

DOI 10.29254/2077-4214-2023-1-168-36-43

UDC 612.014.46:546,48:577.21(048.8)

**Ostrovskaya S. S., Abramov S. V., Dychko E. N., Vyselko A. D.,
Konovalova O. S., Danilchenko A. K.****EPIGENETIC EFFECTS OF HEAVY METALS OF THE ENVIRONMENTAL
BY THE EXAMPLE OF CADMIUM****Dnipro Medical Institute of Traditional and Non-Traditional Medicine (Dnipro, Ukraine)****s.ostr2018@gmail.com**

A review of current research shows the role of noncoding micro-RNAs (miRNAs) of the epigenome in biological processes such as early cell growth, proliferation, differentiation, development, ageing, and apoptosis under environmental factors. Changes in miRNA expression levels depend on the cells' exposure to the toxicant. For example, the expression of miRNA-146a decreases after exposure to Cd but increases after exposure to aluminium. Some of the main epigenetic mechanisms involved in Cd-induced stress responses are described. Current data on epigenetic modifications' role in Cd tolerance development are summarized. They can be used in plant breeding and molecular research to improve resistance to Cd-induced stress. A key direction in this field of epigenetics is understanding the functional significance of changes that occur during embryogenesis to form normal developmental trajectories in adult phenotypes. The facts of how environmental signals trigger the remodelling of embryonic epigenetic configurations, and phenotype changes that can be inherited over several generations are demonstrated. The effect of Cd on miRNA expression in placental samples was evaluated to better characterise intrauterine disorders. In humans, environmental factors, including heavy metals, organic pollutants, and drugs, adversely affect the function of miRNAs in the placenta. Specific miRNAs against the background of oxidative stress are identified as potential biomarkers in human malignant tumours, expanding their potential as therapeutic targets.

Key words: epigenetic modifications, noncoding miRNAs, gene expression, cadmium, epigenetic mechanisms as preventive, diagnostic and therapeutic markers.

Connection of the publication with planned research works.

This work is a fragment of the scientific topic of the Department of Medical Biology: "Development and morphofunctional state of organs and tissues of experimental animals and humans in normal ontogenesis under the influence of external factors", state registration number 0111U009598.

Introduction.

Exposure to environmental toxicants, especially heavy metals (HMs) such as cadmium (Cd), is of global concern due to their widespread distribution. The concentration of heavy metals (HM) in soil, air and water increases and exceeds natural levels due to metal mining and production, agricultural and other anthropogenic activities. They pollute groundwater and soil and can actively enter plants, entering food chains through crops [1, 2]. Data on the exact mechanisms of action of environmental HM are of primary importance in health risk assessments, and the results of clinical and epidemiological studies on humans are used to determine the relationship between their effects and the occurrence of diseases [3, 4].

The effect of environmental HM on the epigenome has attracted considerable interest in the last few decades [5]. Epigenetics studies changes in the chemical composition of nucleotides or associated histone proteins rather than changes in the genetic code or the DNA sequence itself. Mechanisms of epigenetics include DNA methylation and demethylation, histone modifications, and non-coding RNAs such as miRNAs. Under environmental factors, violating gene expression patterns regulated by epigenetics can lead to developing autoimmune processes, cancer and other diseases [6]. Given the critical role of epigenetics in regulating gene and protein expression, including epigenetic changes (EC)

induced by environmental HM in the health risk assessment process is currently fundamental [7].

The aim of the study.

Analysis of current scientific data regarding the interaction of environmental factors, using the example of the heavy toxic metal Cd, with the epigenome, which includes non-coding microRNAs (miRNAs) that influence gene activity, can modulate their expression, and this, in turn, leads to a violation of protein synthesis in cells and the development of many pathological changes.

Main part.

Compared to the many studies in the field of genetics, research in the field of epigenetics has appeared relatively recently. Unlike genetic changes, which are difficult to reverse, pharmaceutical drugs can reverse epigenetic aberrations. Therefore, epigenetics tools are used as preventive, diagnostic and therapeutic markers. With the development of drugs that affect specific epigenetic mechanisms and are involved in regulating gene expression, epigenetic tools are an effective approach applied in the clinic to treat diseases [8].

There is more and more evidence environmental HM can manifest their toxicity through miRNAs, causing aberrant changes in their expression, which are directly related to various pathophysiological conditions and signalling pathways [9]. In this regard, the review focuses mainly on the role of non-coding miRNAs in these processes. Since the first discovery about 20 years ago, thousands of miRNAs have been discovered in various biological species. MiRNAs are endogenous RNAs of approximately 23 nucleotides in length that play an essential role in gene regulation in plants, animals, and humans by pairing with target matrix RNA (mRNA) genes to control their posttranscriptional expression. Detection of miRNAs, identification of their target genes in mRNA, and conclusions about the functions of miRNAs

are essential strategies for understanding their role in normal biological processes and disease development [10].

The field of toxicoepigenomics, which studies the relationship between epigenetic changes (ECs) and disease status in response to exposure to HM, is currently at the forefront of the science of environmental hygiene [5]. EC data are successfully used as biomarkers of environmental factors' effects, including disease predictors. EC can be hereditary, i.e. cause inherited phenotypic changes without changing the DNA sequence, for example, those obtained in response to exposure to toxicants on the mother during pregnancy [11].

EC studies in plants are aimed at identifying miRNAs that are widely involved in plant development and morphogenesis by controlling splicing, translational expression or DNA methylation in mRNA targets, as well as defining the profiles of miRNA expression patterns and their role in responses to biotic and abiotic factors, caused by the environment [12].

