



**ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ ГЕНОМА К
ВОЗДЕЙСТВИЮ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ:
МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И БИОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**

Расулова Муслима

Студентка, факультета медицины

Ташкентского Международного университета

Кимё Узбекистан, г.Ташкент

Абдувалиев Анвар Арсланбекович

PhD, доцент Кафедры фундаментальных

медицинских дисциплин, Ташкентский

Международный Университет Кимё

Узбекистан, г.Ташкент

***Абстракт:** Эпигенетические механизмы играют ключевую роль в адаптации генома к изменениям окружающей среды. Одним из наиболее изученных процессов является метилирование ДНК, особенно в контексте CpG-островков, которые регулируют экспрессию генов. Метилирование является обратимым процессом, что обеспечивает гибкость клеточной адаптации к внешним воздействиям, включая питание, стрессовые факторы и токсические агенты. Эти модификации способствуют селективной активации или подавлению генов, обеспечивая клеточную дифференцировку, поддержание геномной стабильности и фенотипическую пластичность. Эпигенетическая память позволяет сохранять адаптивные изменения и, в некоторых случаях, передавать их потомкам, влияя на здоровье организма и предрасположенность к заболеваниям. Понимание этих процессов открывает перспективы для разработки профилактических и терапевтических стратегий, направленных на коррекцию эпигенетических нарушений. Настоящая статья представляет обзор современных данных о механизмах*



метиляции ДНК, их взаимодействия с внешними факторами и значении для биогенетической адаптации человека.

Ключевые слова:

- *Эпигенетика (Epigenetics)*
- *Метилирование ДНК (DNA methylation)*
- *CpG-островки (CpG islands)*
- *Адаптация генома (Genome adaptation)*
- *Влияние среды (Environmental influence)*
- *Обратимость метилирования (Reversible methylation)*
- *Эпигенетическая память (Epigenetic memory)*
- *Геномная стабильность (Genome stability)*

Введение

Эпигенетика — это область биологии, изучающая механизмы регуляции активности генов, которые не связаны с изменением нуклеотидной последовательности ДНК. Термин «эпигенетика» обозначает совокупность процессов, благодаря которым один и тот же геном может по-разному реализовываться в различных типах клеток и в разных условиях. Как подчёркивает С. D. Allis, эпигенетические механизмы играют ключевую роль в развитии организма, дифференцировке клеток и поддержании их функциональной идентичности. В отличие от генетических мутаций, эпигенетические изменения являются потенциально обратимыми и могут изменяться под воздействием внутренних и внешних факторов. Основными эпигенетическими механизмами считаются модификации гистонов, метилирование ДНК и регуляция структуры хроматина, которые в совокупности определяют, какие гены будут активны, а какие — подавлены. Хотя последовательность ДНК в клетках организма остаётся практически неизменной, её функциональная реализация отличается высокой пластичностью. Jaenisch и Bird отмечают, что эпигенетическая регуляция обеспечивает «гибкость» генома, позволяя клеткам адаптироваться к



изменяющимся условиям без изменения самой генетической информации. Эта гибкость проявляется в способности клеток включать и выключать определённые гены в зависимости от стадии развития, типа ткани или физиологического состояния организма. Например, клетки печени и нервной системы содержат идентичный геном, но имеют совершенно разные функции именно благодаря эпигенетическим различиям. Таким образом, эпигенетика выступает как система «надстройки» над геномом, регулирующая его использование.

Одной из ключевых идей эпигенетики является тесная взаимосвязь между геномом и окружающей средой. В своих работах Allis подчёркивает, что эпигенетические механизмы служат своеобразным интерфейсом между генетической программой и внешними воздействиями. Такие факторы, как питание, стресс, физическая активность, воздействие токсинов и социальные условия, могут влиять на эпигенетическое состояние клеток.

Jaenisch и Bird также указывают, что эпигенетические изменения могут быть стабильными и сохраняться при делении клеток, а в некоторых случаях — передаваться следующим поколениям. Это означает, что условия среды способны оказывать долговременное влияние на экспрессию генов, не изменяя при этом структуру ДНК. Таким образом, эпигенетика расширяет классическое понимание наследственности, включая в него влияние внешних факторов на биологические процессы.

