

УДК:575.174:575.113.1

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МОДИФИКАЦИЙ (ОБЗОР)

Муратходжаева С.А., Арипова Т.У., Рузибакиева М.Р., Григорьянц К.Э.,
Хакимова Г.Б.

Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

XULOSA

Epigenetik modifikatsiyalar DNK va giston oqsillarining qaytariladigan kovalent o'zgarishlari bo'lib, nukleotid ketma-ketligini o'zgartirmasdan genlarning ifodalanishini tartibga soladi. Ushbu sharhda epigenetik tartibga solishning to'rtta asosiy mexanizmi ko'rib chiqiladi: DNK metillanishi, gistonlarning translatsiyadan keyingi modifikatsiyalari, xromatin qayta modellanishi va kodlanmaydigan RNK modifikatsiyalari. Ushbu mexanizmlarni tushunish yosh bilan bog'liq va ko'p omilli kasalliklarni davolashning yangi terapevtik yondashuvlarini ishlab chiqish uchun fundamental ahamiyatga ega. Epigenetik tahrirlash eksperimental biologiya va klinik amaliyotda kuchli vositaga aylanib, genlarning ifodalanishini aniq tartibga solishni ta'minlaydi.

Kalit so'zlar: epigenetika, genlarning ifodalanishi, epigenom, DNK metillanishi, giston modifikatsiyalari, kodlanmaydigan RNK.

ВВЕДЕНИЕ

С момента введения термина «эпигенетика» в 1942 году Конрадом Уолдингтоном прошло достаточно времени для понимания смысла и значения влияния эпигенетических модификаций на экспрессию генов, «которые наследуются митотически и /или мейотически и не влекут за собой изменения последовательности ДНК» [8].

Эпигенетическое программирование играет решающую роль в регуляции генов плюрипотентности, которые инактивируются во время клеточной дифференциации [1]. Эпигенетическое перепрограммирование, критически важное в период гаметогенеза и эмбриогенеза, также лежит в основе патогенеза многих возрастных заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет, остеоартрит, многих метаболических нарушений и огромном числе биологических процессов.

В 1969 году Малер и Гриффит выдвинули предположение о том, что эпигенетические изменения могут модулировать экспрессию генов [10]. Активное изучение метилирования ДНК, как одного из ключевых эпигенетических механизмов, определяющего активность генов началось в 1980-х годах, а далее, в 90-х годах прошлого века начали изучение влияния эпигенетики на развитие различных заболеваний, введя термин «эпигеномика» для обозначения изучения всего набора эпигенетических изменений в клет-

SUMMARY

Epigenetic modifications represent reversible covalent changes in DNA and histone proteins that regulate gene expression without altering the nucleotide sequence. This review examines four main mechanisms of epigenetic regulation: DNA methylation, post-translational histone modifications, chromatin remodeling, and non-coding RNA modifications. Understanding these mechanisms is fundamental for developing new therapeutic approaches to treat age-related and multifactorial diseases. Epigenetic editing is becoming a powerful tool in experimental biology and clinical practice, providing precise regulation of gene expression.

Keywords: epigenetics, gene expression, epigenome, DNA methylation, histone modifications, non-coding RNA.

ке. Продолжением стало активное исследование роли эпигенетики в различных биологических процессах, включая старение, нейробиологию и иммунологию.

Существенный вклад в понимание работы эпигенетических механизмов внесли методы тотального секвенирования геномов, позволившие проводить картирование белков. Известно, что около 90 % всех однонуклеотидных полиморфизмов в геноме человека найдено за пределами белок-кодирующих областей. В 2003 г была запущена программа ENCODE (ENCyclopedia Of DNA Elements), задачей которой являлся поиск и составление исчерпывающего каталога всех функциональных элементов генома человека, контролирующих экспрессию генов (не только генов, но и регуляторных элементов, таких как энхансеры, промоторы и инсуляторы, а также белков, которые с ними связываются). Первые результаты, опубликованные в 2012 г показали, что регуляция экспрессии генов может осуществляться на разных уровнях, а также предоставили новое понимание «концепции» гена, как некоторого участка ДНК, содержащего последовательную информацию, используемую для синтеза белков или других продуктов, выполняющих биологическую функцию, которое сильно пошатнулось [12]. Классическая генетика утверждает, что генотип консервативен, а фенотип организма предопределен уникальным набором генов, что и составляет устойчивость вида [4]. В свою

очередь, эпигенетика объясняет такие биологические явления, как разнообразие видов, множество фенотипов и пластичность развития на основе одного и того же генотипа. Эпигенетическим перепрограммированием объясняется уникальность тканей и органов, влияние внешней среды, скорость метаболических процессов, приводящих к старению при строго детерминированной генетической информации [3].