The miRNA-393/target module was identified, which is a conserved miRNA family present in many plants which mainly targets genes encoding auxin receptors. Auxin, primarily indole-3-acetic acid (IAA), is a versatile signalling molecule that regulates many aspects of plant growth, development, and stress response. In this, miRNAs are the central regulators of auxin response pathways, influencing their perception by plants. The combination of miRNAs and autoregulation of auxin signalling pathways, as well as interactions with other hormones, create a regulatory network that controls signal transduction to maintain homeostasis. This module is informative for genetic manipulation of optimal conditions for the growth and development of crops and is also used to increase yields using molecular selection [13].

Altered expression of miRNAs involved in the growth and development of several plants exposed to abiotic stress conditions such as drought, salinity, temperature extremes, nutrient deprivation and exposure to HM has been reported. These miRNAs are key targets for genetic manipulation aimed at creating resistance to these factors [14]. The regulation of miRNA expression stimulates the biosynthesis of therapeutically significant compounds, such as the production of vincristine and vinblastine (antitumor drugs obtained from pink periwinkle (*Catarranthus roseus*)) [15]. The fact that plant food miRNAs can survive digestion and subsequently affect gene expression in various organs of the consumer's body is a cause for concern [16].

In plants, miRNAs play a vital regulatory role in biotic and abiotic stresses, including stress caused by Cd [17]. To understand the mechanism of Cd-induced stress, genetic mechanisms that are important for plant stress tolerance have been identified. In this regard, ECs have great potential. Some of the main epigenetic mechanisms involved in Cd-induced stress responses are described. It includes chromatin remodelling, DNA methylation, histone acetylation, and miRNA dysregulation. Current data on their role in Cd tolerance development and can be used in plant breeding, and molecular research to improve resistance to Cd-induced stress are summarized [18].

For the general population, the main route of Cd intake is food. Rice (*Oryza sativa*) grains contaminated with Cd pose a severe health risk to more than half of

the world's population, for whom rice is the staple food. The role of miRNA-166 in modulating Cd tolerance and its accumulation in rice was analyzed. The expression levels of miRNA-166 in root and leaf tissues were significantly higher at the reproductive stage than at the seedling stage. After exposure to Cd, the expression of miRNA-166 in the roots of rice seedlings decreased. Overexpression of miRNA-166 increased Cd tolerance, associated with a reduction in Cd-induced oxidative stress (OS). Moreover, overexpression of miRNA-166 reduced Cd translocation from roots to shoots and its accumulation in grains. It has been shown that miRNA-166 targets the genes that encode the synthesis of proteins of the HD-Zip family in plants. In rice, the activity of the OsHB4 gene, which encodes the synthesis of proteins of this family, increased after exposure to Cd but was suppressed by overexpression of miRNA-166. Activation of OsHB4 increased sensitivity to Cd and its accumulation in leaves and grains. In contrast, inhibition of OsHB4 function by siRNA-166 enhanced Cd tolerance. These results indicate a critical role of miRNA-166 in Cd accumulation and tolerance by regulating the function of OsHB4, a target gene for miRNA-166 and a target gene for Cd [19]. In another rice research, the study of altered expression of miRNAs after exposure to Cd revealed 19 new miRNAs associated with the activation of the synthesis of 11 unknown proteins. After exposure to Cd, activation of miRNA-319 and miRNA-393 was observed, while the expression of miRNA-398 was suppressed. The activity of miRNA in plant homeostasis depends on the localization of the influencing factor inside the plant. In roots, exposure to Cd leads to inhibition of miRNA-390 expression. Many miRNAs are involved in processes that promote growth, minimize OS, and protect plants from toxicants [20].

Data on the ability of sunflower (*Helianthus annuus* L), Indian mustard (*Brassica juncea*) and eucalyptus *camaldulensis* (*Eucalyptus camaldulensis*) to remove Cd from contaminated soil and water due to epigenetic factors are given [21]. The identification of miRNAs and corresponding mRNA target genes, induced in response to Cd stress in rapeseed (*Brassica napus*), was carried out. In this plant's example, miRNA's participation in the regulation of transcription factors, protection against biotic stress, and ion cell metabolism in response to Cd exposure has been demonstrated [22]. After exposure to this heavy metal, miRNA-268 reduces plant growth activity. An increase in their expression level is associated with an increased content of hydrogen peroxide and malondialdehyde, which are indicators of increased OS [18]. Improvements in research technologies in epigenomics allow the identification of additional miRNAs in plants that may be involved in effective regulatory responses after exposure to HM.

ECs caused by Cd in aquatic organisms were studied. Its exposure leads to an inverse correlation between miRNA-122 expression and metallothionein levels in tilapia (a fish). Its elevated level is useful for alleviating Cd-induced cellular stress. A similar study on *Daphnia pulex* (the first crustacean whose genome was deciphered) demonstrated a positive correlation between miRNA-210 and hypoxia after its exposure. It is assumed that Cd and hypoxia increase the generation of reactive oxygen species (ROS) by enhancing the activity of ERK,

Akt, and hypoxia-inducible factor 1 α (HIF1 α) genes, followed by increased expression of miRNA-210 [23].

