

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 577.29

**БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ И ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ
РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ
МЕТИЛИРОВАНИЯ И ДЕМЕТИЛИРОВАНИЯ
ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ****Касап Е.Ю., Парфенова О.К., Сидоров Н.Г., Гришин Д.В.***ФГБНУ Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича,
Москва, e-mail: oparfenova22@gmail.com*

Совокупность метильных меток в геноме, иначе называемая метиломом, контролирует практически все генетические события, в том числе и такие, как транскрипция, репликация, рекомбинация, транспозиция, репарация, тканеспецифичная и моноаллельная экспрессия, защита от вирусного генетического материала. Это актуализирует периодический мониторинг исследований и систематизацию информации, касающейся определенных аспектов метилирования. По этой причине целью исследования явился научный обзор и анализ молекулярно-генетических характеристик, а также выявление современных научно-практических тенденций в области изучения различных форм метилирования и деметилирования нуклеиновых кислот. В итоговый обзор были включены статьи на русском и английском языках. Поиск тематической научной литературы на русском языке проводился в Научной электронной библиотеке elibrary.ru. Для отбора зарубежной научной литературы на английском языке проводили поиск по ключевым словам в международных библиографических базах Web of Science, Scopus и PubMed за период с 1990 по 2025 г. В результате становится очевидным, что метилирование является, пожалуй, главным эпигенетическим фактором, способным модулировать прочие биохимические модификации, носить перманентный характер и иметь значение не только на уровне онтогенеза, но и в рамках филогенеза, порой играя роль одного из факторов видообразования. При этом можно сделать вывод о том, что более глубокое исследование эпигенетических механизмов, таких как метилирование азотистых оснований цитозина и аденина в кодирующих и интактных участках генома, позволяет дать альтернативное объяснение особенностям развития целого ряда патофизиологических процессов, обнаруживающих наследуемый компонент, не проявляющий четкого менделевского паттерна наследования.

Ключевые слова: поддерживающее метилирование, спонтанное метилирование, метилтрансферазная активность, деметилирование, биохимические основы, биомедицинское значение

Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 гг.) (№ 122022800499-5).

**BIOLOGICAL ROLE AND PRACTICAL ASPECTS
OF DIFFERENT TYPES OF DEOXYRIBONUCLEIC
ACID METHYLATION AND DEMETHYLATION****Kasap E.Yu., Parfenova O.K., Sidorov N.G., Grishin D.V.***Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, e-mail: oparfenova22@gmail.com*

The set of methyl tags in the genome, otherwise called methylome, controls almost all genetic events, including such as transcription, replication, recombination, transposition, repair, tissue-specific and monoallelic expression, and protection from the viral genetic material. This actualizes the periodic monitoring of studies and the systematization of information related to certain aspects of methylation. The purpose of the study was a scientific review and analysis of molecular-genetic characteristics, as well as to identify current scientific-practical trends in the study of various forms of methylation and demethylation of nucleic acids. The final review included articles in Russian and English. The search for thematic scientific literature in Russian was conducted in the "Scientific Electronic Library elibrary.ru". To select foreign scientific literature in English, a keyword search was conducted in the international bibliographic databases Web of Science, Scopus and PubMed for the period from 1990 to 2025. It becomes obvious that methylation is perhaps the main epigenetic factor capable of modulating other biochemical modifications, being permanent and important not only at the level of ontogenesis, but also within the framework of phylogenesis, sometimes playing the role of one of the factors of speciation. It can be concluded that a deeper study of epigenetic mechanisms, such as the methylation of the nitrogenous bases cytosine and adenine in coding and intact regions of the genome, allows us to provide an alternative explanation for the development of a number of pathophysiological processes that reveal an inherited component that does not exhibit a clear Mendelian inheritance pattern.

Keywords: maintaining DNA methylation, *de novo* DNA methylation, methyltransferase activity, demethylation, biochemical background, biomedical significance

The work was carried out within the framework of the program of fundamental scientific research in the Russian Federation for the long-term period (2021–2030) (No. 122022800499-5).

Введение

У разных групп организмов основной мишенью для метилирования является цитозин, доля модификации которого варьирует от 3 до 30%. Между тем до 3% аденина в геномах представителей разных таксономических рангов могут также подвергаться подобному преобразованию. Таким образом, очевидно, что клетки эукариот и прокариот имеют по меньшей мере две системы ферментативного метилирования нуклеиновых кислот (аденин- и цитозинспецифическую) и специальные механизмы, регулирующие функции генов через комбинаторную логику подобных модификаций генома [1]. В основе подобных механизмов лежит влияние на конформацию хроматина и экспрессию генов за счет изменения эффективности узнавания соответствующих последовательностей дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК) ферментами нуклеинового обмена, гистонподобными белками и различными факторами транскрипции.

Метилирование может происходить как в смысловых, так и в некодирующих участках генома и характеризовать совершенно различные процессы. К смысловым относятся участки, несущие информацию о последовательности аминокислот структурно-функциональных белков организма (экзоны генов), в то время как некодирующими можно назвать цис- и трансрегуляторные элементы, интроны, ретротранспозоны, вирусные элементы, псевдогены, теломеры, тандемные повторы и т.п. Однако некодирующие участки также очень разнородны, поскольку среди них имеются как последовательности, непосредственно влияющие на процессы транскрипции и трансляции, так и интактные области так называемой «мусорной» ДНК.

Цель исследования – анализ современного взгляда на молекулярно-генетические характеристики и выявление актуальных научно-практических тенденций в области изучения процессов метилирования и деметилирования наследственного материала.

Задачи исследования: анализ современных взглядов на биохимические основы процесса метилирования и деметилирования нуклеиновых кислот, включающие формы метилтрансфераз и их субстратную специфичность, изучение информации, касающейся поддерживающей и спонтанной форм метилирования, определение общепризнанного и биомедицинского значения разных вариантов метилирования и деметилирования генов и их промоторных регионов.

Материалы и методы исследования

В основу работы положен комплекс обширных теоретических исследований. С сентября 2024 г. по апрель 2025 г. проводился поиск и анализ научно-практической литературы по исследуемой теме. Всего для работы над статьей на цифровых международных и отечественных платформах (Научная электронная библиотека eLibrary.ru, PubMed, Web of Science, Scopus и др.) изучено и проанализировано, охватывая период с 1990 по 2025 г., более 460 научных трудов, из которых 50 наиболее актуальных и информативных были использованы в настоящей работе.

Результаты исследования и их обсуждение

Биохимические основы метилирования нуклеиновых кислот

Метилирование ДНК представляет собой обратимую ковалентную реакцию ферментативного переноса метильной группы с донора S-аденозил-L-метионина на акцепторы: C-5 или N-4 положения цитозина и N-6 положение аденина (рис. 1). Процесс катализируется сложными ферментами, известными как ДНК-метилтрансферазы или ДНК-метилазы (DNA MTase, DNMT) [2, 3].