На сегодняшний день знания механизмов эпигеномики и эпигенетического редактирования становятся мощным инструментом в экспериментах *in vitro* и *in vivo* в регуляции экспрессии генов, обеспечивая почти полный сайленсинг гена [14]. Чтобы разобраться в каких случаях эпигенетические теги могут стать потенциальной терапевтической мишенью, необходимо ясное понимание механизмов регуляции транскрипции и экспрессии генов.

Эпигенетические механизмы

Эпигенетические модификации представляют собой обратимые ковалентные химические изменения клеточной ДНК и гистоновых белков, влияющие на экспрессию генов без изменения нуклеотидной последовательности. Современные методы редактирования генома, такие как система CRISPR/dCas9,

демонстрируют высокую эффективность в метилировании обширных областей за пределами первоначального целевого CpG-сайта [10,11].

На молекулярном уровне эпигенетика включает сложный и динамически обратимый комплекс структурных модификаций нуклеиновых кислот и гистоновых белков, составляющих нуклеосому [9], которая обеспечивают упаковку ДНК в эукариотических клетках и называется хроматином. ДНК почти никогда не существует свободно от гистонов, и именно они обеспечивают ее компактизацию, а также регулируют доступность генетической информации во время процессов транскрипции, репликации и репарации. На долю гистонов приходится основная часть белков хромосом и именно они формируют структуру хроматина.

Классические механизмы эпигенетической регуляции включают четыре основных типа модификаций [4, 15] (рис. 1):

- метилирование ДНК
- посттрансляционные модификации гистонов
- ремоделирование хроматина
- модификации некодирующих РНК (нкРНК)

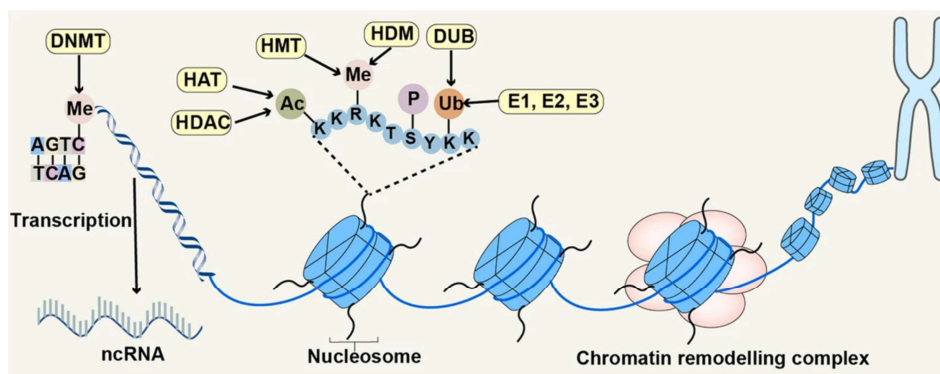


Рис. 1. Схема четырех различных эпигенетических регуляторных механизмов: метилирование ДНК, модификация гистонов, ремоделирование хроматина и некодируемые РНК.

Метилирование ДНК

Метилирование ДНК представляет собой универсальную химическую модификацию, при которой метильные группы (Me) присоединяются к цитози-

новым остаткам в динуклеотидах CpG. Такие CpG-динуклеотиды часто образуют кластеры, называемые CpG-островками, которые преимущественно локализованы в регуляторных участках генов (рис. 2).

