 5 — Стисла характеристика гістонових деацетилаз [22, 71, 72]

HDAC	Локалізація	Гістонові субстрати	Негістонові субстрати	Протеїни, які зв'язуються	Тканинспецифічність експресії
Клас I					
HDAC1	Ядро	Деацетилює всі ацетилювані гістони, але переважно сайти H2AK5ac, H4K12ac	p53, MyoD, E2F-1, Stat3, андрогенні гормони	Sin3, Mi-2/NuRD, CoREST	Убіквітарна експресія
HDAC2	Ядро	Деацетилює всі ацетилювані гістони	Vcl-6, Stat3, глікокортикоїдний рецептор, YY-1	Sin3, Mi-2/NuRD, CoREST	Убіквітарна експресія
HDAC3	Ядро	Деацетилює всі ацетилювані гістони. Повністю деацетилює H2A, H4K5ac і H4K12ac і лише частково деацетилює H3, H2B, H4K8ac і H4K16ac	GATA-1, RelA, Stat3, MEF2D, YY-1, SHP	N-CoR/SMRT	Убіквітарна експресія
HDAC8	Ядро/цитоплазма	Переважно деацетилює ацетилювані гістони H3 і H4		EST1B	Убіквітарна експресія
Клас II					
HDAC4	Ядро/цитоплазма	Деацетилює всі ацетилювані гістони	GSMa, GATA-1, HP-1	ANKRA, RFXANK	Серце, гладкі м'язи, головний мозок
HDAC5	Ядро/цитоплазма	Деацетилює всі ацетилювані гістони	Smad7, HP-1, GSMa	REA, естрогеновий рецептор	Серце, гладкі м'язи, головний мозок
HDAC7	Ядро/цитоплазма	Деацетилює всі ацетилювані гістони	FLAG1, 2	HIF1a, Vcl-6	Серце, гладкі м'язи, плацента, підшлункова залоза
HDAC9	Ядро/цитоплазма			FoxP3	Гладкі м'язи, головний мозок
Клас IIB					
HDAC6	Цитоплазма		α-Tubulin, HSP90, SHP, Smad		Серце, плацента, нирки, печінка
HDAC10	Цитоплазма		HSP90?		Нирки, печінка, селезінка
Клас III					
SIRT1	Ядро/цитоплазма	H3K9ac, H3K14ac, H3K56ac, H4K16ac, H1K26ac			
SIRT2		H4K16ac, H3K56ac			
SIRT3		H4K16ac			
SIRT4					
SIRT5					
SIRT6		H3K9ac, H3K56ac			
SIRT7		H3K18ac			
Клас IV					
HDAC11	Ядро/цитоплазма	H3K9ac і H3K14ac		HDAC6?	Серце, гладкі м'язи, головний мозок, нирки

Райтери ацильних маркерів

Розрізняють два типи гістонових ацетилтрансфераз (histone acetyl transferases — НАТ/КАТ): ядерні (тип А), що, імовірно, каталізують процеси, які асоціюються з транскрипцією; і цитоплазматичні (тип В), що ацетилюють заново синтезовані гістонові молекули (табл. 4) [66].

Ацетилювання гістонів, у силу конкурентних взаємин, перешкоджає метилюванню, убіквітинуванию, біотинілюванню, пропіонілюванню та іншим процесам.

Ластики ацильних маркерів

Деацетилювання — видалення ацильної групи — здійснюється гістоновими деацетилазами (histone deacetylases — HDAC/KDAC). Деацетилювання здійснюють вісімнадцять HDAC. Гістонові деацетилази розподілені на чотири класи залежно від структури і механізму дії. HDAC класу I включають HDAC 1, 2, 3 і 8. HDAC класу II поділяються на клас IIa (HDAC 4, 5, 7, 9) і клас IIb (HDAC 6, 10). HDAC класу III утворюють унікальну групу, відому як сиртуїни (SIRT1-7), мають лише їм притаманні властивості, тому розглядаються окремо від класичних HDAC. HDAC класу IV представлені єдиним білком — HDAC 11 (табл. 5) [70].

