

*А.Г. Шулюк*

## ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И СТАРЕНИЕ

*Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. А.В. Наумов*

*Кафедра биологической химии*

*Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно*

*A.G. Shuliuk*

## EPIGENETIC MECHANISMS AND AGEING

*Tutor: PhD, associate professor A. V. Naumov*

*Department of Biological Chemistry*

*Grodno State Medical University, Grodno*

**Резюме.** Растущее число доказательств подтверждает идею о том, что старение не только сопровождается эпигенетическими изменениями, но и, по крайней мере, частично индуцируется ими. Возрастные изменения эпигенетические, транскрипционные и метаболические сильно взаимосвязаны, что затрудняет разделение причины и следствия.

**Ключевые слова:** эпигенез, старение, метилирование, механизм, гистоны.

**Resume.** A growing body of evidence supports the idea that aging is not only accompanied by epigenetic changes, but is at least partially induced by them. Age-related epigenetic, transcriptional and metabolic changes are strongly interrelated, making it difficult to separate cause and effect.

**Keywords:** epigenesis, aging, methylation, mechanism, histones.

**Актуальность.** Биохимические методы играют важную роль в предотвращении старения. С возрастом наш организм подвергается различным биохимическим изменениям, которые могут привести к нарушению функций клеток и тканей, и в конечном итоге привести к старению и возникновению возрастных заболеваний.

**Цель.** Изучение основных механизмов, способствующих старению, и научиться регулировать их.

**Задачи:** обозначить основные аспекты влияния эпигенеза на механизмы старения.

**Материалы и методы.** Изучение проблемы, путём анализа различных международных научных статей, журналов и иных работ. Проведение причинно-следственные связей между механизмами, описанными в разнообразной научной литературе.

**Результаты и их обсуждение.** Метилирование ДНК с разной периодичностью стал эффективным средством для объективной оценки процесса биологического старения, и является ценным инструментом для выявления факторов, которые могут положительно или отрицательно влиять на продолжительность жизни человека [1].

Метилирование ДНК — это процесс, при котором метильная группа ковалентно связывается с определенными позициями нуклеотидов, что приводит к изменению активности генов. Особенно распространено метилирование на сайтах CpG, которые расположены в определенных областях генома и могут регулировать экспрессию генов [2]. Кроме того, модификации гистонов также играют важную роль в регуляции генной экспрессии, и их уровень может изменяться в процессе старения. Однако

паттерн модификаций может различаться у разных людей, тканей и клеток, что делает его сложным объектом исследований.

Изучения показывают, что определенные модификации гистонов, такие как ацетилирование H4K16 и H4K12, увеличиваются с возрастом у различных организмов, включая дрожжи, мух и человека [3]. H4K16ac и H4K12ac указывает на ацетилирование лизина 16 и 12 соответственно на субъединице белка гистона H4. Эти модификации также были обнаружены в пожилых клетках периферической крови мыши и человека [4]. Эксперименты показали, что снижение уровня ацетилирования H4K12 увеличивает продолжительность жизни мух, что свидетельствует о связи между этой модификацией гистонов и старением.

При масс-спектрометрическом исследовании сравнили эпигенетический профиль молодых и старых мышей. В старых стволовых клетках отмечено повышение репрессивных гистоновых меток и снижение активных гистоновых меток. После активации стволовых клеток, у молодых и пожилых мышей наблюдали противоположные реакции на многие участки ацетилирования гистона 4. Считается, что изменения модификаций гистонов являются "ремоделированием" в процессе старения [5].

Существует несколько биохимических вмешательств, которые помогают увеличить продолжительность жизни. Некоторые из них включают:

1. Ограничение калорийности пищи может увеличить продолжительность жизни, поскольку сокращает нагрузку на метаболизм и снижает уровень окислительного стресса в клетках.

2. Антиоксиданты, такие как витамин С и Е, могут помочь уменьшить повреждение клеток, вызванное свободными радикалами и другими окислительными процессами, что может привести к увеличению продолжительности жизни.