В противовес метилазам действуют ферменты, называемые деметилазами. К основным участникам элиминирования метильной группы относятся белки семейства ТЕТ-диоксигеназ (Ten-Eleven-Translocation), превращающие 5-метилцитозин (5mC) в 5-гидроксиметилцитозин (5hmC), за счет добавления гидроксила по пятому положению пиримидинового кольца. Замена окисленных производных 5hmC на обычный цитозин происходит при участии фермента тимин-ДНК-гликозилазы (TDG). Наиболее часто 5hmC и его окисленные производные, как промежуточные стадии деметилирования, возникают у вирусов, в клетках некоторых структур мозга и в эмбриональных клетках позвоночных [4, 5]. В аналогичных реакциях деметилирования N6-метиладенина (6mA) участвуют ферменты ДНК-метиладениндеметилазы (DMAD), ортологичные семейству ТЕТ [6].

По отношению к субстрату ДНК-метилазы могут быть разделены на три группы:

- Dam (EC 2.1.1.72) – специфичные к N6-положению аденина;
- N4-Dcm (EC 2.1.1.113) – специфичные к N4-положению цитозина;
- C5-Dcm (EC 2.1.1.37) – специфичные к C5-положению цитозина.

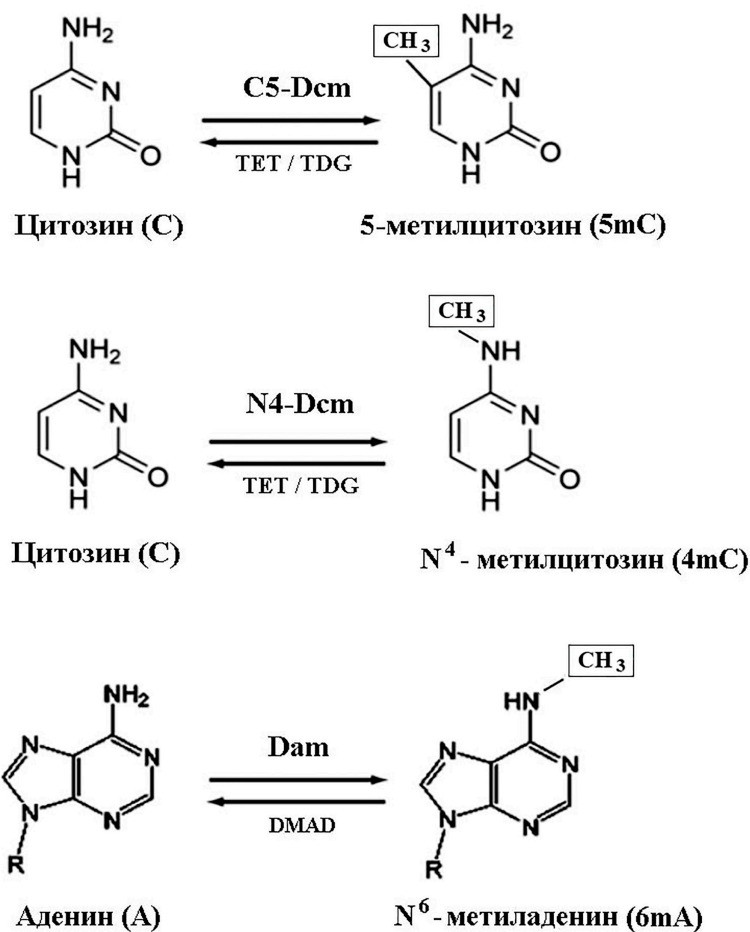


Рис. 1. Варианты метилирования ДНК, распространенные в живой природе
Источник: составлено авторами

Справедливости ради, первые две группы нельзя назвать классическими метилазами. В большей степени они могут быть отнесены к ферментам системы рестрикции-модификации, проявляющим сопутствующую метилтрансферазную активность.

Активность метилтрансфераз в клетках прокариот и эукариот, как и в клетках зрелых, эмбриональных и малигнизированных тканей может существенным образом отличаться. Метилирование при этом редко носит спонтанный, ненаправленный характер. Например, Dam, с высокой степенью специфичности, узнают аденин в последовательностях 5'-GpApUpC-3', 5'-GpGpApU-3' и 5'-UpRpUpApY-3' (R = A/G; Y = C/U; p – фосфат) [7, 8] и способны к метилированию *de novo*, в то время как ферменты Dcm обычно метилируют цитозин в совокупностях нуклеотидов 5'-CpG-3' и 5'-CpNpG-3' (где N – любой нуклеотид) в поддерживающем режиме, от одного клеточного деления к другому. Хотя в целом ряде случаев такие

гомологи Dcm, как DNMT1 и DNMT3A, демонстрируют способность к эффективному переносу метильных групп *de novo* [9]. Следует также отметить, что у растений описаны случаи, когда Dcm метилировали цитозин в нехарактерных динуклеотидах 5'-CpC-3', 5'-CpT-3' и 5'-CpA-3'. Вопрос о присутствии подобного варианта метилирования у человека и животных долгое время относился к разряду контroversий. Однако данные последних лет свидетельствуют о том, что такой тип метилирования встречается в нейронах и эмбриональных стволовых клетках млекопитающих, участвуя в дифференцировке плюрипотентных клеток и синаптогенезе [10].

До недавнего времени, считалось, что Dam и N4-Dcm – метилазы характерны только для прокариот, в то время как C5-Dcm-аналоги встречаются преимущественно в ядерных клетках. Но данные последних лет показали, что метилазы группы Dam присутствуют и у эукариот [7, 8].

По последним данным, 70% всех сайтов CpG в ДНК соматических клеток млекопитающих метилированы. Стоит отметить, что здесь речь идет о постнатальном периоде развития. В период же эмбриогенеза эти цифры существенно отличаются. К постоянно высокометилованным последовательностям у взрослого организма можно отнести мобильные генетические элементы, сателлитную ДНК, межгенные участки и первые экзоны определенных генов.

Подавляющее большинство CpG-динуклеотидов распределено по геному в виде одиночных динуклеотидов, оставшаяся же часть формирует особые зоны скопления – CpG-островки.

В геномах эукариот встречаются скопления CpG, уровень метилирования которых значительно ниже и не столь стабилен, чем в геноме в целом. Установлено, что такие группы CpG, или островки, находятся в промоторных зонах более чем 60% генов. CpG-островком в широком смысле называется участок ДНК длиной более 200 п.о. (пар оснований) с содержанием $(C + G) \geq 50\%$ и соотношением наблюдаемого числа CpG к произведению C и G на уровне более 0,6. CpG-островки обычно находятся в промоторной области и в первом экзоне белок-кодирующих генов млекопитающих, включая все гены домашнего хозяйства (англ. – housekeeping) и часть тканеспецифичных генов. Установлено, что в геноме человека присутствует более 45 тыс. CpG-островков [11]. Между тем одиночные динуклеотиды CpG, рассеянные по всему геному, также могут периодически метилироваться. В результате, если, в качестве примера, взять соматические клетки млекопитающих, то становится очевидно, что около 75% всех CpG в них метилированы [12].

Сайленсинг участка генома при гиперметилировании в большинстве случаев обеспечивается не только метильным кэпом, но и метилцитозин-связывающими белками, которые способны сорбироваться на метилированных CpG-динуклеотидах. Такие белок-нуклеотидные комплексы привлекают деацетилазу гистонов (HDAC) и многочисленные факторы, участвующие в ремоделировании хроматина.

Пожалуй, наиболее перспективным предметом для исследований представляется метилирование и деметилирование цис-/трансрегуляторных элементов генов, определяющее непосредственное регулирование функционального статуса гена и уровня экспрессии кодируемого им продукта без изменения в кодирующей последовательности.