Класичні HDAC — класи I, II типів — належать до субсімейства аргінази (амідогідролази)/деацетилази і виконують цинк-залежний гідроліз ацетаміду. Клас III організований нікотинамідаденіндинуклеотид (НАД⁺)-залежними гістоновими деацетилазами — сімейством регуляторів сайленсингової інформації 2 (silent information regulator — SIR2)-подібних протеїнів або сиртуїнами, які організовані в п'ять груп. Група I утворена SIRT1, SIRT2, SIRT3; II — SIRT4; III — SIRT5; IV — SIRT6, SIRT7; V — бактеріальною деацетилазою cobB (deacetylase of acs and cheY, chemotaxis regulator), що не має аналогів у людини. Класичні HDAC класу I переважно експресуються й розташовані в ядрі клітин, HDAC класу II розташовані в цитоплазмі й переносяться до ядра у відповідь на клітинні сигнали. Деацетилази HDAC класу III відрізняються від інших HDAC через потребу в кофакторі НАД⁺ для каталізації деацетилювання гістонів. Нарешті, HDAC11 є єдиним членом класу IV, що локалізується в ядрі, і має однозначну гомологію послідовності з каталітичними доменами HDAC як класу I, так і класу II [73, 74].

Ридери ацильних маркерів

Ридерами ацетилюваних гістонів є: бромодомен (bromodomain — BRD), який розпізнає сайти H2Kac, H2BKac, H3Kac, H4Kac; подвійний бромодомен (double bromodomain — DBD), який розпізнає сайти H3KacKac, H4KacKac; домен подвійного PHD пальця (double PHD finger — DPF), що специфічно зв'язується з сайтом H3Kac; подвійний плекстрин-гомологічний домен (double pleckstrin homology (PH) domain — DPHD), що специфічно розпізнає сайт H3K56ac [75, 76].

Найбільш вивченими ридерами ацетил-лізину є бромодомени.

Вплив ацетилювання гістонів на активність транскрипції

Ацетилювання залишків лізину гістонових хвостів видаляє позитивні заряди, зменшуючи афінитет гістонів до ДНК. Цей процес полегшує доступ PRMT II і факторів транскрипції до промоторного регіону генів, у зв'язку з чим ацетилювання певних лізинових залишків гістонових білків пов'язане з активацією транскрипції. На відміну від КАТ, гістонові деацетилази HDAC видаляють ацетильні групи, що призводить до відновлення позитивного заряду, конденсації хроматину, подальшого заповігання зв'язуванню факторів транскрипції і, отже, до інгібування транскрипційної активності генів [67, 77]. Деацетилювання гістонів не тільки змінює електростатичний заряд гістонових поверхонь, але й зумовлює формування док-сайтів для конкретних репресорних протеїнів, що беруть участь в регуляції транскрипції. Вплив на транскрипцію залежить від сайту деацетилювання. Так, деацетилювання сайту H4K16ac може призвести до значної та глобальної репресії транскрипції, у той час як деацетилювання одного з сайтів H4K5ac, H4K8ac, H4K12ac не позначається на рівні транскрипції, і лише одночасне деацетилювання всіх даних сайтів призводить до репресії транскрипції [74].

Висновки

Посттрансляційні модифікації гістонів являють собою ключові епігенетичні механізми, які залежно від впливу екзо- чи ендогенних факторів змінюють рівень експресії генів без зміни послідовності ДНК. Вважають, що динамічні зворотні епігенетичні зміни, вплив яких відображається у клінічно значущих модуляціях транскриптому, забезпечують фенотиповий зв'язок між організмом і зовнішнім середовищем. Посттрансляційні модифікації гістонів істотно визначають розвиток різних захворювань, у тому числі пов'язаних з метаболічними порушеннями. Асоціації ПТМ гістонів з виникненням, прогресуванням стеатозу, запалення та фіброзу печінки у хворих на МАЖХП будуть розглянуті в наступних частинах огляду.