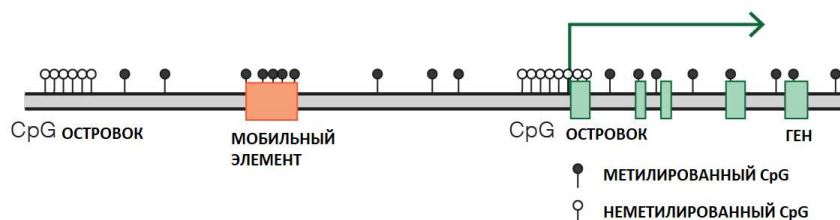


Рис. 2. Схема расположения CpG-островков в регуляторной зоне гена.

Метилирование цитозинов является наиболее распространенной эпигенетической меткой (рис. 3). Как правило, гиперметилирование промоторных областей приводит к снижению экспрессии соответствующих генов, тогда как гипометилирование

способствует активации транскрипции. Наряду с белковыми регуляторами, они определяют, какие гены в конкретной ткани должны «работать», а какие «молчать».

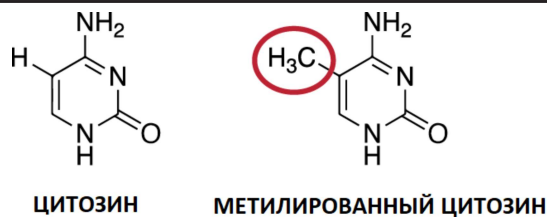


Рис. 3. Химическая формула метилирования цитозина.

Совместно с белковыми регуляторами метилирование ДНК определяет тканеспецифичные паттерны генной экспрессии. У млекопитающих, включая человека, наследование паттернов метилирования при митозе обеспечивается активностью поддерживающей ДНК-метилтрансферазы DNMT1. Различные ферменты метилирования проявляют специфичность к определенным участкам в зависимости от типа клеток и стадии развития, осуществляя моно-, ди- или

триметилирование целевых остатков [1].

Посттрансляционные модификации гистонов

Модификации гистонов, высококонсервативных белков, ответственных за упаковку и структурную организацию ДНК, представляют вторую по распространенности категорию эпигенетических меток.

Нуклеосома включает в себя 8 протеинов по 2 каждого из четырех типов (H2A, H2B, H3, H4) (рис. 4).

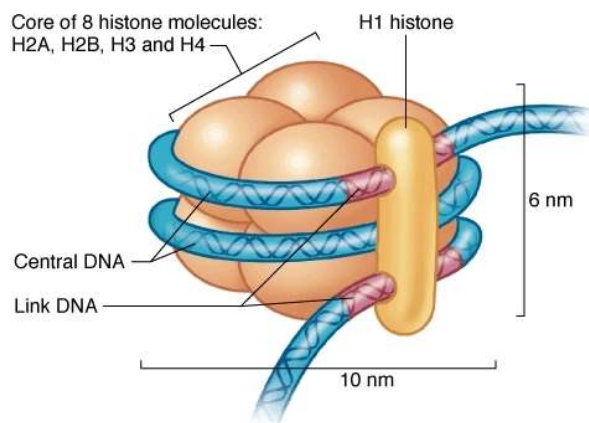


Рис. 4. Схема нуклеосомы и линкерной ДНК.

Гистоны с высоким содержанием положительно заряженных аминокислотных остатков — лизина и аргинина (до 30 % аминокислот молекулы) [10]. Различные типы гистонов имеют различную концентрацию аминокислот: богатый лизином H1 или H5, умеренно богатые лизином H2A и H2B и богатые аргинином H3 и H4. Положительно заряженные остатки в молекулах гистонов локализованы преимущественно в N- и C-концевых участках, которые обычно располагаются над поверхностью хроматиновых фибрилл. Разнообразный набор модификаций N- и C-концевых доменов гистонов на поверхности нуклеосом составляет часть так называемого гистонного кода. «Гистоновый код» является важным эпигенетическим механизмом, который контролирует включение и выключение генов и передачу программы этого контроля от клетки к клетке в процессе их митотического деления [5].

Гистоновые белки подвергаются множественным посттрансляционным модификациям, включая ацетилирование (Ac), метилирование (Me), фосфорилирование (P) и убиквитинирование (Ub) (рис. 5.).