The role of epigenetic modifications in embryogenesis is determined by the ability of epigenetic factors to modulate the expression of embryonic development genes in response to environmental signals. Epigenetic mechanisms (DNA methylation, histone modification, and miRNA expression) have a unique impact on vertebrate development; in this aspect, zebrafish (*Danio rerio*) are widely used as a vertebrate model organism in studies of the developmental process due to their high fecundity and rapid organogenesis [24]. The zebrafish model allows us to understand the interaction between EC dynamics and various biological effects. A key focus in this field of epigenetics is understanding the functional significance of changes occurring during embryogenesis for the formation of typical developmental trajectories and adult phenotypes. The facts of how environmental signals trigger the remodelling of embryonic epigenetic configurations and phenotype changes, which can be inherited over several generations, have been demonstrated [25, 26]. The advantage of zebrafish for studying the transgenerational effect of xenobiotics on key epigenetic processes, including miRNA expression, is emphasized [27]. A comparative approach between zebrafish and mammalian models showed that changes in gene expression profiles are strictly associated with EC [28].

Traditional animal models for biological research, such as mice, reveal specific miRNA expression patterns that may be potential early biomarkers of the harmful effects of environmental toxicants, including carcinogens, and miRNA-134, miRNA-132, and miRNA-124-1 are biomarkers for rapid screening of potential chemical carcinogens [10].

It was compared the effect of HM and changes in the expression of miRNA in the placenta of newborns, which is known to be the primary regulator of the intrauterine medium and damage to which can lead to adverse consequences for the health of the offspring. The effect of Cd on miRNA expression in placental samples was evaluated to characterise intrauterine abnormalities better. In humans, environmental factors, including HM, organic pollutants, and drugs, adversely affect

the function of miRNAs in the placenta. Identification of a panel of expressed miRNAs revealed 112 miRNAs consistently expressed in more than 70% of placental samples in response to Cd exposure. Placental miRNA profiles signalled the intrauterine influence of environmental factors [29].

There is a significant relationship between the change in miRNA expression profiles induced by HM and the development of diseases. However, in humans, the interpretation of miRNA response data to Cd is complicated because this metal can exist in the body for years, within 7-16 years or even 45 years, while minor exposure to Cd leads to its bioaccumulation in human tissues. To the extent tissues concentrate Cd, toxic reactions increase [9].

ECs play a critical role in several stages of biological processes, such as early cell growth, proliferation, differentiation, development, senescence, and apoptosis. Changes in miRNA expression levels depend on the cells' exposure to the toxicant. For example, the expression of miRNA-146a decreases after exposure to Cd but increases after exposure to aluminium. There are specific variations of miRNA response throughout the spectrum of HM [30].

Thus, the given review shows that miRNAs, as an epigenetic mechanism, have great potential in regulating vital processes in the development and growth of plants, animals, and humans. The central and absolute dogma of genetics, which is that information in cells flows in only one direction, from DNA to RNA and then to proteins, is now essentially debunked by the role of the environment in modulating gene expression.

Conclusions.

The presented research results indicate that miRNAs, as one of the epigenetic mechanisms, have great potential in regulating the vital development and growth processes of plants, animals, and humans.

Prospects for further research.

The Discovery of new miRNAs, identification of their target genes in mRNA, and conclusions about the functions of miRNAs are essential strategies for understanding their role in normal biological processes and disease development.

DOI 10.29254/2077-4214-2023-1-168-36-43

УДК 612.014.46:546,48:577.21(048.8)

Островська С. С., Абрамов С. В., Дичко Є. Н., Виселко А. Д.,
Коновалова О. С., Данільченко А. К.

ЕПІГЕНЕТИЧНІ ЕФЕКТИ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА НА ПРИКЛАДІ КАДМІЮ

Дніпровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини (м. Дніпро, Україна)

s.ostr2018@gmail.com

Воглядісучаснихдослідженьпоказанарольнекодуючихмікро-РНК(міРНК)епігеномуубіологічнихпроцесах, таких як раннє зростання клітин, проліферація, диференціювання, розвиток, старіння та апоптоз при дії факторів довкілля. Зміни рівнів експресії міРНК залежить від токсиканту, якому піддаються клітини. Наприклад, експресія міРНК-146а знижується після дії Cd, але збільшується після дії алюмінію. Описано деякі з основних епігенетичних механізмів, що беруть участь у стресових реакціях, викликаних Cd. Підсумовані сучасні дані про роль епігенетичних модифікацій, яку вони відіграють у розвитку толерантності до Cd і можуть бути використані в селекції рослин та молекулярних дослідженнях для покращення стійкості до Cd-індукованого стресу. Ключовим напрямом у цій галузі епігенетики є розуміння функціональної значущості змін, що виникають під час ембріогенезу для формування нормальних траєкторій розвитку

у дорослих фенотипів. Продемонстровано факти того, як сигнали довкілля запускають ремоделювання ембріональних епігенетичних конфігурацій та зміни фенотипу, які можуть успадковуватися протягом кількох поколінь.. Щоб краще охарактеризувати внутрішньоутробні порушення, оцінювали вплив Cd на експресію міРНК у зразках плаценти. У людини фактори навколишнього середовища, включаючи важкі метали, органічні забруднювачі та ліки, негативно впливають на функцію міРНК у плаценті. Специфічні міРНК на тлі окисного стресу ідентифікуються як потенційні біомаркери при злоякісних пухлинах людини, що розширює можливість їх застосування як терапевтичні мішені.

Ключові слова: епігенетичні модифікації, некодуючі міРНК, експресія генів, кадмій, епігенетичні механізми як профілактичні, діагностичні та терапевтичні маркери.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Дана робота є фрагментом НДР кафедри медичної біології: «Розвиток і морфофункціональний стан органів і тканин експериментальних тварин і людей в нормі, в онтогенезі під впливом зовнішніх факторів», № державної реєстрації 0111U009598.