Общебиологическое значение метилирования ДНК

Как уже отмечалось, нормальное физиологическое метилирование может быть условно разделено на два базовых варианта:

- поддерживающее метилирование,
- спонтанное (*de novo*) метилирование.

Первый вариант в некотором роде обуславливает «эпигенетическую наследственность», то есть сохранение уже имеющегося эпигенотипа или, иначе, наследуемого паттерна метилирования. Данный рисунок, по сути, ответственен за видоспецифический пейзаж включенных и исключенных генов. Именно его нарушение может приводить к возникновению онкологических заболеваний, нечувствительности к тем или иным гормонам и биомедиаторам, развитию артефактных рудиментов и атаксизмов и т.п.

Второй вариант, или спонтанное метилирование, обеспечивает «эпигенетическую изменчивость». Иначе говоря, уровень метилирования CpG в геноме имеет не только большое значение в сфере регулирования экспрессии генов, но также огромное эволюционное значение, поскольку оно увеличивает частоту спонтанных мутаций. Это связано с тем, что метилированный цитозин способен к дезаминированию с образованием остатков тимина (рис. 2). Динуклеотиды CpG в ряду поколений претерпевают транзицию в динуклеотиды TpG, что подтверждается недостаточной представленностью CpG в геномах эволюционно более поздних видов [13]. Устойчивая транзиция по охарактеризованному выше принципу, по всей видимости, происходит лишь в экстремальных условиях.

Известно, что дезаминирование неметилированного цитозина с образованием урацила часто встречается в ДНК погибающих клеток. Прижизненное же дезаминирование внеостровкового 5-метилцитозина связывают с работой цинкзависимых цитидиндезаминаз класса APOBEC (apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide-like) (рис. 2) (подробнее см. в разделе «Метилирование и инфекционный процесс»). Такие изменения происходят через стадии образования 5-гидроксиметилцитозина (5hmC) и 5-гидроксиметилурацила (5hmU) и могут завершиться появлением апириимидинового сайта (АП, AP), то есть участка в нуклеотидной последовательности, в котором прервана связь между остатком дезоксирибозы и пиримидиновым основанием, в то время как сахарофосфатный остов полностью сохранен.

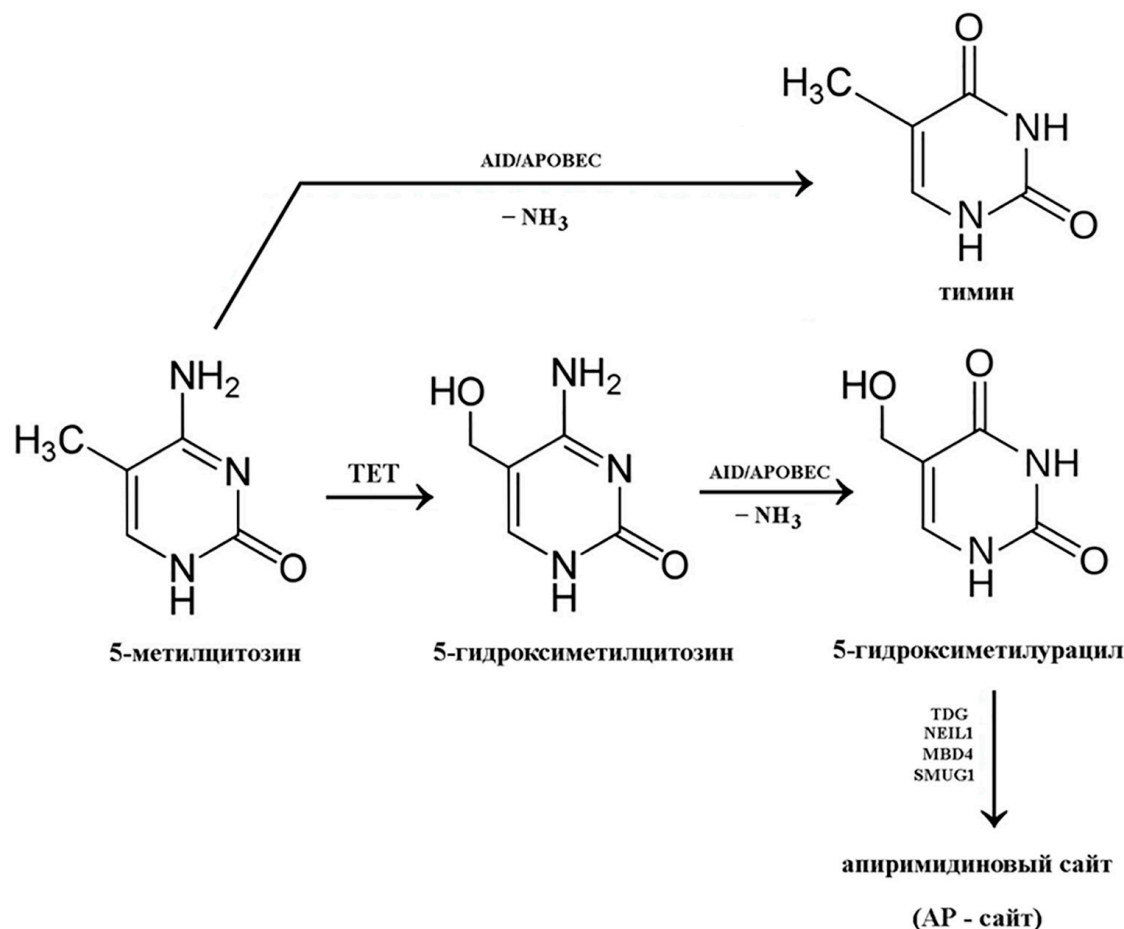


Рис. 2. Основные механизмы дезаминирования 5-метилцитозина
Источник: составлено авторами

Данные изменения чаще возникают при активации внутриклеточной защиты от вирусной рибонуклеиновой кислоты (РНК) или ДНК, но если подобное изменение произошло в эукариотической ДНК, то такие модификации в норме достаточно быстро распознаются как опасные точковые мутации и нивелируются специальными внутриклеточными системами репарации, например с помощью фермента BER (base excision repair) [14].

Биомедицинское значение метилирования ДНК

Метилирование и инфекционный процесс

Известно, что при атаке различными патогенами как хозяйские клетки, так и сами инфекционные агенты зачастую претерпевают каскадные изменения в своих транскрипционной и эпигенетической программах, мобилизуя гены, необходимые для ключевых метаболических превращений.

Так, некоторые бактерии при внедрении в целевой многоклеточный организм начинают продуцировать активаторы транс-

крипции, мимикрирующие под эукариотические аналоги, направляя тем самым обменные процессы клеток хозяина в нужное им русло [15]. При этом не последнюю роль может играть сверхэкспрессия бактериальных метилаз, обуславливая формирование некоторых параметров вирулентности патогенных и условно-патогенных бактерий. Многие факторы транскрипции микробных клеток весьма чувствительны, например, к метилированию промотора *parVA* белка пилина [16]. Как известно, данный белок это не что иное, как основной структурный компонент фимбрий, обеспечивающих подвижность бактерий, хемотаксис, их проникновение в среды и ткани организма, образование биопленок и перенос генетического материала при конъюгации. Все перечисленные процессы относятся к мощным факторам вирулентности микроорганизмов.