Различные аминокислотные остатки гистонов подвергаются специфичным модификациям:

- Лизин: метилирование, ацетилирование,

убиквитинирование, сумоилирование, рибозилирование

- Аргинин: метилирование
- Серин, треонин, цистеин: фосфорилирование

Комплексы ремоделирования хроматина изменяют степень упаковки хроматина путем перемещения, скольжения, разборки или реструктуризации нуклеосом, что определяет доступность ДНК для транскрипционного аппарата.

Ремоделирование хроматина

Ремоделирование хроматина представляет собой АТФ-зависимый процесс изменения положения нуклеосом и модификации структуры хроматина. Этот механизм обеспечивает динамическую регуляцию доступности ДНК для различных ядерных процессов, включая транскрипцию, репликацию и репарацию и включает в себя активное взаимодействие между факторами транскрипции и хроматином. Структура хроматина модифицируется вследствие нарушения взаимодействия между нуклеосомами, а также в результате привлечения различных белковых факторов к распутанным нуклеосомам. Интересен факт, что процессы обучения и памяти связаны с ремоделированием хроматина [13].

Комплексы ремоделирования хроматина классифицируются на несколько семейств (SWI/SNF, ISWI, CHD, INO80), каждое из которых обладает уникаль-

ными функциональными характеристиками и мишенями [6].

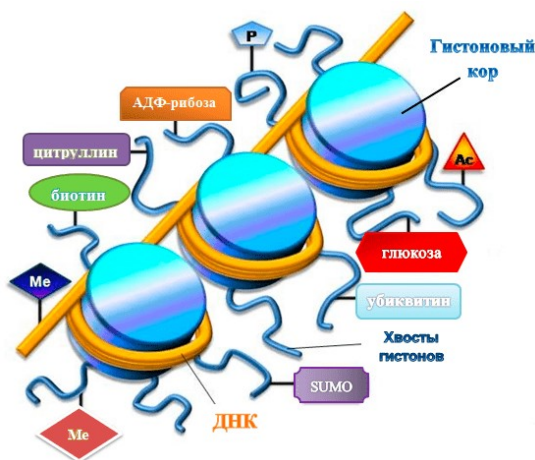


Рис. 5. Гистоновые белки и их «хвосты» подвергаются множественным посттрансляционным модификациям, включая ацетилирование (Ac), метилирование (Me), фосфорилирование (P) и убиквитинирование (Ub) (<https://hepd.npni.nrcki.ru/ioc/ioc/line%203-4-2013/n4.htm>).

Модификации некодирующих РНК

Модификации некодирующих РНК представляют собой сложный и динамичный процесс, играющий ключевую роль в регуляции генной экспрессии и других клеточных процессов. Некодирующие РНК участвуют в различных физиологических и патологических процессах, взаимодействуя с разнообразными молекулярными мишенями.

Модификации нкРНК включают широкий спектр химических изменений: метилирование, псевдоуридилрование, аденилирование и другие модификации нуклеотидных оснований или сахаро-фосфатного остова. Эти модификации могут локализоваться в различных участках РНК-молекулы, включая 5'-концевую кэп-структуру, 3'-концевой поли(А)-хвост и внутренние области [2].

Модификации нкРНК влияют на несколько ключевых параметров:

Стабильность РНК: Определенные модификации могут повышать или снижать стабильность РНК, защищая ее от деградации или, наоборот, повышая чувствительность к нуклеазам.

Структуру РНК: Модификации изменяют трехмерную конформацию РНК, влияя на ее взаимодействие с белками и другими молекулами.

Функциональную активность: Модификации могут изменять способность РНК к молекулярным взаимодействиям, например, с белками процессинга РНК или регуляторами транскрипции.

Основные классы модифицируемых нкРНК включают:

- Транспортные РНК (тРНК) подвергаются многочисленным модификациям, необходимым для правильного функционирования в процессе трансляции

- Рибосомальные РНК (рРНК) влияют на структуру рибосомы и ее способность к белковому синтезу
- МикроРНК (миРНК) являются важными регуляторами генной экспрессии
- Длинные некодирующие РНК (днРНК) представляют разнообразный класс нкРНК, участвующих в регуляции генной экспрессии и организации хроматина

Нарушения в модификациях нкРНК ассоциированы с различными патологическими состояниями, включая онкологические и неврологические заболевания.