Вступ.

Вплив токсикантів навколишнього середовища (НС), особливо важких металів (ВМ), таких як кадмій (Cd), викликає глобальне занепокоєння через їх широке поширення. Концентрація важких металів (ВМ) у ґрунті, повітрі та воді збільшується та перевищує природні рівні внаслідок видобутку та виробництва металів, сільськогосподарської та іншої антропогенної діяльності. Вони забруднюють ґрунтові води та ґрунт, можуть активно надходити в рослини, потрапляючи в харчові ланцюги через сільськогосподарські культури [1, 2]. Дані про точні механізми впливу ВМ НС мають першорядне значення в оцінках ризику для здоров'я, а результати клінічних та епідеміологічних досліджень на людях використовуються для визначення зв'язку між їх ефектами та виникненням захворювань [3, 4].

Значний інтерес останні кілька десятиліть викликає вплив ВМ НС на епігеном [5]. Епігенетика вивчає зміни хімічного складу нуклеотидів або пов'язаних з ними гістонових білків, а не зміни генетичного коду чи самої послідовності ДНК. Механізми епігенетики включають метилювання і деметилювання ДНК, модифікації гістонів і некодуючих РНК, таких як міРНК. Порушення патернів експресії генів, регульованих епігенетикою, під впливом факторів НС, може призвести до розвитку аутоімунних процесів, раку та інших захворювань [6]. Враховуючи важливу роль епігенетики у регуляції експресії генів та білків, включення епігенетичних змін (ЕЗ), індукованих ВМ НС, у процес оцінки ризику для здоров'я в даний час є фундаментальним [7].

Мета дослідження.

Аналіз сучасних наукових даних стосовно взаємодії факторів навколишнього середовища, наприкладі важкого токсичного металу Cd, з епігеномом, до якого належать некодуючих мікроРНК (міРНК), які впливають на активність генів, мають здатність модулювати їх експресію, а це, у свою чергу, тягне за собою порушення синтезу білка в клітинах та розвиток багатьох патологічних змін.

Основна частина.

Порівняно з численними дослідженнями в галузі генетики, дослідження в області епігенетики з'явилися відносно недавно. На відміну від генетичних змін, які важко повернути назад, епігенетичні аберації можуть бути оборотні завдяки фармацев-

тичним препаратам. Інструменти епігенетики використовуються як профілактичні, діагностичні та терапевтичні маркери. З розробкою ліків, що впливають на конкретні епігенетичні механізми та беруть участь у регуляції експресії генів, використання епігенетичних інструментів є ефективним підходом, який застосовується в клініці для лікування захворювань [8].

Дедалі більше доказів того, що ВМ НС можуть виявляти свою токсичність через міРНК, викликаючи аберації зміни їхньої експресії, які безпосередньо пов'язані з різними патофізіологічними станами та сигнальними шляхами [9]. У зв'язку з цим, у огляді зосереджено увагу, в основному, на ролі у цих процесах некодуючих міРНК. З моменту першого відкриття, близько 20 років тому, виявлено тисячі міРНК у різних біологічних видів. МіРНК є ендogenous РНК довжиною приблизно 23 нуклеотиди, які відіграють важливу роль у регуляції генів у рослин, тварин і людини, утворюючи пари з генами цільових матричних РНК (мРНК) для керування їх посттранскрипційною експресією. Виявлення міРНК, ідентифікація їх генів-мішеней в мРНК та висновки про функції міРНК є важливою стратегією для розуміння їхньої ролі в нормальних біологічних процесах та розвитку хвороб [10].

Область токсикоепігеноміки, що вивчає взаємозв'язок між епігенетичними змінами (ЕЗ) та статусом захворювання у відповідь на вплив ВМ, в даний час знаходиться на передньому краї науки про гігієну НС [5]. Дані ЕЗ з успіхом використовуються як біомаркери результатів впливу факторів НС, у тому числі як предиктори захворювань. ЕЗ може бути спадковими, тобто, викликати успадковані фенотипічні зміни без зміни послідовності ДНК, наприклад, отриманими у відповідь впливу токсикантів на матір під час вагітності [11].

Дослідження ЕЗ у рослин спрямовані на ідентифікацію міРНК, які широко залучені до розвитку та морфогенезу рослин за допомогою управління розщепленням, трансляційною експресією або метилюванням ДНК у мРНК-мішенях, а також на визначення профілів патернів експресії міРНК та їх ролі в реакціях на біотичні та абіотичні фактори, викликані НС [12].

Визначено модуль міРНК-393/target, який являє собою консервативне сімейство міРНК, що є в багатьох рослинах і яке в основному націлене на гени, що кодують ауксинові рецептори. Ауксин, насамперед індол-3-оцтова кислота (ІОК), є універсальною сигнальною молекулою, яка регулює багато аспектів росту, розвитку та реакції рослин на стрес. У цьому міРНК є головними регуляторами шляхів відповіді ауксину, впливаючи на його сприйняття рослинами. Комбінація міРНК та ауторегуляція сигнальних шляхів ауксину, а також взаємодія з іншими гормона-

ми створюють регуляторну мережу, яка контролює передачу сигналу для підтримки гомеостазу. Цей модуль є інформативним для генетичних маніпуляцій з оптимальними умовами зростання та розвитку сільськогосподарських культур, а також використовується для підвищення врожайності за допомогою молекулярної селекції [13].