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

Список літератури

1. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. *Метаболічно асоційована жирова хвороба/метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки: загальні положення. Здоров'я дитини.* 2024;2(19):68-77. doi: 10.22141/2224-0551.19.2.2024.1683.
2. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. *Генетична схильність до метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки. Здоров'я дитини.* 2024;3(19):50-59. doi: 10.22141/2224-0551.19.3.2024.1696.
3. Pafili K., Roden M. *Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) from pathogenesis to treatment concepts in humans. Mol Metab.* 2021 Aug;50:101122. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101122.
4. Duell P.B., Welty F.K., Miller M., et al.; American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Hypertension; Council on the Kidney in Cardiovas-

ular Disease; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; and Council on Peripheral Vascular Disease. *Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement From the American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022 Jun;42(6):e168-e185. doi: 10.1161/ATV.000000000000153.

5. 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.

6. Weinzapfel E.N., Fedder-Semmes K.N., Sun Z.W., Keogh M.C. *Beyond the tail: the consequence of context in histone post-translational modification and chromatin research. Biochem J.* 2024 Feb 21;481(4):219-244. doi: 10.1042/BCJ20230342.

7. Allfrey V.G., Mirsky A.E. *Structural Modifications of Histones and their Possible Role in the Regulation of RNA Synthesis. Science.* 1964 May 1;144(3618):559. doi: 10.1126/science.144.3618.559.

8. Brownell J.E., Zhou J., Ranalli T., et al. *Tetrahymena histone acetyltransferase A: a homolog to yeast Gcn5p linking histone acetylation to gene activation. Cell.* 1996 Mar 22;84(6):843-51. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81063-6.

9. Zhang L., Lu Q., Chang C. *Epigenetics in Health and Disease. Adv Exp Med Biol.* 2020;1253:3-55. doi: 10.1007/978-981-15-3449-2_1.

10. Millán-Zambrano G., Burton A., Bannister A.J., Schneider R. *Histone post-translational modifications — cause and consequence of genome function. Nat Rev Genet.* 2022 Sep;23(9):563-580. doi: 10.1038/s41576-022-00468-7.

11. Herranz J.M., López-Pascual A., Clavería-Cabello A., et al. *Comprehensive analysis of epigenetic and epitranscriptomic genes' expression in human NAFLD. J Physiol Biochem.* 2023 Nov;79(4):901-924. doi: 10.1007/s13105-023-00976-y.

12. Pirola C.J., Sookoian S. *Epigenetics factors in nonalcoholic fatty liver disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022 Jun;16(6):521-536. doi: 10.1080/17474124.2020.1765772.

13. Nicodemi M., Pombo A. *Models of chromosome structure. Curr Opin Cell Biol.* 2014 Jun;28:90-5. doi: 10.1016/j.ccb.2014.04.004.

14. Matsumoto S., Horikoshi N., Takizawa Y., Kurumizaka H. *Chromatin structure related to oncogenesis. Cancer Sci.* 2023 Aug;114(8):3068-3075. doi: 10.1111/cas.15850.

15. Nie H., Kong X., Song X., et al. *Roles of histone post-translational modifications in meiosis. Biol Reprod.* 2024 Apr 11;110(4):648-659. doi: 10.1093/biolre/iaae011.

16. Zink L.M., Hake S.B. *Histone variants: nuclear function and disease. Curr Opin Genet Dev.* 2016 Apr;37:82-89. doi: 10.1016/j.gde.2015.12.002.

17. Karam G., Molaro A. *Casting histone variants during mammalian reproduction. Chromosoma.* 2023 Sep;132(3):153-165. doi: 10.1007/s00412-023-00803-9.

18. Kurumizaka H., Kujirai T., Takizawa Y. *Contributions of Histone Variants in Nucleosome Structure and Function. J Mol Biol.* 2021 Mar 19;433(6):166678. doi: 10.1016/j.jmb.2020.10.012.

19. Talbert P.B., Henikoff S. *Histone variants at a glance. J Cell Sci.* 2021 Mar 26;134(6):jcs244749. doi: 10.1242/jcs.244749.