Представленные выше концепции «четырёх эпигенетических механизмов» закрепились в начале 2000-х, когда происходила попытка систематизировать накопившиеся данные, но сегодня уже не отражает молекулярной точности. Целесообразнее говорить о двух базовых типах химических изменений – метилировании и ацетилировании – как о первичных, функционально значимых процессах эпигенетической регуляции. Остальные механизмы представляют собой вспомогательные или посреднические процессы, обеспечивающие их точность, стабильность и передачу.»

Таким образом, два базовых механизма - метилирование (чаще всего – ДНК) и ацетилирование (чаще всего – гистонов) можно рассматривать как два фундаментальных класса химических модификаций, задающих транскрипционную активность.

Метилирование:

- ДНК-метилирование по CpG – классическая репрессивная метка.
- Метилирование гистонов (например, H3K9me3, H3K27me3) – также связано с ре-

прессией, но механизмы специфичны.

Ацетилирование:

- В основном гистонов (например, H3K27ac), связано с открытым, активным хроматином.

Из этих химических модификаций следуют все остальные уровни регуляции, включая:

- изменение архитектуры хроматина,
- привлечение транскрипционных комплексов,
- участие РНК.

Эпигенетические методы исследований

Для точного и систематического изучения эпигенетических регуляций разработан обширный арсенал методологических подходов [5]. Современные эпигенетические методы исследования включают:

- Анализ модификаций гистонов (ChIP-seq, CUT&RUN, CUT&Tag)
- Анализ метилирования ДНК (бисульфитное секвенирование, метилом-анализ)
- Анализ доступности хроматина (ATAC-seq, FAIRE-seq, DNase-seq)
- Прямое выявление эпигенетических меток (масс-спектрометрия, иммунологические методы) [12]
- Теоретические модели и биоинформатический анализ

Детальный обзор современных методологических подходов в эпигенетических исследованиях планируется к обсуждению в последующих публикациях данной серии.

Клиническое значение и перспективы

Эпигенетические модификации представляют особый интерес как потенциальные терапевтические мишени благодаря их обратимому характеру. В отличие от генетических мутаций, эпигенетические изменения могут быть скорректированы с помощью специфических ингибиторов или активаторов эпигенетических ферментов.

Современные подходы к эпигенетической терапии включают:

- Ингибиторы ДНК-метилтрансфераз
- Ингибиторы гистондеацетилаз
- Ингибиторы гистонметилтрансфераз
- Системы направленного эпигенетического редактирования

Особое значение имеют эпимутации, которые, подобно классическим факторам риска, могут повышать вероятность развития аутоиммунных заболеваний и хронического воспаления через модуляцию путей иммунного ответа [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпигенетика продолжает оставаться одной из наиболее динамично развивающихся областей молекулярной биологии, а ее роль в понимании фундаментальных процессов жизнедеятельности и патогенеза заболеваний продолжает возрастать.

Ключевые нерешенные вопросы включают установление причинно-следственных связей между эпи-

генетическими перестройками и развитием возрастных заболеваний. Решение этой фундаментальной проблемы открыло бы безграничные перспективы в терапии многофакторных заболеваний, значительно расширив терапевтическое «окно возможностей».

Будущие направления исследований должны сфокусироваться на:

- Разработке высокоспецифичных эпигенетических редакторов
- Изучении тканеспецифичных эпигенетических паттернов
- Создании персонализированных эпигенетических терапий
- Исследовании роли эпигенетики в процессах старения и долголетия

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ATAC-seq - Assay for Transposase-Accessible Chromatin using sequencing

ChIP-seq - Chromatin Immunoprecipitation sequencing

CRISPR - Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats

CUT&RUN - Cleavage Under Targets and Release Using Nuclease

DNase-seq - DNase I hypersensitive sites sequencing

DNMT1 - ДНК-метилтрансфераза 1

ENCODE - Encyclopedia Of DNA Elements

FAIRE-seq - Formaldehyde-Assisted Identification of Regulatory Elements sequencing