Другое интересное наблюдение демонстрирует, что внедрение инфекционных агентов запускает деметилирование промоторных и энхансерных элементов уже в клетках хозяина, включая те из них, что ре-

гулируют активацию ключевых факторов транскрипции иммунных белков. Активная утрата метильных меток в геноме связана с общим эпигенетическим ремоделированием, включающим стойкое усиление меток активации ДНК-связывающих белков (метилование остатков лизина в гистонах), меток деметилирования ДНК (5hmC) и в конечном счете увеличение стерической доступности целевых генов в хроматине иммунных клеток. Очевидно, что подобные изменения метилирования гистонов и ДНК в энхансерных участках играют ранее недооцененную роль эпигенетической иммунной памяти при регуляции прицельного транскрипционного ответа на инфекцию даже в непролиферирующих клетках [17].

Реакции метилирования и деметилирования также чрезвычайно важны для сопротивления организма внедрению и активации вирусных агентов. Важную роль здесь играет ранее упомянутая цитидиндезаминаза APOBEC3G – часть большой системы адаптивного внутриклеточного иммунитета, направленного на ингибирование репликации вирусов и мобильных генетических элементов в эукариотическом геноме. Активность подобных ферментов проявляется, прежде всего, в узнавании и дезаминировании метилированного цитозина в урацил (C→U) в вирусной (-) цепи ДНК во время обратной транскрипции РНК-матрицы, что, в свою очередь, опосредует точковую мутацию гуанозина в аденозин (G→A) в (+) цепи ДНК, несущей информацию о функциональных белках вируса. Положительным моментом здесь является то, что некоторые из данных мутаций могут носить инактивирующий характер по отношению к вирусам или ретротранспозонам [18].

Метилирование ДНК при метаболических нарушениях

Метилирование играет важную роль в управлении работой ключевых генов, вовлеченных в обеспечение гомеостаза функциональных метаболитов клеток человека и животных. Например, метилирование промотора гена инсулина усиливается у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (Т2Д) и отрицательно коррелирует с экспрессией гена инсулина в островках Лангерганса поджелудочной железы [19]. Нарушения нормального баланса метилирования регуляторных элементов генов глюкозного транспортера 4-го типа (GLUT4) и рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами PPAR-γ-2, также обнаруживаются в этиологии возникновения инсулиновой резистентности и последующего развития Т2Д [10].

Международной исследовательской группой под руководством S. Wahl на примере прогнозирования развития Т2Д показано, что по характеру изменения метилирования можно предсказать риск развития этого патологического состояния, причем с большей уверенностью, чем по таким традиционным маркерам, как тип ожирения или содержание глюкозы в крови [20].

Метилирование ДНК выступает также одним из основных эпигенетических механизмов, играющих важную роль в инициации и распространении атеросклероза [21]. Имеются свидетельства о том, что смещение баланса выработки инсулина организмом в сторону его увеличения опосредованно способствует сверхэкспрессии некоторых разновидностей ДНК-метилтрансфераз, индуцирующих гиперметилование второй экзонной области гена рецептора к эстрогену ER-α. Это снижает экспрессию ER-α, тем самым нарушая гормональную регуляцию нормальной пролиферации гладкомышечных клеток кровеносных сосудов, что лежит в основе развития атеросклеротических изменений стенок сосудов и капилляров [22].

Участие метилирования ДНК в развитии онкологических заболеваний

В качестве одной из причин возникновения целого ряда генетических заболеваний и злокачественных новообразований называется сбой эпигенетической программы регуляции активности генов, основанной на аномальных изменениях метилирования CpG-островков в регуляторных регионах, что приводит к их гиперактивации или полной инактивации [23].

В основе неопластических трансформаций могут лежать не только нарушения метилирования цитозина, определенную роль в этом процессе, по всей видимости, способно сыграть также аномальное метилирование остатков аденина в мРНК. Так, научные группы Wu и Meuer в ходе изучения большой выборки смысловых и интактных последовательностей геномной ДНК, а также мРНК пришли к выводу о том, что m6A сайтами в организме некоторых эукариот обогащены преимущественно ретротранспозоны, 3'-нетранслируемые области и последовательности, располагающиеся перед стоп-кодонами некоторых генов [24, 25]. Результаты последующих исследований показали, что специфическое ингибирование посттрансляционного метилирования аденина за счет сайленсинга N6-аденозин-метилтрансферазы (METTL3) – одного из важнейших представителей группы Dam – достаточно для продления циркадных ритмов и замедления созревания

ния первичного транскрипта, что есть необходимое условие для снижения пролиферативной активности различных клеток [26].

До недавнего времени бытовало мнение о том, что в основе развития большинства опухолей лежит гипометилирование про-тоонкогенов. Данные последних лет исключают столь однозначную интерпретацию. Многие события, связанные с деметилированием генов и их регуляторных областей, могут встречаться в совершенно здоровых клетках как молодых, так и стареющих организмов [27]. Но нельзя отрицать то, что гипометилирование приводит к изменению транскрипционной активности многих онкогенов. Взаимосвязь между гипометилированием и изменением экспрессии была показана для инсулиноподобного фактора роста второго типа, длинных диспергированных повторов LINE1, Alu элементов типа Yb8, центромерных повторов Sat- α и tandemных повторов NBL-2 при колоректальном раке, раке желудка и мочевого пузыря. В отличие от этого, при большинстве лейкозов не наблюдается существенных изменений в паттерне метилирования LINE1 и Alu Yb8, хотя метилирование NBL-2 и субтеломерных повторов D4Z4 может несколько возрастать [28].

Важным в развитии тех или иных опухолевых процессов выглядит понятие «горячих точек» метилирования, то есть локальных зон повышенной эпигенетической нестабильности. Например, участок хромосомы 11p – это известная «горячая точка» гиперметилирования CpG-островков в солидных опухолях, лейкомиях и вирус-ассоциированных опухолях [11].

Некоторые разновидности рака, включая рак желудка, характеризуются гиперметилированием генов-онкосупрессоров, таких как *CTNNB1*, *RASSF1A*, *APC* и *SFRP1* и генов-регуляторов транскрипции и клеточного цикла (*WT1*, *CDKN2B*, *CDKN2A*, и *PRDM2*), а также промоторов некоторых компонентов канонического сигнального пути Wnt/ β -катенин [29]. Например, результатом метилирования промоторного региона гена DKK-3 (антагонист Wnt) становится избыточная активация Wnt-пути, нарушающая клеточную пролиферацию и дифференцировку, приводя к малигнизации [30].

Накопление β -катенина в клетках вследствие сбоя в регуляции данного сигнального пути может играть одну из ключевых ролей в развитии злокачественных образований печени, толстой кишки, поджелудочной железы, эндометрия, а также опухолей околощитовидных желез у пациентов со вторичным гиперпаратиреозом [31, 32].

С другой стороны, гиперметилирование – также не всегда надежный маркер онкогенеза. Обширные экспериментальные данные указывают, например, на то, что до 90% генов, якобы гиперметирующихся *de novo* при некоторых раковых заболеваниях, на самом деле уже конститутивно репрессированы в нормальных тканях. Помимо этого, ряд неоплазий детерминирован исключительно лишь сочетанием гиперметилирования однокопийных генов онкосупрессоров и гипометилирования tandemных повторов [11, 33].