20. Andreoli F., Del Rio A. *Physicochemical modifications of histones and their impact on epigenomics. Drug Discov Today.* 2014 Sep;19(9):1372-9. doi: 10.1016/j.drudis.2014.05.005.

21. Lukauskas S., Tvardovskiy A., Nguyen N.V., et al. *Decoding chromatin states by proteomic profiling of nucleosome readers. Nature.* 2024 Mar;627(8004):671-679. doi: 10.1038/s41586-024-07141-5.

22. Абатуров О.Є., Крючко Т.О., Агафонова О.О. та ін. *Геномний імпринтинг та імпринтинг-асоційовані захворювання.*

Том 1. Загальні уявлення про геномний імпринтинг та епігенетичні механізми. Харків: Планета-Прінт, 2016. 448 с.

23. Chen A.N., Luo Y., Yang Y.H., et al. *Lactylation, a Novel Metabolic Reprogramming Code: Current Status and Prospects. Front Immunol.* 2021 Jun 10;12:688910. doi: 10.3389/fimmu.2021.688910.

24. Huang H., Lin S., Garcia B.A., Zhao Y. *Quantitative proteomic analysis of histone modifications. Chem Rev.* 2015 Mar 25;115(6):2376-418. doi: 10.1021/cr500491u.

25. Joseph F.M., Young N.L. *Histone variant-specific post-translational modifications. Semin Cell Dev Biol.* 2023 Feb 15;135:73-84. doi: 10.1016/j.semcdb.2022.02.012.

26. *Histone Modification Table.* <https://www.cellsignal.com/learn-and-support/reference-tables/histone-modification-table>. Access date: 07/01/2024.

27. Ruthenburg A.J., Li H., Patel D.J., Allis C.D. *Multivalent engagement of chromatin modifications by linked binding modules. Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007 Dec;8(12):983-94. doi: 10.1038/nrm2298.

28. Li X., Li X.D. *Integrative Chemical Biology Approaches to Deciphering the Histone Code: A Problem-Driven Journey. Acc Chem Res.* 2021 Oct 5;54(19):3734-3747. doi: 10.1021/acs.accounts.1c00463.

29. Zhang Y., Sun Z., Jia J., et al. *Overview of Histone Modification. Adv Exp Med Biol.* 2021;1283:1-16. doi: 10.1007/978-981-15-8104-5_1.

30. Nickel G.A., Diehl K.L. *Chemical Biology Approaches to Identify and Profile Interactors of Chromatin Modifications. ACS Chem Biol.* 2023 Apr 21;18(4):1014-1026. doi: 10.1021/acscchembio.1c00794.

31. Rodríguez-Sanabria J.S., Escutia-Gutiérrez R., Rosas-Campos R., Armendáriz-Borunda J.S., Sandoval-Rodríguez A. *An Update in Epigenetics in Metabolic-Associated Fatty Liver Disease. Front Med (Lausanne).* 2022 Jan 11;8:770504. doi: 10.3389/fmed.2021.770504.

32. Strahl B.D., Allis C.D. *The language of covalent histone modifications. Nature.* 2000 Jan 6;403(6765):41-5. doi: 10.1038/47412.

33. Berger S.L. *The complex language of chromatin regulation during transcription. Nature.* 2007 May 24;447(7143):407-12. doi: 10.1038/nature05915.

34. Botello-Manilla A.E., Chávez-Tapia N.C., Uribe M., Nuño-Lámbardi N. *Genetics and epigenetics purpose in nonalcoholic fatty liver disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020 Aug;14(8):733-748. doi: 10.1080/17474124.2020.1780915.

35. Sekar T.V., Foygel K., Gelovani J.G., Paulmurugan R. *Genetically encoded molecular biosensors to image histone methylation in living animals. Anal Chem.* 2015 Jan 20;87(2):892-9. doi: 10.1021/ac502629r.

36. Husmann D., Gozani O. *Histone lysine methyltransferases in biology and disease. Nat Struct Mol Biol.* 2019 Oct;26(10):880-889. doi: 10.1038/s41594-019-0298-7.