Повідомляється про змінену експресію міРНК, що беруть участь у зростанні та розвитку ряду рослин, що зазнали абіотичних стресових умов, таких як посуха, засолення, екстремальні температури, позбавлення поживних речовин та вплив ВМ. Ці міРНК є ключовими мішенями для генетичних маніпуляцій, спрямованих на створення стійкості цим факторам [14]. За допомогою регуляції експресії міРНК стимулюється біосинтез терапевтично значущих сполук, таких як виробництво вінкрістину і вінбластину (протиухлинних препаратів одержуваних з барвінку рожевого (*Cataranthus roseus*)) [15]. Занепокоєння викликає той факт, що міРНК рослинної їжі здатні виживати при перетравленні та згодом можуть впливати на експресію генів у різних органах тіла споживача [16].

У рослинах міРНК грають життєво важливу регуляторну роль на біотичні і абіотичні стреси, включаючи стрес, викликаний Cd [17]. Щоб зрозуміти механізм Cd-індукованого стресу, було виявлено генетичні механізми, які є важливими для забезпечення стійкості рослин до стресу. У цьому відношенні ЕЗ мають великий потенціал. Описано деякі з основних епігенетичних механізмів, що беруть участь у стресових реакціях, викликаних Cd. Це стосується ремоделювання хроматину, метилювання ДНК, ацетилювання гістонів та дисрегуляції міРНК. Підсумовані сучасні дані про роль, яку вони відіграють у розвитку толерантності до Cd і можуть бути використані в селекції рослин та молекулярних дослідженнях для покращення стійкості до Cd-індукованого стресу [18].

Для населення загалом основним шляхом надходження Cd є продукти харчування. Зерна рису (*Oryza sativa*), забруднені Cd, становлять серйозну небезпеку здоров'ю більше половини населення світу, для котрого рис є основним продуктом харчування. Проаналізовано роль міРНК-166 у модуляції толерантності до Cd та її накопичення у рису. Рівні експресії міРНК-166 у тканинах кореня та у листі були значно вищими на репродуктивній стадії, ніж на стадії проростків. Після впливу Cd експресія міРНК-166 у коренях проростків рису знижувалася. Надекспресія міРНК-166 збільшувала толерантність до Cd, що було пов'язано із зниженням Cd-індукованого окисного стресу (ОС). Більше того, надекспресія міРНК-166 знижувала як транслокацію Cd від коренів до пагонів, так і його накопичення в зернах. Показано, що міРНК-166 орієнтована на гени, що кодує у рослинах синтез білків сімейства HD-Zip. У рису активність гена OsHB4, який кодує синтез білків цього сімейства, підвищувалася після впливу Cd, але пригнічувалася надекспресією міРНК-166. Активація OsHB4 збільшувала чутливість до Cd та його накопичення у листі та зернах. Навпаки, пригнічення функції OsHB4 за допомогою міРНК-166 підвищувало толерантність Cd. Ці результати вказують на критичну роль міРНК-166 у накопиченні Cd та толерантності до нього за рахунок регуляції функції OsHB4, який є цільовим геном для

міРНК-166 та геном-мішенню для Cd [19]. В іншому дослідженні рису вивчення зміненої експресії міРНК після впливу Cd виявило 19 нових міРНК, пов'язаних з активацією синтезу 11 невідомих білків. Після впливу Cd спостерігалася активація міРНК-319 та міРНК-393, тоді як експресія міРНК-398 пригнічувалася. Активність міРНК у гомеостазі рослин залежить від локалізації чинника впливу всередині рослини. У коріння вплив Cd призводить до пригнічення експресії міРНК-390. Багато міРНК беруть участь у процесах, які сприяють зростанню, мінімізують ОС та захищають рослини від дії токсикантів [20].

Наводяться дані про здатність соняшнику (*Helianthus annuus* L), індійської гірчиці (*Brassica juncea*) та евкалипта камальдуленського (*Eucalyptus camaldulensis*), завдяки епігенетичним факторам, видалити Cd із забрудненого ґрунту та води [21]. Проведено ідентифікацію міРНК та відповідних генів-мішеней у мРНК, які індукуються у відповідь на стрес, викликаний Cd, у ріпаку (*Brassica napus*). На прикладі цієї рослини продемонстровано участь міРНК у регуляції факторів транскрипції, захисті від біотичного стресу, іонному клітинному метаболізму у відповідь на вплив Cd [22]. Після впливу цього важкого металу міРНК-268 залучається до зниження активності росту рослин. Підвищення рівня їх експресії пов'язане зі збільшеним вмістом перекису водню і малонового діальдегіду, які є індикаторами підвищеного ОС [18]. Удосконалення технологій дослідження в епігенетичній дозволяє ідентифікувати додаткові міРНК у рослин, які можуть бути залучені до ефективних регуляторних реакцій після впливу ВМ.

Вивчено ЕЗ, викликані Cd, у водних організмів. Його вплив призводить до зворотної кореляції між експресією міРНК-122 та рівнями металотіонеїну у тилапії (вид риби). Його підвищений рівень корисний для ослаблення клітинного стресу, обумовленого Cd. Аналогічне дослідження на *Daphnia pulex* (перша ракоподібна тварина, чий геном був розшифрований) продемонструвало позитивну кореляцію між міРНК-210 та гіпоксією після його впливу. Передбачається, що Cd та гіпоксія збільшують утворення активних форм кисню (АФК), посилюючи активність генів ERK, Akt та фактора, що індукується гіпоксією 1 α (HIF1 α), з подальшим посиленням експресії міРНК-210 [23].