Следует особо отметить, что порой сам факт метилирования не выступает в качестве решающего при развитии той или иной патологии. В ряде случаев переход к негативному сценарию может быть обусловлен возрастающей вероятностью транзиций в динуклеотидах CpG по причине спонтанного дезаминирования 5-метилцитозина при воздействии солей тяжелых металлов, радиации, нарушении работы цитидиндезаминаз класса APOBEC и т.д. Например, в случае опухолей ассоциированных с изменением экспрессии онкосупрессора p53, частота подобных точковых мутаций достигает 25–50% [11, 34].

Таким образом, среди значимых процессов, с помощью которых метилирование может участвовать в формировании онкогенного фенотипа, целесообразно выделить следующие:

- нарушение работы ДНК-метилтрансфераз и цитидиндезаминаз (APOBEC),
- гипометилирование регуляторных элементов онкогенов и tandemных повторов,
- гиперметилирование регуляторных элементов онкосупрессоров,
- спонтанные точковые мутации вследствие дезаминирования CpG-динуклеотидов [11, 35].

Метилирование ДНК в неврологии и психиатрии

В аспекте проблематики настоящего обзора также привлекают внимание работы, касающиеся эпигенетических следов, лежащих в основе пластичности функционирования нервных клеток и их контактов, способствующей постоянному влиянию жизненного опыта на поведение и физиологию индивида, начиная от формирования долговременной памяти и заканчивая последствиями травм или приема психотропных препаратов [36].

Аномалии глобального метилирования хроматина, отдельных генов и регуляторных элементов могут играть определенную роль в познавательных способностях, формировании памяти и в этиологии развития многих форм психических заболеваний.

Динамика метилирования ДНК или ДНК-связывающих белков вызывает устойчивые изменения в паттернах экспрессии нескольких генов, вовлеченных в синаптическую пластичность, с помощью которой реализуется феномен памяти и обучения. К этим генам относятся гены нейротрофного фактора мозга (BDNF), кальциневрина, протеиновой фосфатазы 1 (PP1) и гликопротеина рилина [37].

Указанные гены и их белковые продукты – важные терапевтические мишени при лечении различных заболеваний ЦНС. Так, показано, что включение L-метионина в схему лечения больных шизофренией для улучшения работы метаболизирующих дофамин ферментов, наоборот, обуславливает неожиданное обострение состояния таких пациентов. Дальнейшие исследования продемонстрировали, что подобные рецидивы были связаны с изменением экспрессии гена белка рилина, колебания уровня которого коррелируют со степенью выраженности психотических проявлений при шизофрении, биполярном расстройстве и аутизме. В результате изучения был получен материал, анализ которого позволил заключить, что подобные колебания экспрессии рилина определенным образом связаны с гиперметилированием CpG островков промоторной области его гена в позициях между -139 и -134 [38].

Метилирование ДНК в судебной медицине

К исторически первым методам молекулярно-генетической дактилоскопии можно отнести метод ДНК-профилирования по мини- и микросателлитным последовательностям. Он стал незаменимым инструментом для специалистов, занимающихся расследованием различных преступлений и юридических споров. Данный метод имеет ограничения, основным из которых является присутствующая вероятность полного совпадения ДНК родных (не однояйцовых) братьев и сестер, составляющая 1:100000. Однако последовательности нуклеотидов в ДНК однояйцовых близнецов абсолютно идентичны. Это обстоятельство затрудняет работу криминалистов и судебных экспертов, работающих над выяснениями обстоятельств преступлений, в которых были замешаны близкие родственники или близнецы, что сопряжено с риском вынесения ошибочных оправдательных или обвинительных судебных решений.

Поэтому в последние годы в разных странах активизировались работы, направленные на преодоление указанных ограничений [39, 40]. Методы идентификации

ДНК близнецов разрабатывались и ранее. Самый точный из них сводится к полному секвенированию геномов обоих близнецов для идентификации мутаций, которые могли появиться в геноме одного из них. Если такая мутация обнаруживается, в собранном на месте преступления биологическом материале проводится ее прицельный поиск. Этот подход зачастую оказывается неприемлемым в реальных условиях работы, поскольку требует больших временных и финансовых затрат [40].

Прицельное метиломное профилирование кодирующих и некодирующих регионов ДНК представляет собой значительный прогресс в разработке сравнительно дешевого и быстрого метода выявления различий даже между генетически идентичными близнецами.

Поскольку на метилирование в раннем возрасте оказывают влияние не только внутренние особенности, но и некоторые факторы окружающей среды (питание, курение, радиационный фон и т.п.), поэтому изучение рисунка метилирования маркерных локусов ДНК, пожалуй, единственный метод, который потенциально способен отличить биоматериалы однояйцовых близнецов и даже предсказать те условия, в которых происходило становление их организма.

В ряде работ также было показано, что, например, промоторы некоторых генов стабильно наследуют отцовский, а не материнский рисунок метилирования, что говорит о наличии такого понятия, как отцовский метиломный импринтинг, который также весьма информативен с точки зрения «молекулярной дактилоскопии». Многочисленные исследования последнего десятилетия показывают, например, возможность определения пола посредством изучения метилирования макросателлитной последовательности DXZ4, ассоциированной с X-хромосомой [41]. Продемонстрировано, что данный ген гипометилирован на импринтированной X-хромосоме и гиперметилирован на активной X-хромосоме. Также показана возможность определения пола на основании изучения статуса метилирования гена HOXA4 в буккальном эпителии человеческой слюны. Данный ген был гиперметилирован у мужчин и преимущественно гипометилирован у женщин [42].

Метилирование ДНК и старение

Многочисленные исследования демонстрируют отчетливую коррелятивную связь между метилированием ДНК, старением и возрастными заболеваниями [43]. Атипичные паттерны метилирования регистрируются в смысловых и интактных последова-

тельность человеческого генома при физиологическом увядании и при таких возрастных патологиях, как болезнь Альцгеймера, паркинсонизм, остеоартроз и многих других [44, 45].

Не раз было продемонстрировано изменение метилирования повторов Alu, сопровождавшее возрастные изменения, причем статистически наиболее достоверное снижение уровня метилирования наблюдалось в интервале 34–68 лет [46]. Усиление регуляции ретропозиции Alu элементов при деметилировании прежде всего обуславливает ядерную цитотоксичность, которая связана с образованием стойких очагов повреждения ДНК и утратой способности к эффективной репарации в перичентрическом районе хромосом. Цитотоксичность активированных повторов имеет особое значение при старении стволовых клеток у взрослого человека. Поэтому подавление транскрипции Alu может восстановить пластичность клеток и способность их самообновления за счет воздействия на экспрессию так называемых «главных» регуляторов плюрипотентности (Nanog, Oct4 и др.) [47].

С точки зрения связи эпигенетических изменений с гериатрией особенно интересны наблюдения, проводившиеся за группами лабораторных мышей. Одна группа была рождена от старых самцов (>120 недель), в то время как другая – от молодых (< 120 недель). Проведенное тестирование показало, что потомки наследуют элементы метилового эпигенетического пейзажа отцов. При этом у мышей, рожденных от старых отцов, наблюдались нарушения в условнорефлекторных реакциях пассивного избегания, достоверное снижение продолжительности жизни, задержка активности и сенсомоторного развития по сравнению с мышами, рожденными от более молодых отцов. В то же время двигательная активность потомков и их способность к обучению были также значительно снижены у мышей, рожденных от очень молодых отцов (в возрасте 6 недель), по сравнению с теми, кто родился от отцов нормального возраста (≥ 12 недель) [48].

