

Молодецька Д.Г
ПОТЕНЦІАЛ АЛЬТЕРНАТИВНОГО ВНМТ-ЗАЛЕЖНОГО ШЛЯХУ У
КОМПЕНСАЦІЇ ПОРУШЕНЬ ФОЛАТНОГО МЕТИЛЮВАННЯ ПРИ РАС

Харківський національний медичний університет

e-mail: dhmolodetska.1m24@knmu.edu.ua

Науковий керівник: Денисенко Світлана Андріївна

Актуальність. Розлади аутистичного спектра (РАС) відносять до складних нейророзвиткових розладів, які є багатофакторними та залежать від багатьох чинників, таких як епігенетичні, генетичні та метаболічні зміни. Одним з можливих епігенетичних змін є саме порушення метилювання, яке забезпечується шляхом реметилювання гомоцистеїну до метіоніну. Саме цей механізм активно досліджується та розглядається як потенційно можливий чинник впливу [4]. До того ж деякі дослідження показують, що існує альтернативний шлях метилювання, а саме за участю бетаїн-гомоцистеїн S-метилтрансферази (ВНМТ). Відповідно, цей шлях є незалежним від фолату та вітаміну В12, тому розглядається як потенційно компенсаторний. Подальші дослідження цього шляху можуть допомогти покращити знання про механізми виникнення розладів аутистичного спектра, а також сприяти пошуку перспективних терапевтичних рішень [3].

Мета роботи. Дослідження потенціалу альтернативного ВНМТ-залежного шляху метилювання як можливого компенсаторного механізму при порушеннях фолатного метилювання у розладах аутистичного спектра.

Матеріали та методи. Для дослідження було використано відкритий набір даних GSE50759 з бази Gene Expression Omnibus (GEO), що містить профілі метилювання ДНК у осіб із РАС та контрольної групи. Первинний аналіз виконували за допомогою інструменту GEO2R шляхом порівняння груп Autistic Spectrum Disorder (ASD) та Typically development (TD). Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$. Для обробки результатів, їх систематизації та графічного представлення використовували програму GraphPad Prism. Додатково для оцінки тканинної специфічності ВНМТ застосовували ресурс Human Protein Atlas.

Результати дослідження. Напрямок епігенетики стрімко розвивається та стає підґрунтям розгляду багатьох патологій таких як онкологічні захворювання та розладів нервової системи, зокрема РАС при якому виявлені зміни у патернах метилювання ДНК. РАС є гетерогенним нейророзвитковим розладом, який є дуже варіабельним та змінним за симптомами і причинами виникнення. У своїй роботі Gholamalizadeh et al. (2024) розглядають ДНК метилювання як потенційний біомаркер та зазначають, що цей РАС є високо успадкованим, але при цьому також згадують вплив середовища. Саме тут і з'являється вплив епігенетики яка логічно пов'язує ці два чинники між собою. Дослідження розглядає ДНК метилювання як одну з можливих версій патогенезу через те, що були знайдені відмінності метилювання в окремих генах при РАС. ДНК метилювання – процес який забезпечується додаванням метильної групи до цитозину [3]. Це зазвичай відбувається в CpG-острівцях, які часто розташовані у промоторних регіонах. Цей процес забезпечується за участі ДНК-метилтрансфераз. Коли CpG острівці неметилювані ген частіше визначається активнішим і відповідно навпаки, якщо ділянки метильовані спостерігається пригнічення транскрипції. Також важливо зазначити, що метилювання у мозку є не просто загальним епігенетичним процесом, а тісно пов'язане з дозріванням нейронних мереж. Автори окремо описують non-CpG метилювання, тобто метилювання не в ділянках CpG, де після цитозину розташований гуанін, а в інших послідовностях, наприклад CpA. Воно є особливо вираженим у нейронах, клітинах глії та ембріональних клітинах і наростає під час розвитку нейронів паралельно із синаптичним розвитком, що свідчить про його можливу роль у тонкій регуляції нейророзвитку [3]. Метилювання напряму залежить від комплексу