Роль епігенетичних модифікацій в ембріогенезі обумовлена здатністю епігенетичних факторів модулювати експресію генів ембріонального розвитку у відповідь на сигнали НС. Епігенетичні механізми (метилювання ДНК, модифікація гістонів та експресія міРНК) мають унікальний вплив на розвиток хребетних, у цьому аспекті широко використовуються риби даніо (*Danio rerio*) як модельний організм хребетних у дослідженнях процесу розвитку через їх високу плідність та швидкий органогенез [24]. Модель рибок даніо дозволяє зрозуміти взаємодію між динамікою ЕЗ та різноманітними біологічними ефектами. Ключовим напрямом у цій галузі епігенетики є розуміння функціональної значущості змін, що виникають під час ембріогенезу для формування нормальних траєкторій розвитку та дорослих фенотипів. Продемонстровано факти того, як сигнали НС запускають ремоделювання ембріональних епігенетичних конфігурацій та зміни фенотипу, які можуть успадковуватися протягом кількох поколінь [25, 26].

Наголошується на перевазі рибок даніо для вивчення трансгенераційного ефекту ксенобіотиків на ключові епігенетичні процеси, включаючи експресію міРНК [27]. Порівняльний підхід між моделями рибок даніо та ссавцями показав, що зміна профілів експресії генів суворо пов'язана з ЕЗ [28].

На традиційних тваринних моделях для біологічних досліджень, таких, як миші, виявляються специфічні патерни експресії міРНК, які можуть бути потенційними ранніми біомаркерами шкідливого впливу токсикантів НС, у тому числі канцерогенів, і міРНК-134, міРНК-132 і міРНК-124-1 є біомаркерами для швидкого скринінгу потенційних хімічних канцерогенів [10].

Зіставляли вплив ВМ та зміни експресії міРНК у плаценті новонароджених, яка, як відомо, є основним регулятором внутрішньоутробного середовища та пошкодження якого може призвести до несприятливих наслідків для здоров'я потомства. Щоб краще охарактеризувати внутрішньоутробні порушення, оцінювали вплив Cd на експресію міРНК у зразках плаценти. У людини фактори НС, включаючи ВМ, органічні забруднювачі та ліки, негативно впливають на функцію міРНК у плаценті. Ідентифікація панелі експресованих міРНК, виявила 112 міРНК, що постійно експресуються більш ніж у 70% зразків плаценти у відповідь на вплив Cd. Профілі плацентарної міРНК сигналізували про внутрішньоутробний вплив факторів НС [29].

Існує значний зв'язок між зміною профілів експресії міРНК, індукованих ВМ, та розвитком захворювань. Однак у людини інтерпретація даних відповіді міРНК на вплив Cd ускладнюється тим фактом,

що цей метал здатний існувати в організмі роками, в межах 7-16 років або навіть 45 років, при цьому незначний вплив Cd призводить до його біоаккумуляції в тканинах людини. У міру того, як тканини концентрують Cd, токсичні реакції посилюються [9].

ЕЗ грають вирішальну роль на декількох стадіях біологічних процесів, таких як раннє зростання клітин, проліферація, диференціювання, розвиток, старіння та апоптоз. Зміни рівнів експресії міРНК залежить від токсиканту, якому піддаються клітини. Наприклад, експресія міРНК-146а знижується після дії Cd, але збільшується після дії алюмінію. По всьому спектру ВМ існують специфічні варіації відповіді міРНК [30].

Таким чином, наведений огляд свідчить про те, що міРНК, як епігенетичний механізм, мають великий потенціал у регуляції життєво важливих процесів у розвитку та рості рослин, тварин та людини. Центральна та абсолютна догма генетики, яка полягає в тому, що інформація в клітинах тече тільки в одному напрямку, від ДНК до РНК, а потім до білків, в даний час по суті розвінчена через роль НС у модуляції експресії генів.

Висновки.

Наведені результати досліджень свідчать про те, що міРНК, як один з епігенетичних механізмів, мають великий потенціал у регуляції життєво важливих процесів розвитку та росту рослин, тварин та людей.

Перспективи подальших досліджень.

Виявлення нових міРНК, ідентифікація їх генів-мішеней в мРНК та висновки про функції міРНК є важливою стратегією для розуміння їхньої ролі в нормальних біологічних процесах та розвитку хвороб.