За последнее десятилетие в области геронтологии и гериатрии наметился существенный прогресс. Накопленный массив данных, касающихся возрастной динамики эпигенетических изменений, происходящих в различных участках генома, позволил выявить панель локусов, по рисунку метилирования которых с высокой точностью можно определить даже хронологический возраст человека [49]. При этом фактически было введено новое понятие «эпигенетических часов». Самым известным приме-

ром таковых хочется назвать часы Хорвата, представляющие, по сути, весьма точную методику оценки хронологического возраста, учитывающую 353 эпигенетических CpG-маркера в человеческом геноме, ставших фактически часовыми стрелками этого «механизма» [50]. На основании данной методики Хорват установил импровизированный «циферблат», включающий четыре основных критерия метилового возраста:

- во-первых, он близок к нулю в эмбриональных и плюрипотентных стволовых клетках;

- во-вторых, он коррелирует с номером пассажа клеток;

- в-третьих, он становится более релевантным в более позднем возрасте;

- в-четвертых, метод применим к тканям высших приматов, таким как, например, шимпанзе (которые используются в качестве модельных объектов в подобных исследованиях).

С каждым годом база данных по метиловым маркерам пополняется новыми локусами и паттернами, поэтому в «эпигенетических часах» со временем обязательно должны будут появиться «минутные» и даже «секундные» стрелки.

Заключение

Накоплено немало фактов, свидетельствующих о большом вкладе дефектов реакций метилирования и деметилирования в возникновение, развитие и исход многих патофизиологических состояний. При этом возникает необходимость систематизации и осмысления этой ценной информации. Анализ имеющейся литературы показывает наличие общей тенденции, заключающейся в стремлении привести логику метилирования к некоему простому правилу, гласящему, что, например, условием для развития возрастных заболеваний и подавляющего большинства опухолей служит сочетание гиперметилирования регуляторных элементов с общим гипометилированием остальных участков генома. Необходимо констатировать тот факт, что до сих пор не существует надежного правила касательно того, что же, собственно, является краеугольным камнем в структуре развития того или иного отклонения от нормы: гиперметилирование, гипометилирование либо какие-то их сочетания. Имеется множество примеров заболеваний, ассоциированных как с высоким, так и с низким уровнем метилирования, когда перенос метильных групп может оказывать не только активирующее, но и сайленсирующее влияние.

Между тем в большинстве случаев паттерны метилирования геномной ДНК в нор-

ме и при патологии существенным образом различаются. Наиболее достоверную выраженность эти различия принимают в случае изменения метилирования цис- и трансрегуляторных элементов, таких как промоторы, энхансеры, 3'-нетранслируемые области, транспозоны и т.п.

По всей видимости, в данном случае не последнюю роль должно играть и то, какие функциональные белки в конечном счете активируются или, наоборот, деактивируются при подобном воздействии (онкогены или онкосупрессоры), влияя на пролиферацию, способность к аресту клеточного цикла или на способность клеток вступать в апоптоз.

Последовательная расшифровка «эпигенетического кода», несомненно, должна стать не менее важной вехой в биомедицинской науке, чем была расшифровка кода генетического. Это в перспективе позволит предоставлять более точный прогноз на ранних стадиях развития заболеваний, осуществлять эффективную диагностику и разрабатывать адекватные схемы лечения.