37. Li Y., Chen X., Lu C. *The interplay between DNA and histone methylation: molecular mechanisms and disease implications. EMBO Rep.* 2021 May 5;22(5):e51803. doi: 10.15252/embr.202051803.

38. Musselman C.A., Lalonde M.E., Côté J., Kutateladze T.G. *Perceiving the epigenetic landscape through histone readers. Nat Struct Mol Biol.* 2012 Dec;19(12):1218-27. doi: 10.1038/nsmb.2436.

39. Jambhekar A., Dhall A., Shi Y. *Roles and regulation of histone methylation in animal development. Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019 Oct;20(10):625-641. doi: 10.1038/s41580-019-0151-1.

40. Barski A., Cuddapah S., Cui K., et al. *High-resolution profiling of histone methylations in the human genome. Cell.* 2007 May 18;129(4):823-37. doi: 10.1016/j.cell.2007.05.009.

41. Lee J., Kim Y., Friso S., Choi S.W. Epigenetics in non-alcoholic fatty liver disease. *Mol Aspects Med.* 2017 Apr;54:78-88. doi: 10.1016/j.mam.2016.11.008.
42. Zhou X., Chen H., Li J., Shi Y., Zhuang S., Liu N. The Role and Mechanism of Lysine Methyltransferase and Arginine Methyltransferase in Kidney Diseases. *Front Pharmacol.* 2022 Apr 26;13:885527. doi: 10.3389/fphar.2022.885527.
43. Nie Y., Song C., Huang H., Mao S., Ding K., Tang H. Chromatin modifiers in human disease: from functional roles to regulatory mechanisms. *Mol Biomed.* 2024 Apr 8;5(1):12. doi: 10.1186/s43556-024-00175-1.
44. Li Y., Ge K., Li T., Cai R., Chen Y. The engagement of histone lysine methyltransferases with nucleosomes: structural basis, regulatory mechanisms, and therapeutic implications. *Protein Cell.* 2023 Apr 13;14(3):165-179. doi: 10.1093/procel/pwac032.
45. Guccione E., Richard S. The regulation, functions and clinical relevance of arginine methylation. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019 Oct;20(10):642-657. doi: 10.1038/s41580-019-0155-x.
46. Wu Q., Schapira M., Arrowsmith H., Barysyt-Lovejoy D. Protein arginine methylation: from enigmatic functions to therapeutic targeting. *Nat Rev Drug Discov.* 2021 Jul;20(7):509-530. doi: 10.1038/s41573-021-00159-8.
47. Zheng K., Chen S., Ren Z., Wang Y. Protein arginine methylation in viral infection and antiviral immunity. *Int J Biol Sci.* 2023 Oct 24;19(16):5292-5318. doi: 10.7150/ijbs.89498.
48. Dimitrova E., Turberfield A.H., Klose R.J. Histone demethylases in chromatin biology and beyond. *EMBO Rep.* 2015 Dec;16(12):1620-39. doi: 10.15252/embr.201541113.
49. Shen H., Xu W., Lan F. Histone lysine demethylases in mammalian embryonic development. *Exp Mol Med.* 2017 Apr 28;49(4):e325. doi: 10.1038/emm.2017.57.
50. Yang J., Hu Y., Zhang B., Liang X., Li X. The JMJD Family Histone Demethylases in Crosstalk Between Inflammation and Cancer. *Front Immunol.* 2022 Apr 26;13:881396. doi: 10.3389/fimmu.2022.881396.
51. Verrier L., Vandromme M., Trouche D. Histone demethylases in chromatin cross-talks. *Biol Cell.* 2011 Aug;103(8):381-401. doi: 10.1042/BC20110028.
52. Wang K., Yang C., Li H., et al. Role of the Epigenetic Modifier JMJD6 in Tumor Development and Regulation of Immune Response. *Front Immunol.* 2022 Mar 14;13:859893. doi: 10.3389/fimmu.2022.859893.
53. Ortiz G., Kutateladze T.G., Fujimori D.G. Chemical tools targeting readers of lysine methylation. *Curr Opin Chem Biol.* 2023 Jun;74:102286. doi: 10.1016/j.cbpa.2023.102286.
54. McGrath J., Trojer P. Targeting histone lysine methylation in cancer. *Pharmacol Ther.* 2015 Jun;150:1-22. doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.01.002.
55. Barral A., Pozo G., Ducrot L., et al. SETDB1/NSD-dependent H3K9me3/H3K36me3 dual heterochromatin maintains gene expression profiles by bookmarking poised enhancers. *Mol Cell.* 2022 Feb 17;82(4):816-832.e12. doi: 10.1016/j.molcel.2021.12.037.