PCSK9 - Пропротейнконвертаза субтилизин/кексин типа 9

днРНК - длинные некодирующие РНК

миРНК - микроРНК

нкРНК - некодирующие РНК

рРНК - рибосомальные РНК

тРНК - транспортные РНК

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Л. Карпов Гистоны // Большая российская энциклопедия: научно-образовательный портал – URL: <https://bigenc.ru/c/gistony-0f5878/?v=5635864>. – Дата публикации: 01.12.2022
2. Н. Н. Назипова, Разнообразие некодирующих РНК в геномах эукариот, Матем. биология и биоинформ., 2021, том 16, выпуск 2, 256–298 <https://www.mathnet.ru/mbb467>
3. Сиротко И.И., Волобуев А.Н., Романчук П.И. Генетика и эпигенетика болезни альцгеймера: новые когнитивные технологии и нейрокommunikatsii // Бюллетень науки и практики. 2021. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/genetika-i-epigenetika-bolezni-altsgeymera-novye-kognitivnye-tehnologii-i-neyrokommunikatsii>
4. Щуко А.Г., Веселов А.А., Юрьева Т.Н. с соавт. Эпигенетика и способы ее реализации // Сибирский научный медицинский журнал. 2017. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/epigenetika-i-sposoby-ee-realizatsii>

5. Brian D. Strahl, C. David Allis. (2000). The language of covalent histone modifications. *Nature*. 403, 41-45;
6. Cui, Guofei, et al. 'Chromatin Dynamics: Chromatin Remodeler, Epigenetic Modification and Diseases'. *Epigenetics - Regulation and New Perspectives*, IntechOpen, 8 Nov. 2023. Crossref, doi:10.5772/intechopen.108385.
7. Dai W, Qiao X, Fang Y, et al. Epigenetics-targeted drugs: current paradigms and future challenges. *Sig Transduct Target Ther*. 2024;9:332. doi: 10.1038/s41392-024-02039-0
8. Dupont C, Armant DR, Brenner CA. Epigenetics: definition, mechanisms and clinical perspective. *Semin Reprod Med*. 2009 Sep;27(5):351-7. doi: 10.1055/s-0029-1237423.
9. Ganesan A, Arimondo PB, Rots MG, et al. The timeline of epigenetic drug discovery: from reality to dreams. *Clin Epigenetics*. 2019;11(1):174. doi: 10.1186/s13148-019-0776-0.
10. Griffith J.S., Mahler H.R. DNA ticketing theory of memory. *Nature*. 1969 Aug 9;223(5206):580–582. [PMID: 5799529]
11. Handy DE, Castro R, Loscalzo J. Epigenetic modifications: basic mechanisms and role in cardiovascular disease. *Circulation*. 2011;123(19):2145-56. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.956839.
12. <https://biomolecula.ru/articles/molekuly-i-epigenom>
13. Kim, S., Kaang, BK. Epigenetic regulation and chromatin remodeling in learning and memory. *Exp Mol Med* 49, e281 (2017). <https://doi.org/10.1038/emmm.2016.140>
14. Li Y. Modern epigenetics methods in biological research. *Methods*. 2021;187:104-113. doi: 10.1016/j.ymeth.2020.06.022.
15. Ospelt C. A brief history of epigenetics. *Immunology Letters*. 2022;249:1-4. doi: 10.1016/j.imlet.2022.08.001
16. Stepper P, Kungulovski G, Jurkowska RZ, et al. Efficient targeted DNA methylation with chimeric dCas9–Dnmt3a–Dnmt3L methyltransferase. *Nucleic Acids Research*. 2017;45:1703–13.
17. The ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature*. 2012;489:57–74. doi: 10.1038/nature11247
18. Topart C, Werner E, Arimondo PB. Wandering along the epigenetic timeline. *Clin Epigenet*. 2020;12:97. doi: 10.1186/s13148-020-00893-7
19. Tremblay F, Xiong Q, Shah SS, et al. A potent epigenetic editor targeting human PCSK9 for durable reduction of low-density lipoprotein cholesterol levels. *Nat Med*. 2025;31:1329–1338. doi: 10.1038/s41591-025-03508-x
20. Wu YL, Lin ZJ, Li CC, et al. Epigenetic regulation in metabolic diseases: mechanisms and advances in clinical study. *Sig Transduct Target Ther*. 2023;8:98. doi: 10.1038/s41392-023-01333-7