Список литературы

1. Mondo S.J., Dannebaum R.O., Kuo R.C., Louie K.B., Bewick A.J., LaButti K., Haridas S., Kuo A., Salamov A., Ahrendt S.R., Lau R., Bowen B.P., Lipzen A., Sullivan W., Andreopoulos B.B., Clum A., Lindquist E., Daum C., Northern T.R., Kunde-Ramamoorthy G., Schmitz R.J., Gryganskyi A., Culley D., Magnuson J., James T.Y., O'Malley M.A., Stajich J.E., Spatafora J.W., Visel A., Grigoriev I.V. Widespread adenine N6-methylation of active genes in fungi // *Nature Genetics*. 2017. Vol. 49, Is. 6. P. 964–968. DOI: 10.1038/ng.3859.
2. Liang Z., Geng Y., Gu X. Adenine Methylation: New Epigenetic Marker of DNA and mRNA // *Molecular Plant*. 2018. Vol. 11, Is. 10. P. 1219–1221. DOI: 10.1016/j.molp.2018.08.001.
3. Chen H., Shu H., Wang L., Zhang F., Li X., Ochola S.O., Mao F., Ma H., Ye W., Gu T., Jiang L., Wu Y., Wang Y., Kamoun S., Dong S. Phytophthora methylomes are modulated by 6mA methyltransferases and associated with adaptive genome regions // *Genome Biology*. 2018. Vol. 19, Is. 1. P. 181. DOI: 10.1186/s13059-018-1564-4.
4. Cui X.L., Nie J., Ku J., Dougherty U., West-Szymanski D.C., Collin F., Ellison C.K., Sieh L., Ning Y., Deng Z., Zhao C.W.T., Bergamaschi A., Pekow J., Wei J., Beadell A.V., Zhang Z., Sharma G., Talwar R., Arensdorf P., Karpus J., Goel A., Bissonnette M., Zhang W., Levy S., He C. A human tissue map of 5-hydroxymethylcytosines exhibits tissue specificity through gene and enhancer modulation // *Nature Communications*. 2020. Vol. 11, Is. 1. P. 6161. DOI: 10.1038/s41467-020-20001-w.
5. Maulik U., Sen S., Mallik S., Bandyopadhyay S. Detecting TF-miRNA-gene network based modules for 5hmC and 5mC brain samples: a intra- and inter-species case-study between human and rhesus // *BMC Genetics*. 2018. Vol. 19. P. 9. DOI: 10.1186/s12863-017-0574-7.
6. Yao B., Li Y., Wang Z., Chen L., Poidevin M., Zhang C., Lin L., Wang F., Bao H., Jiao B., Lim J., Cheng Y., Huang L., Phillips B.L., Xu T., Duan R., Moberg K.H., Wu H., Jin P. Active N6-Methyladenine Demethylation by DMAD Regulates Gene Expression by Coordinating with Polycomb Protein in Neurons // *Molecular Cell*. 2018. Vol. 71, Is. 5. P. 848–857. DOI: 10.1016/j.molcel.2018.07.005.
7. Arribas-Hernández L., Brodersen P. Occurrence and Functions of m6A and Other Covalent Modifications in Plant mRNA // *Plant Physiology*. 2020. Vol. 182, Is. 1. P. 79–96. DOI: 10.1104/pp.19.01156.
8. Bochtler M., Fernandes H. DNA adenine methylation in eukaryotes: Enzymatic mark or a form of DNA damage? // *Bioessays*. 2021. Vol. 43, Is. 3. P. e2000243. DOI: 10.1002/bies.202000243.
9. Zhang Z.-M., Lu R., Wang P., Yu Y., Chen D., Gao L., Liu S., Ji D., Rothbart S.B., Wang Y., Wang G.G., Song J. Structural basis for DNMT3A-mediated de novo DNA methylation // *Nature*. 2018. Vol. 554. P. 387–391. DOI: 10.1038/nature25477.
10. Lee J.H., Park S.J., Nakai K. Differential landscape of non-CpG methylation in embryonic stem cells and neurons caused by DNMT3s // *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7. P. 11295. DOI: 10.1038/s41598-017-11800-1.
11. Кабанов И.Н., Тищенко Л.И. Изменение метилирования ДНК повторяющихся последовательностей и однокопийных генов при онкологических и некоторых других заболеваниях человека // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2014. № 3. С. 62–83. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/izmenenie-metilirovaniya-dnk-povtoryayuschisya-posledovatelnostey-i-odnokopiynyh-genov-pri-onkologicheskikh-i-nekotorykh-drugih?ysclid=mbjmh5q5u482939977> (дата обращения: 05.04.2025).
12. West A.E. The neuronal epigenome is special // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2024. Vol. 25, Is. 1. P. 6. DOI: 10.1038/s41580-023-00656-1.
13. Aliaga B., Bulla I., Mouahid G., Duval D., Grunau C. Universality of the DNA methylation codes in Eucaryotes // *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9, Is. 173. DOI: 10.1038/s41598-018-37407-8.
14. Admiraal S.J., O'Brien P.J. Base excision repair enzymes protect abasic sites in duplex DNA from interstrand cross-links // *Biochemistry*. 2015. Vol. 54, Is. 9. P. 1849–1857. DOI: 10.1021/bi501491z.
15. Qin W., Scicluna B.P., van der Poll T. The Role of Host Cell DNA Methylation in the Immune Response to Bacterial Infection // *Frontiers in Immunology*. 2021. Vol. 12. P. 696280. DOI: 10.3389/fimmu.2021.696280.
16. Byrne A.S., Bissonnette N., Tahlan K. Mechanisms and implications of phenotypic switching in bacterial pathogens // *Canadian Journal of Microbiology*. 2025. Vol. 71. P. 1–19. DOI: 10.1139/cjm-2024-0116.
17. Pacis A., Tailleux L., Morin A.M., Lambourne J., MacIsaac J.L., Yotova V., Dumaine A., Danckaert A., Luca F., Grenier J.C., Hansen K.D., Gicquel B., Yu M., Pai A., He C., Tung J., Pastinen T., Kobor M.S., Pique-Regi R., Gilad Y., Barreiro L.B. Bacterial infection remodels the DNA methylation landscape of human dendritic cells // *Genome Research*. 2015. Vol. 25, Is. 12. P. 1801–1811. DOI: 10.1101/gr.192005.115.
18. Milewska A., Kindler E., Vkovski P., Zeglen S., Ochman M., Thiel V., Rajfur Z., Pyrc K. APOBEC3-mediated restriction of RNA virus replication // *Scientific Reports*. 2018. Vol. 8, Is. 1. P. 5960. DOI: 10.1038/s41598-018-24448-2.
19. Rönn T., Ofori J.K., Perfilyev A., Hamilton A., Pirce K., Eichelmann F., Garcia-Calzon S., Karagiannopoulos A., Stenlund H., Wendt A., Volkov P., Schulze M.B., Mulder H., Eliasson L., Ruhrmann S., Bacos K., Ling C. Genes with epigenetic alterations in human pancreatic islets impact mitochondrial function, insulin secretion, and type 2 diabetes // *Nature Communications*. 2023. Vol. 14, Is. 1. P. 8040. DOI: 10.1038/s41467-023-43719-9.
20. Wahl S., Drong A., Lehne B., Loh M., Scott W.R., Kunze S., Tsai P.C., Ried J.S., Zhang W., Yang Y., et al. Epigenome-wide association study of body mass index, and the adverse outcomes of adiposity // *Nature*. 2017. Vol. 541. P. 81–86. DOI: 10.1038/nature20784.
21. Tabaei S., Tabaei S.S. DNA methylation abnormalities in atherosclerosis // *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*. 2019. Vol. 47, Is. 1. P. 2031–2041. DOI: 10.1080/21691401.2019.1617724.
22. Min J., Weitian Z., Peng C., Yan P., Bo Z., Yan W., Yun B., Xukai W. Correlation between insulin-induced estrogen receptor methylation and atherosclerosis // *Cardiovasc Diabetologia*. 2016. Vol. 15, Is. 1. P. 156. DOI: 10.1186/s12933-016-0471-9.