56. Sharda A., Humphrey T.C. The role of histone H3K36me3 writers, readers and erasers in maintaining genome stability. *DNA Repair (Amst).* 2022 Nov;119:103407. doi: 10.1016/j.dnarep.2022.103407.
57. Lewerissa E.I., Nadif Kasri N., Linda K. Epigenetic regulation of autophagy-related genes: Implications for neurodevelopmental disorders. *Autophagy.* 2024 Jan;20(1):15-28. doi: 10.1080/15548627.2023.2250217.
58. Lam U.T.F., Tan B.K.Y., Poh J.J.X., Chen E.S. Structural and functional specificity of H3K36 methylation. *Epigenetics Chromatin.* 2022 May 18;15(1):17. doi: 10.1186/s13072-022-00446-7.
59. Laugesen A., Hojfeldt J.W., Helin K. Molecular Mechanisms Directing PRC2 Recruitment and H3K27 Methylation. *Mol Cell.* 2019 Apr 4;74(1):8-18. doi: 10.1016/j.molcel.2019.03.011.
60. Han S., Brunet A. Histone methylation makes its mark on longevity. *Trends Cell Biol.* 2012 Jan;22(1):42-9. doi: 10.1016/j.tcb.2011.11.001.
61. Igolkina A.A., Zinkevich A., Karandasheva K.O., et al. H3K4me3, H3K9ac, H3K27ac, H3K27me3 and H3K9me3 Histone Tags Suggest Distinct Regulatory Evolution of Open and Condensed Chromatin Landmarks. *Cells.* 2019 Sep 5;8(9):1034. doi: 10.3390/cells8091034.
62. Zhang J., Jing L., Li M., He L., Guo Z. Regulation of histone arginine methylation/demethylation by methylase and demethylase (Review). *Mol Med Rep.* 2019 May;19(5):3963-3971. doi: 10.3892/mmr.2019.10111.
63. Thiebaut C., Eve L., Poulard C., Le Romancer M. Structure, Activity, and Function of PRMT1. *Life (Basel).* 2021 Oct 27;11(11):1147. doi: 10.3390/life11111147.
64. Li X., Wang S., Yu X., Li S. Transcriptional regulation of autophagy by chromatin remodeling complex and histone variant. *Autophagy.* 2023 Oct;19(10):2824-2826. doi: 10.1080/15548627.2023.2200352.
65. Shen Y., Wei W., Zhou D.X. Histone Acetylation Enzymes Coordinate Metabolism and Gene Expression. *Trends Plant Sci.* 2015 Oct;20(10):614-621. doi: 10.1016/j.tplants.2015.07.005.
66. Wang X., Li N., Zheng M., Yu Y., Zhang S. Acetylation and deacetylation of histone in adipocyte differentiation and the potential significance in cancer. *Transl Oncol.* 2024 Jan;39:101815. doi: 10.1016/j.tranon.2023.101815.
67. Chen Y., Guo P., Dong Z. The role of histone acetylation in transcriptional regulation and seed development. *Plant Physiol.* 2024 Mar 29;194(4):1962-1979. doi: 10.1093/plphys/kiad614.
68. 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.
69. Kaypee S., Sudarshan D., Shanmugam M.K., Mukherjee D., Sethi G., Kundu T.K. Aberrant lysine acetylation in tumorigenesis: Implications in the development of therapeutics. *Pharmacol Ther.* 2016 Jun;162:98-119. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.01.011.
70. 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.
71. de Ruijter A.J., van Gennip A.H., Caron H.N., Kemp S., van Kuilenburg A.B. Histone deacetylases (HDACs): characterization of the classical HDAC family. *Biochem J.* 2003 Mar 15;370(Pt 3):737-49. doi: 10.1042/BJ20021321.
72. Xiang X.S., Li P.C., Wang W.Q., Liu L. Histone deacetylases: A novel class of therapeutic targets for pancreatic cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2022 Jan;1877(1):188676. doi: 10.1016/j.bbcan.2022.188676.
73. Seto E., Yoshida M. Erasers of histone acetylation: the histone deacetylase enzymes. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014 Apr 1;6(4):a018713. doi: 10.1101/cshperspect.a018713.
74. Sandonà M., Cavioli G., Renzini A., et al. Histone Deacetylases: Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications for Muscular Dystrophies. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 21;24(5):4306. doi: 10.3390/ijms24054306.