Метилирование ДНК; Метилирование ДНК является одним из наиболее изученных и стабильных эпигенетических механизмов регуляции экспрессии генов. Оно заключается в ковалентном присоединении метильной группы к цитозиновым остаткам ДНК, преимущественно в составе CpG-динуклеотидов. Как подчёркивает С. D. Allis, метилирование ДНК играет ключевую роль в долговременном подавлении транскрипционной активности генов и поддержании клеточной идентичности.



В геноме эукариот CpG-динуклеотиды распределены неравномерно. Особое значение имеют CpG-островки — участки ДНК с высокой концентрацией CpG, которые часто располагаются в промоторных областях генов. В норме промоторы активно транскрибируемых генов, как правило, неметилированы, тогда как их метилирование приводит к подавлению экспрессии. Таким образом, метилирование ДНК служит важным механизмом контроля включения и выключения генов. С точки зрения молекулярного механизма метилирование оказывает влияние на экспрессию генов двумя основными путями. Во-первых, метильные группы могут препятствовать связыванию транскрипционных факторов с ДНК. Во-вторых, метилированные участки ДНК распознаются специальными белками, которые привлекают комплексы репрессоров и способствуют формированию компактного, транскрипционно неактивного хроматина. Эти процессы подробно описаны в работах Allis, где метилирование рассматривается как ключевой фактор формирования эпигенетической памяти клетки.

В книге Б. Льюина подчёркивается, что метилирование ДНК особенно важно для процессов эмбрионального развития, инактивации X-хромосомы и подавления активности повторяющихся последовательностей. Оно обеспечивает стабильность генома и предотвращает нежелательную активацию мобильных элементов. При этом метилирование может сохраняться при делении клеток, что позволяет передавать эпигенетическое состояние от одной клеточной генерации к другой.

Модификации гистонов: Модификации гистонов представляют собой ещё один фундаментальный эпигенетический механизм регуляции экспрессии генов. Гистоны — это белки, вокруг которых наматывается ДНК, формируя нуклеосомы, основные структурные единицы хроматина. Хвостовые участки гистонов могут подвергаться различным посттрансляционным модификациям, таким как ацетилирование, метилирование, фосфорилирование и убиквитинирование. Как отмечает Allis, именно модификации гистонов



обеспечивают высокую динамичность эпигенетической регуляции. В отличие от метилирования ДНК, которое часто связано с долговременным подавлением генов, модификации гистонов могут быстро изменяться в ответ на сигналы среды. Это делает их важным инструментом тонкой настройки транскрипционной активности.

Ацетилирование гистонов обычно связано с активацией экспрессии генов. Присоединение ацетильных групп ослабляет взаимодействие между ДНК и гистонами, делая хроматин более «открытым» и доступным для транскрипционного аппарата. Льюин подчёркивает, что высокий уровень ацетилирования характерен для участков генома с активной транскрипцией. Метилирование гистонов, в отличие от ацетилирования, может быть связано как с активацией, так и с репрессией генов, в зависимости от того, какой именно аминокислотный остаток подвергается модификации. Allis вводит концепцию «гистонового кода», согласно которой комбинации различных модификаций гистонов формируют своеобразный эпигенетический язык, определяющий функциональное состояние хроматина. Модифицированные гистоны служат платформой для связывания специализированных белков-регуляторов, которые распознают определённые эпигенетические метки. Таким образом, модификации гистонов не только изменяют физические свойства хроматина, но и участвуют в сложных регуляторных сетях, контролирующих экспрессию генов.