взаємопов'язаних між собою біохімічних процесів і забезпечує клітину субстратами потрібними для синтезу нуклеотидів, синтезу метіоніну та S-аденозилметіоніну (SAM) та епігенетичної регуляції [4,5]. Класичний шлях метилювання потребує фолат, фолієву кислоту, які залежать від харчування. Вони заходять у цикл та проходять ланцюг перетворень і кінцевим етапом є забезпечення функцій: реметилювання гомоцистеїну, підтримання синтезу нуклеотидів та геномної стабільності. Коли цикл порушується спостерігаються проблеми з поділом клітин, відновленням та розвитком тканин. Тому в якості альтернативи Sfakianoudis et al. (2024) розглядає також альтернативний шлях метилювання через BHMT. Тобто холін перетворюється у бетаїн, віддає метильну групу гомоцистеїну і в результаті утворюється метіонін та диметилглїцин, а сама реакція каталізується ферментом BHMT. Саме зв'язок цього шляху з метіоніном та SAM і дозволяє його розглядати як альтернативний фолат незалежний механізм [4,5].

У нашому дослідженні спочатку було проаналізовано тканинну специфічність BHMT за допомогою ресурсу Human Protein Atlas (HPA) та показаний у normalized Transcripts Per million (nTPM) [1]. Результати показали, що спостерігається селективна цитоплазматична експресія у гепатоцитах та ниркових каналцях. Локалізований у цитозолі та є прогностичним маркером для нирково-клітинної карциноми та гепатоцелюлярній карциномі печінки. До того ж HPA підтверджує його участь у метаболізмі гомоцистеїну. Також видно, що у мозковій тканині BHMT не демонструє регіональної специфічності і експресується лише у деяких відділах: кора головного мозку (1.7 nTPM) та Гіпокампальна формація (1.0 nTPM), інші значення є нижчими за 1 [1].

Наступним етапом було проведено аналіз метиломних даних асоційованих з геном BHMT у відкритому наборі даних GSE50759 порівнюючи групу Autistic Spectrum Disorder (ASD) та Typically development (TD). Загальний розподіл представлений на першому та другому графіку. Вони демонструють наявність великої кількості диференційованих ділянок між групами, які досліджувалися.

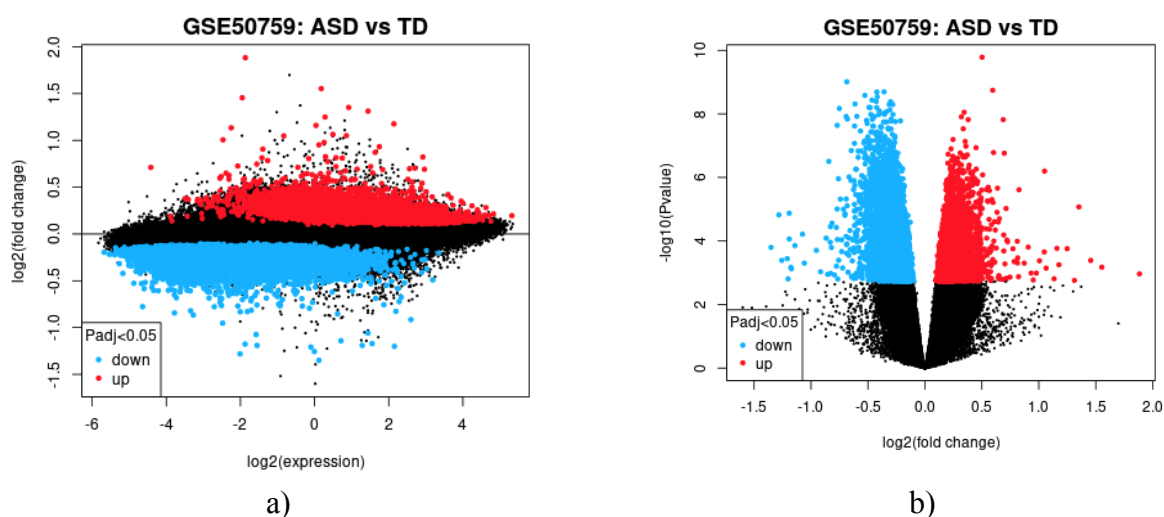


Рис. 1. Mean-difference plot (a) та volcano plot (b) для порівняння груп ASD і контрольної групи дітей з типовим розвитком у наборі GSE50759.