75. Greschik H., Schüle R., Günther T. Selective targeting of epigenetic reader domains. *Expert Opin Drug Discov.* 2017 May;12(5):449-463. doi: 10.1080/17460441.2017.1303474.

76. Liu S., Li X., Li X., Li X.D. Recent advances in the development of peptide-based inhibitors targeting epigenetic readers of histone lysine acetylation and methylation marks. *Curr Opin Chem Biol.* 2023 Aug;75:102334. doi: 10.1016/j.cbpa.2023.102334.

77. Martin B.J.E., Brind'Amour J., Kuzmin A., et al. Transcription shapes genome-wide histone acetylation patterns. *Nat Commun.* 2021 Jan 11;12(1):210. doi: 10.1038/s41467-020-20543-z.

Отримано/Received 05.08.2024

Рецензовано/Revised 16.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 25.08.2024 ■

Information about authors

Oleksandr 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: alexandrabatur56@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

Anna Nikulina, PhD in Medicine, Associate Professor at the 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

Post-translational histone modifications associated with the development of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. Part 1. General provisions

Abstract. Based on the analysis of literary sources of PubMed, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE database, the authors of the article give general provisions regarding post-translational modifications of histones (small proteins with a molecular weight of 10–15 kDa, which make up the largest part of nuclear proteins), which are associated with the development of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. The authors emphasize that post-translational histone modifications regulate the activity of gene expression, and each of these types differently changes the structure of chromatin and, as a result, gene expression. Currently, more than 20 types of histone protein modifications have been identified (acetylation, biotinylation, butyrylation, 2-hydroxybutyrylation, ADP-ribosylation, N-formylation, hydroxylation, glycosylation, glutarylation, dopaminylation, proline isomerization and aspartic acid carbonylation, crotonylation, lactylation, malonylation, methylation, propionylation, succinylation, SUMOylation, ubiquitination, phosphorylation, citrullination). Epigenetic and epitranscriptomic changes are induced by lifestyle, especially the nature of diet and physical activity, by the influence of exogenous and endogenous factors. Prolonged epigenetic changes that determine the expression

of target genes can be accompanied by the development of metabolic disorders and the progression of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. Histone modification is carried out by site-specific enzymes: writers, which identify a marker, and erasers, which “erase” a marker. Post-translational histone modifications change the local physicochemical environment and, based on this, directly affect the structure of the nucleosome and chromatin. Also, post-translational modifications of the N- and C-terminal tails of histone proteins act as “docking sites” that recruit specific molecular readers. Readers of histone modifications can act both in the intranucleosomal space, modifying adjacent histone sites or recruiting transcription factors, transcription activators and repressors, and in the internucleosomal space. The authors also describe the pathophysiological significance of post-translational histone modifications in the development of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, the diagnostic value of epigenetic biomarkers, and the potential of pharmacological management of histone modifications to achieve inhibition of the activity of the pathological process.

Keywords: children; obesity; metabolic dysfunction-associated fatty liver disease; post-translational histone modifications