23. Kaplun D.S., Kaluzhny D.N., Prokhortchouk E.B., Zhenilo S.V. DNA Methylation: Genomewide Distribution, Regulatory Mechanism and Therapy Target // *Acta Naturae*. 2022. Vol. 14, Is. 4. P. 4–19. P. DOI: 10.32607/actanaturae.11822.
24. Meyer K.D., Saletore Y., Zumbo P., Elemento O., Mason C.E., Jaffrey S.R. Comprehensive analysis of mRNA methylation reveals enrichment in 3' UTRs and near stop codons // *Cell*. 2012. Vol. 149, Is. 7. P. 1635–1646. DOI: 10.1016/j.cell.2012.05.003.
25. Wu T.P., Wang T., Seetin M.G., Lai Y., Zhu S., Lin K., Liu Y., Byrum S.D., Mackintosh S.G., Zhong M., Tackett A., Wang G., Hon L.S., Fang G., Swenberg J.A., Xiao A.Z. DNA methylation on N(6)-adenine in mammalian embryonic stem cells // *Nature*. 2016. Vol. 532, Is. 7599. P. 329–333. DOI: 10.1038/nature17640.
26. Fustin J.M., Doi M., Yamaguchi Y., Hida H., Nishimura S., Yoshida M., Isagawa T., Morioka M.S., Kakeya H., Manabe I., Okamura H. RNA-methylation-dependent RNA processing controls the speed of the circadian clock // *Cell*. 2013. Vol. 155, Is. 4. P. 793–806. DOI: 10.1016/j.cell.2013.10.026.
27. Sun D., Luo M., Jeong M., Rodriguez B., Xia Z., Han-nah R., Wang H., Le T., Faull K.F., Chen R., et al. Epigenomic profiling of young and aged HSCs reveals concerted changes during aging that reinforce self-renewal // *Cell Stem Cell*. 2014. Vol. 14. P. 673–688. DOI: 10.1016/j.stem.2014.03.002.
28. Kim Y., Wen X., Jeong S., Cho N.Y., Kim W.H., Kang G.H. Combinatory low methylation statuses of SAT- α and L1 are associated with shortened survival time in patients with advanced gastric cancer // *Gastric Cancer*. 2019. Vol. 22, Is. 1. P. 37–47. DOI: 10.1007/s10120-018-0852-8.
29. Canale M., Casadei-Gardini A., Ulivi P., Arechederra M., Berasain C., Lollini P.L., Fernández-Barrena M.G., Avila M.A. Epigenetic Mechanisms in Gastric Cancer: Potential New Therapeutic Opportunities // *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, Is. 15. P. 5500. DOI: 10.3390/ijms21155500.
30. Kafka A., Bukovac A., Brglez E., Jarmek A.M., Poljak K., Brlek P., Žarković K., Njirić N., Pečina-Šlaus N. Methylation Patterns of DKK1, DKK3 and GSK3 β Are Accompanied with Different Expression Levels in Human Astrocytoma // *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13, Is. 11. P. 2530. DOI: 10.3390/cancers13112530.
31. Khalil H., Tazi M., Caution K., Ahmed A., Kanneganti A., Assani K., Kopp B., Marsh C., Dakhllallah D., Amer A.O. Aging is associated with hypermethylation of autophagy genes in macrophages // *Epigenetics*. 2016. Vol. 11, Is. 5. P. 381–388. DOI: 10.1080/15592294.2016.1144007.
32. Westin G. Molecular genetics and epigenetics of nonfamilial (sporadic) parathyroid tumours // *Journal of Internal Medicine*. 2016. Vol. 280, Is. 6. P. 551–558. DOI: 10.1111/JOIM.12458.
33. Keshet I., Schlesinger Y., Farkash S., Rand E., Hecht M., Segal E., Pikarski E., Young R.A., Niveleau A., Cedar H., Simon I. Evidence for an instructive mechanism of de novo methylation in cancer cells // *Nature Genetics*. 2006. Vol. 38. P. 149–153. DOI: 10.1038/ng1719.
34. Greenblatt M.S., Bennett W.P., Hollstein M., Harris C.C. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis // *Cancer Research*. 1994. Vol. 54. P. 4855–4878. PMID: 8069852.
35. Kaneda A., Tsukamoto T., Takamura-Enya T., Watanabe N., Kaminishi M., Sugimura T., Tatematsu M., Ushijima T. Frequent hypomethylation in multiple promoter CpG islands is associated with global hypomethylation, but not with frequent promoter hypermethylation // *Cancer Science*. 2004. Vol. 95, Is. 1. P. 58–64. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2004.tb03171.x.
36. Liu C., Jiao C., Wang K., Yuan N. DNA Methylation and Psychiatric Disorders // *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2018. Vol. 157. P. 175–232. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2018.01.006.
37. Magwai T., Shangase K.B., Oginga F.O., Chiliza B., Mpofana T., Xulu K.R. DNA Methylation and Schizophrenia: Current Literature and Future Perspective // *Cells*. 2021. Vol. 10, Is. 11. P. 2890. DOI: 10.3390/cells10112890.
38. Kho S.H., Yee J.Y., Puang S.J., Han L., Chiang C., Rapisarda A., Goh W.W.B., Lee J., Sng J.C.G. DNA methylation levels of RELN promoter region in ultra-high risk, first episode and chronic schizophrenia cohorts of schizophrenia // *Schizophrenia (Heidelberg)*. 2022. Vol. 8, Is. 81. DOI: 10.1038/s41537-022-00278-0.
39. Lee H.Y., Lee S.D., Shin K.J. Forensic DNA methylation profiling from evidence material for investigative leads // *BMB reports*. 2016. Vol. 49, Is. 7. P. 359–369. DOI: 10.5483/bmbrep.2016.49.7.070.
40. Stewart L., Evans N., Bexon K.J., van der Meer D.J., Williams G. Differentiating between monozygotic twins through DNA methylation-specific high-resolution melt curve analysis // *Analytical Biochemistry*. 2015. Vol. 476. P. 36–39. DOI: 10.1016/j.ab.2015.02.001.
41. Dumbovic G., Forcales S.V., Perucho M. Emerging roles of macrosatellite repeats in genome organization and disease development // *Epigenetics*. 2017. Vol. 12, Is. 7. P. 515–526. DOI: 10.1080/15592294.2017.1318235.
42. Lee H.Y., Park M.J., Choi A., An J.H., Yang W.I., Shin K.J. Potential forensic application of DNA methylation profiling to body fluid identification // *International Journal of Legal Medicine*. 2012. Vol. 126, Is. 1. P. 55–62. DOI: 10.1007/s00414-011-0569-2.
43. Kulis M., Merkel A., Heath S., Queiros A.C., Schuyler R.P., Castellano G., Beekman R., Raineri E., Esteve A., Clot G., Verd-aguer-Dot N., Duran-Ferrer M., Russiñol N., Vilarrasa-Blasi R., Ecker S., Pancaldi V., Rico D., Agueda L., Blanc J., Richardson D., Clarke L., Datta A., Pascual M., Agirre X., Prosper F., Alignedani D., Paiva B., Caron G., Fest T., Muench M.O., Fomin M.E., Lee S.T., Wiemels J.L., Valencia A., Gut M., Flicek P., Stunnenberg H.G., Siebert R., Küppers R., Gut I.G., Campo E., Martín-Subero J.I. Whole-genome fingerprint of the DNA methylome during human B cell differentiation // *Nature Genetics*. 2015. Vol. 47. P. 746–756. DOI: 10.1038/ng.3291.
44. Chuang Y.H., Lu A.T., Paul K.C., Folle A.D., Bronstein J.M., Bordelon Y., Horvath S., Ritz B. Longitudinal Epigenome-Wide Methylation Study of Cognitive Decline and Motor Progression in Parkinson's Disease // *Journal of Parkinson's Disease*. 2019. Vol. 9, Is. 2. P. 389–400. DOI: 10.3233/JPD-181549.
45. Wang W., Yu Y., Hao J., Wen Y., Han J., Hou W., Liu R., Zhao B., He A., Li P., Fan Q., Wu C., Wang S., Wang X., Ning Y., Guo X., Zhang F. Genome-wide DNA methylation profiling of articular cartilage reveals significant epigenetic alterations in Kashin-Beck disease and osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage*. 2017. Vol. 25, Is. 12. P. 2127–2133. DOI: 10.1016/j.joca.2017.08.002.
46. Thongsroy J., Patchsung M., Mutirangura A. The association between Alu hypomethylation and severity of type 2 diabetes mellitus // *Clinical Epigenetics*. 2017. Vol. 9. P. 93. DOI: 10.1186/s13148-017-0395-6.
47. Wang J., Geesman G.J., Hostikka S.L., Atallah M., Blackwell B., Lee E., Cook P.J., Pasaniuc B., Shariat G., Halperin E., Dobke M., Rosenfeld M.G., Jordan I.K., Lunyak V.V. Inhibition of activated pericentromeric SINE/Alu repeat transcription in senescent human adult stem cells reinstates self-renewal // *Cell Cycle*. 2011. Vol. 10, Is. 17. P. 3016–3030. DOI: 10.4161/cc.10.17.17543.
48. Curley J.P., Mashoodh R., Champagne F.A. Epigenetics and the Origins of Paternal Effects // *Hormones and Behavior*. 2011. Vol. 59, Is. 3. P. 306–314. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2010.06.018.
49. Jain N., Li J.L., Tong L., Jasmine F., Kibriya M.G., Demanelis K., Oliva M., Chen L.S., Pierce B.L. DNA methylation correlates of chronological age in diverse human tissue types // *Epigenetics & Chromatin*. 2024. Vol. 17, Is. 1. P. 25. DOI: 10.1186/s13072-024-00546-6.
50. Piferrer F., Anastasiadi D. Age estimation in fishes using epigenetic clocks: Applications to fisheries management and conservation biology // *Frontiers in Marine Science*. 2023. Vol. 10. P. 1062151. DOI: 10.3389/fmars.2023.1062151.