Спостерігається як позитивний так і негативний напрямок змін, що свідчить про загальне існування епігенетичних відмінностей між ASD та TD і це збігається з даними проаналізованої літератури [2]. У межах детального аналізу BHMT спостерігається дві статистично значущі зонди cg10660256, для якої $p = 0.006$, а значення $\logFC = -0.254$. Даний зонд локалізований у ділянці, яка є важливою з точки зору регуляції транскрипції. Другим статистично значущим зондом був cg18058747 з $p = 0.025$, та $\logFC = -0.197$. Для обох спостерігалось від'ємне значення $\logFC$, що вказує на нижчий

рівень сигналу у групі ASD порівняно з контролем [2]. Водночас інші зонди, асоційовані з BHMT, не досягли статистичної значущості або показали менш виражені зміни, що може вказувати на неоднорідний характер метилювання в межах одного гена. Отримані результати не дозволяють прямо оцінити рівень експресії BHMT або ферментативну активність відповідного білка, однак свідчать про наявність відмінностей метилювання окремих CpG-ділянок, асоційованих із цим геном, у групі ASD. Це підтверджує необхідність подальших досліджень саме розгляду ефективності BHMT у межах PAC, оскільки більшість робіт зосереджено на його узагальненій метаболічній ролі [2].

Висновки. Одно-вуглецевий метаболізм є важливою основою підтримання процесів метилювання та епігенетичної регуляції. BHMT-залежний шлях є альтернативним фолат-незалежним механізмом реметилювання гомоцистеїну, який пов'язаний з утворенням метіоніну та S-аденозилметіоніну. Аналіз Human Protein Atlas показав, що BHMT має виражену тканинну специфічність і переважно експресується в печінці та нирках. У наборі GSE50759 було виявлено статистично значущі CpG-зонди, асоційовані з BHMT, для частини яких спостерігався нижчий рівень сигналу в групі ASD порівняно з контрольною групою. Отримані дані свідчать про наявність епігенетичних відмінностей у межах гена BHMT та підтверджують доцільність його подальшого вивчення в контексті молекулярних механізмів, пов'язаних із PAC.

Список використаних джерел

1. *BHMT protein expression summary* - *The Human Protein Atlas*. (n.d.). <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000145692-BHMT>
2. Geo. (n.d.). *GEO2R* - *GEO* - *NCBI*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2r/?acc=GSE50759>
3. Gholamalizadeh, H., Amiri-Shahri, M., Rasouli, F., Ansari, A., Baradaran Rahimi, V., & Reza Askari, V. (2024). DNA Methylation in Autism Spectrum Disorders: Biomarker or Pharmacological Target?. *Brain sciences*, 14(8), 737. <https://doi.org/10.3390/brainsci14>
4. McCaddon, A., & Miller, J. W. (2023). Homocysteine-a retrospective and prospective appraisal. *Frontiers in nutrition*, 10, 1179807. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1179807>
5. Sfakianoudis, K., Zikopoulos, A., Grigoriadis, S., Seretis, N., Maziotis, E., Anifandis, G., Xystra, P., Kostoulas, C., Giougli, U., Pantos, K., Simopoulou, M., & Georgiou, I. (2024). The Role of One-Carbon Metabolism and Methyl Donors in Medically Assisted Reproduction: A Narrative Review of the Literature. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(9), 4977. <https://doi.org/10.3390/ijms25094977>

Корольов С.В., Кузнецова Т.Ю.

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА БІОМАРКЕРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВАЖКИХ НАФТ ПОЛТАВСЬКОГО РЕГІОНУ

Полтавський національний педагогічний університет імені В. Г. Короленка
e-mail: kuznetsova13tat@gmail.com

Найважливішим показником якості нафти є її фракційний склад, який встановлюють шляхом перегону нафти при поступовому підвищенні температури. Фракційний склад нафти допомагає оцінити кількість продуктів, які можна з неї отримати [1, 2].

Якість нафти як товарної продукції залежить від вмісту води, хлористих солей, механічних домішок, величини тиску насиченої пари при температурі здавання споживачеві тощо. Тому визначення цих фізико-хімічних параметрів має важливе практичне значення [3].

Висока в'язкість нафти деяких родовищ призводить до ускладнень в роботі видобувних свердловин. В першу чергу це погіршення роботи підземного обладнання.