3. Сиртуины — это белки, которые играют важную роль в регуляции метаболизма и долголетия. Существуют сиртуиновые активаторы, которые могут стимулировать работу сиртуинов и повысить продолжительность жизни. Например, сиртуины могут стимулировать деацелирование гистонов, что способствует открытию хроматина и улучшает доступность генных участков для транскрипции. Кроме того, сиртуины могут влиять на метилирование ДНК, уменьшая связывание метильных групп с ДНК. Это может привести к изменению экспрессии генов и, следовательно, к изменению фенотипа клетки.

4. Метформин — это препарат, который широко используется для лечения сахарного диабета и предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, он также влияет на эпигенетические механизмы.

Одним из механизмов действия метформина является активация белка АМРК (АМР-активированного протеинкиназы), который контролирует многие метаболические процессы в клетках, включая процессы, связанные с эпигенетикой. Метформин может влиять на эпигенетические механизмы, такие как метилирование ДНК и модификации гистоновых белков. Например, метформин может ингибировать активность гистондеацетилазы (HDAC) и тем самым увеличить ацетилирование гистоновых белков, что может привести к более открытому состоянию хроматина и улучшить доступность генных участков для транскрипции. Кроме того, метформин может уменьшать уровень метилирования ДНК, что может изменять экспрессию

генов и влиять на фенотип клетки. Некоторые исследования также показали, что метформин может влиять на механизмы РНК-интерференции (RNAi) и микроРНК (miRNA).

5. Никотинамид мононуклеотид (НМН) — это вещество, которое может повышать уровень никотинамидадениндинуклеотида (NAD<sup>+</sup>) в клетках. NAD<sup>+</sup> — это важный молекулярный кофактор, который играет роль во многих метаболических и эпигенетических процессах в клетках. Недавние исследования показали, что НМН может оказывать влияние на эпигенетические механизмы, такие как метилирование ДНК и модификации гистоновых белков. Например, одно исследование показало, что увеличение уровня NAD<sup>+</sup> с помощью НМН может приводить к уменьшению метилирования ДНК в определенных генах, что может способствовать улучшению общего здоровья. Кроме того, НМН может повышать активность сиртуинов.

**Выводы:** изучение влияния эпигенетических механизмов на процесс старения показывает, что эти механизмы играют важную роль в регуляции экспрессии генов, которые связаны со старением и возрастными заболеваниями. Они могут влиять на состояние генных участков, что может приводить к изменению экспрессии генов и, следовательно, к изменению фенотипа клетки.

Некоторые из этих эпигенетических изменений могут быть обратимы, и могут быть использованы для профилактики и лечения возрастных заболеваний. Например, механизмы, связанные с метилированием ДНК и модификациями гистоновых белков, могут быть целевыми точками для приложения новых лекарственных препаратов.

Однако, более глубокое понимание эпигенетических механизмов, связанных со старением, и их потенциальной роли в профилактике возрастных заболеваний все еще требует дальнейших исследований.

### Литература

1. DNA Methylation: Roles in Mammalian Development. / Smith, Z.D.; Meissner, A. // *Nat. Rev. Genet.* – 2013. – Vol. 14. – P. 204-220.
2. Principles of DNA Methylation and Their Implications for Biology and Medicine. / Dor, Y.; Cedar, H. // *Lancet.* – 2018. – Vol. 392. – P. 777-786.
3. Histone H4 Lysine 16 Acetylation Regulates Cellular Lifespan. / Dang, W.; Steffen, K.K.; Perry, R.; Dorsey, J.A.; Johnson, F.B.; Shilatifard, A.; Kaeberlein, M.; Kennedy, B.K.; Berger, S.L. // *Nature.* – 2009. – Vol. 459 – P. 802-807.
4. Dysregulation of the Epigenetic Landscape of Normal Aging in Alzheimer's Disease. / Nativio, R.; Donahue, G.; Berson, A.; Lan, Y.; Amlie-Wolf, A.; Tuzer, F.; Toledo, J.B.; Gosai, S.J.; Gregory, B.D.; Torres, C.; [et al.] // *Nat. Neurosci.* – 2018. – Vol. 21. – P. 497-505.
5. Remodeling of the H3 Nucleosomal Landscape during Mouse Aging. / Chen, Y.; Bravo, J.I.; Son, J.M.; Lee, C.; Benayoun, B.A. // *Transl. Med. Aging.* – 2020. – Vol. 4. – P. 22-31.