References / Література

- Toth G, Hermann T, Da Silva M.R, Montanarella L. Heavy metals in agricultural soils of the European Union with implications for food safety. *Environment International*. 2016;88:299-309.
- Liu Q, Li X, He L. Health risk assessment of heavy metals in soils and food crops from a coexist area of heavily industrialized and intensively cropping in the Chengdu Plain, Sichuan, China. *Frontiers in Chemistry*. 2022;10:988587.
- Fu Z, Xi S. The effects of heavy metals on human metabolism. *Toxicology Mechanisms and Methods*. 2020;30(3):167-176.
- Renu K, Chakraborty R, Myakala H, Koti R, Famurewa A.C, Madhyastha H, et al. Molecular mechanism of heavy metals (Lead, Chromium, Arsenic, Mercury, Nickel and Cadmium – induced hepatotoxicity – A review. *Chemosphere*. 2021;271:129735.
- Ray PD, Yosim A, Fry RC. Incorporating epigenetic data into the risk assessment process for the toxic metals arsenic, cadmium, chromium, lead, and mercury: Strategies and challenges. *Frontiers in Genetics*. 2014;5:1-26.
- Jeffries M.A. The Development of Epigenetics in the Study of Disease Pathogenesis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2020;1253:57-94.
- Genchi G, Sinicropi MS, Lauria G, Carocci A, Catalano A. The Effects of Cadmium Toxicity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(11):3782.
- Zhang L, Lu Q, Chang C. Epigenetics in Health and Disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2020;1253:3-1255.
- Wallace DR, Taalab YM, Heinze S, Lovakovic BT, Pizent A, Renieri E, et al. Toxic-metal-induced alteration in miRNA expression profile as a proposed mechanism for disease development. *Cells*. 2020;9:901.
- Li M, Huo X, Davuljigari CB, Xu X. MicroRNAs and their role in environmental chemical carcinogenesis. *Environ Geochem Health*. 2019;41(1):225-247.
- Ho S-M, Johnson A, Tarapore P, Janakiram V, Zhang X, Leung YK. Environmental Epigenetics and Its Implication on Disease Risk and Health Outcomes. *ILAR Journal Oxford Academic*. 2012;53:289-305.
- Jiang J, Zhu H, Li N, Batley J, Wang Y. The miR393-Target Module Regulates Plant Development and Responses to Biotic and Abiotic Stresses. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Aug 22;23(16):9477.
- Luo P, Di D, Wu L, Yang J, Lu Y, Shi W. Int MicroRNAs Are Involved in Regulating Plant Development and Stress Response through Fine-Tuning of TIR1/AFB-Dependent Auxin Signaling. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(1):510.
- Shriram V, Kumar V, Devarumath RM, Khare TS, Wani SH. MicroRNAs As Potential Targets for Abiotic Stress Tolerance in Plants. *Frontiers in Plant Science*. 2016;7:1-18.
- Pani A, Mahapatra RK. Computational identification of microRNAs and their targets in *Catharanthus roseus* expressed sequence tags. *Genomics Data*. 2013;1:2-6.
- Nawaz MA, Mesnage R, Tsatsakis AM, Golokhvast KS, Yang SH, Antoniou MN, et al. Addressing concerns over the fate of DNA derived from genetically modified food in the human body: A review. *Food and Chemical Toxicology*. 2019;124:423-430.
- Ding Y, Wang Y, Jiang Z, Wang F, Jiang Q, Sun J, et al. MicroRNA268 overexpression affects rice seedling growth under cadmium stress. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2017;65:5860-5867.
- Niekerk LA, Carelse MF, Bakare OO, Mavumengwana V, Keyster M, Gokul A. The Relationship between Cadmium Toxicity and the Modulation of Epigenetic Traits in Plants. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(13):7046.
- Ding Y, Gong S, Wang Y, Wang F, Bao H, Sun J, et al. MicroRNA166 Modulates Cadmium Tolerance and Accumulation in Rice. *Plant Physiology*. 2018;177(4):1691-1703.

20. Mendoza-Soto AB, Sánchez F, Hernández G. MicroRNAs as regulators in plant metal toxicity response. *Frontiers in Plant Science*. 2012;3:1-6.
21. Giuseppe G, Sinicropi MS, Graziantonio L, Carocci A, Catalano A. The Effects of Cadmium Toxicity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(11):3782.
22. Jian H, Yang BO, Zhang A, Ma J, Ding Y, Chen Z, et al. Genome-wide identification of microRNAs in response to cadmium stress in oilseed rape (*Brassica napus* L.) using high-throughput sequencing. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19:143.
23. Ramirez T, Brocher J, Stopper H, Hock R. Sodium arsenite modulates histone acetylation, histone deacetylase activity and HMGN protein dynamics in human cells. *Chromosome*. 2008;117:147-157.
24. Balasubramanian S, Raghunath A, Perumal E. Role of epigenetics in zebrafish development. *Gene*. 2019;718:144049.
25. Cavaliere V. Histones, their variants and post-translational modifications in zebrafish development. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020;8:456.
26. Cavaliere V, Kathrein KL. Editorial: Zebrafish Epigenetics. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2022;10:977398.
27. Terrazas-Salgado L, García-Gasca A, Betancourt-Lozano M, Llera-Herrera R, Alvarado-Cruz I, Yáñez-Rivera B. Epigenetic Transgenerational Modifications Induced by Xenobiotic Exposure in Zebrafish. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2022;10:832982.
28. Komada M, Nishimura Y. Epigenetics and Neuroinflammation Associated With Neurodevelopmental Disorders: A Microglial Perspective. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2022;10:852752.
29. Li Q, Kappil MA, Li A, Dassanayake PS, Darrah TH, Friedman AE, et al. Exploring the associations between microRNA expression profiles and environmental pollutants in human placenta from the National Children's Study (NCS). *Epigenetics*. 2015;10:793-802.
30. Hou L, Wang D, Baccarelli A. Environmental chemicals and microRNAs. *Mutation Research, Fundamental and Molecular Mechanisms*. 2011;714:105-112.

ЕПІГЕНЕТИЧНІ ЕФЕКТИ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА НА ПРИКЛАДІ КАДМІЮ

Островська С. С., Абрамов С. В., Дичко Є. Н., Виселко А. Д., Коновалова О. С., Данільченко А. К.

Резюме. В огляді представлені сучасні уявлення про значення епігеномних змін, спричинених токсичними факторами довкілля, таких як кадмій (Cd), на реалізацію фенотипу в процесі експресії генів. Центральна та абсолютна догма генетики, яка полягала в тому, що інформація в клітинах тече тільки в одному напрямку, від ДНК до РНК, а потім до білків, в даний час по суті розвінчана через роль некодуючих РНК та гістонових білків у модуляції експресії генів без змін генетичного коду чи самої послідовності ДНК. Область токсикоепігеноміки, що вивчає взаємозв'язок між епігеномними змінами та статусом захворювання у відповідь на вплив важких металів, в даний час знаходиться на передньому краї науки. Ці дані з успіхом використовуються як біомаркери результатів впливу факторів навколишнього середовища, а також як предиктори захворювань. Епігеномні модифікації можуть бути спадковими, наприклад, при впливі токсикантів на матір під час вагітності. Є все більше доказів того, що кадмій (Cd), може виявляти свою токсичність через некодуючі мікроРНК (міРНК), викликаючи абераційні зміни їхньої експресії, що безпосередньо пов'язані з різними патофізіологічними станами та сигнальними шляхами. Дослідження епігеномних змін у рослин спрямовані на визначення профілів патернів експресії міРНК у реакціях на біотичні та абіотичні стреси, спричинені Cd. Вони мінімізують окисний стрес та можуть бути ключовими мішенями для генетичних маніпуляцій в отриманні позитивних результатів, включаючи стійкість до посухи, екстремальних умов зростання та стійкість до дії токсиканту. В експерименті на тваринах виявлений шкідливий для нормальної клітинної функції профіль експресії та дизрегуляції міРНК, що в кінцевому підсумку призводить до розвитку різних захворювань та до трансформації нормальної клітини у ракову. На мишах виявлено специфічні патерни експресії міРНК, які є потенційними ранніми біомаркерами впливу канцерогенів. На відміну від генетичних змін, які важко повернути назад, епігеномні аберації можуть бути оборотні завдяки фармацевтичним препаратам. Інструменти епігеноміки використовуються як профілактичні, діагностичні та терапевтичні маркери.

Ключові слова: епігеномні модифікації, некодуючі міРНК, експресія генів, кадмій, епігеномні механізми як профілактичні, діагностичні та терапевтичні маркери.

EPIGENETIC EFFECTS OF HEAVY METALS OF THE ENVIRONMENTAL BY THE EXAMPLE OF CADMIUM

Ostrovskaya S. S., Abramov S. V., Dychko E. N., Vyselko A. D., Konovalova O. S., Danilchenko A. K.

Abstract. The review presents modern ideas about the significance of epigenetic changes caused by toxic environmental factors, such as cadmium (Cd), on the realization of the phenotype in the process of gene expression. The central and absolute dogma of genetics, that information in cells flows in only one direction, from DNA to RNA and then to proteins, is now essentially debunked due to the role of non-coding RNAs and histone proteins in modulating gene expression without changing the genetic code or the DNA sequence itself. Sphere of toxic epigenomics, which studies the relationship between epigenetic changes and disease status in response to exposure to heavy metals, is currently at the forefront of science. These data are successfully used as biomarkers of the results of exposure to environmental factors, as well as predictors of diseases. Epigenetic modifications can be hereditary, for example, when the mother is exposed to toxicants during pregnancy. There is increasing evidence that cadmium (Cd) can manifest its toxicity through non-coding microRNAs (miRNAs), causing aberrant changes in their expression, which are directly related to various pathophysiological conditions and signaling pathways. Studies of epigenetic changes in plants are aimed at determining the profiles of miRNA expression patterns in response to biotic and abiotic stresses caused by Cd. They minimize oxidative stress and can be key targets for genetic manipulation to obtain positive results, including resistance to drought, extreme growth conditions, and resistance to toxicants. In an experiment on animals, a profile of expression and dysregulation of miRNAs harmful to normal cellular function was revealed, which ultimately leads to the development of various diseases and the transformation of a normal cell into cancer. In mice, specific patterns of miRNA expression were revealed, which are potential biomarkers of the influence of carcinogens. Unlike genetic changes, which are difficult to reverse, epigenetic aberrations can be reversed by pharmaceutical drugs. Epigenetic tools are used as preventive, diagnostic and therapeutic markers.

The above research results indicate that miRNAs, as one of the epigenetic mechanisms, have great potential in regulating the vital processes of development and growth of plants, animals, and humans.

Key words: epigenetic modifications, miRNA, gene expression, cadmium, epigenetic mechanisms as preventive, diagnostic and therapeutic markers.

ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Ostrovska S. S.: [0000-0002-0373-3491](https://orcid.org/0000-0002-0373-3491)^{ABD}

Abramov S. V.: [0000-0002-7088-1865](https://orcid.org/0000-0002-7088-1865)^F

Dychko E. N.: [0000-0001-6633-4028](https://orcid.org/0000-0001-6633-4028)^E

Vyselko A. D.: [0000-0002-8347-4310](https://orcid.org/0000-0002-8347-4310)^C

Konovalova O. S.: [0000-0001-7816-1320](https://orcid.org/0000-0001-7816-1320)^B

Danilchenko A. K.: [0000-0002-1324-0214](https://orcid.org/0000-0002-1324-0214)^A

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Ostrovskaya Svitlana Serhiivna / Островська Світлана Сергіївна

Dnipro Medical Institute of Traditional and Non-Traditional Medicine / Дніпровський медичний інститут традиційної та нетрадиційної медицини

Ukraine, 49005, Dnipro, 17 Sevastopolska str. / Адреса: Україна, 49005, м. Дніпро, вул. Севастопольська 17

Tel.: +380675915184 / Тел.: +380675915184

E-mail: s.ostr2018@gmail.com

A – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статистичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Received 22.08.2022 / Стаття надійшла 22.08.2022 року
Accepted 01.02.2023 / Стаття прийнята до друку 01.02.2023 року