Ремоделирование хроматина: Ремоделирование хроматина представляет собой процесс изменения пространственной организации хроматина без изменения последовательности ДНК. Этот механизм тесно связан как с метилированием ДНК, так и с модификациями гистонов и является важным компонентом эпигенетической регуляции. Согласно Льюину, хроматин может существовать в различных функциональных состояниях — от плотно упакованного, транскрипционно неактивного, до разрыхлённого, доступного для транскрипции. Переход между этими состояниями



осуществляется с помощью специальных белковых комплексов, использующих энергию АТФ для перемещения, удаления или перестройки нуклеосом. Allis подчёркивает, что ремоделирование хроматина обеспечивает доступ транскрипционных факторов и РНК-полимеразы к ДНК. Без этого процесса даже наличие активирующих эпигенетических меток не всегда приводит к началу транскрипции. Таким образом, ремоделирование хроматина является необходимым условием для реализации эпигенетической информации. Ремоделирование играет важную роль в регуляции экспрессии генов во время развития, дифференцировки клеток и ответа на внешние сигналы. Оно позволяет клетке быстро адаптироваться к изменениям, изменяя структуру хроматина в определённых участках генома. При этом такие изменения могут быть временными или закрепляться на длительный срок в зависимости от биологического контекста.

Взаимосвязь эпигенетических механизмов: Метилирование ДНК, модификации гистонов и ремоделирование хроматина не действуют изолированно. Как подчёркивает Allis, они образуют единую, взаимосвязанную систему регуляции экспрессии генов. Метилирование ДНК может инициировать формирование репрессивных гистоновых меток, а модификации гистонов, в свою очередь, влияют на структуру хроматина и доступность ДНК.

Льюин рассматривает эту систему как многоуровневую регуляторную сеть, обеспечивающую точный контроль над работой генов. Благодаря такому взаимодействию эпигенетические механизмы позволяют геному быть стабильным по структуре, но гибким по функции.

Метилирование ДНК как механизм адаптации

Метилирование ДНК является одним из ключевых эпигенетических механизмов, позволяющих клетке адаптироваться к изменениям окружающей среды. Этот процесс заключается в присоединении метильной группы к цитозину, чаще всего в контексте CpG-островков — коротких участков ДНК,



богатых последовательностями цитозин-гуанин. CpG-островки часто располагаются в промоторных областях генов, играя важную роль в регуляции транскрипционной активности. Метилирование в этих областях обычно подавляет экспрессию соответствующего гена, тогда как деметилирование может способствовать его активации.

Одной из особенностей метилирования является его **обратимость**. В отличие от генетических мутаций, метильные метки могут устанавливаться и удаляться в ответ на сигналы внешней среды, что обеспечивает гибкость адаптационных процессов. Данные многочисленных исследований показывают, что изменения в питании, воздействие токсинов, стрессовые факторы и даже социальные условия способны влиять на уровень метилирования в клетках. Например, ограничение некоторых нутриентов, таких как фолаты и витамины группы В, может изменять доступность метильных доноров, что отражается на глобальных и локальных паттернах метилирования ДНК.

Метилирование ДНК играет важную роль в процессе клеточной дифференцировки и поддержании геномной стабильности. Оно обеспечивает селективное включение и выключение генов в разных типах клеток, создавая специфические клеточные программы. В ответ на изменения окружающей среды клетки могут модифицировать свой эпигеном, что позволяет адаптироваться к новым условиям без необходимости изменения последовательности ДНК. Такая гибкость обеспечивает возможность долгосрочной клеточной памяти и влияет на фенотипические проявления организма. Исследования также показывают, что паттерны метилирования могут сохраняться в течение нескольких поколений клеток и даже передаваться потомкам, что позволяет организмам учитывать опыт предыдущих поколений при адаптации к окружающей среде. Этот механизм особенно важен в контексте хронического воздействия внешних факторов, таких как стресс или токсическое воздействие, когда быстрое генетическое



изменение невозможно, а эпигенетическая перестройка обеспечивает эффективный ответ. Влияние внешних факторов на метилирование ДНК имеет прямое значение для здоровья человека. Нарушения нормальных паттернов метилирования могут приводить к дисфункции генов, участвующих в клеточном цикле, апоптозе и репарации ДНК, что в конечном итоге способствует развитию различных заболеваний, включая онкологические и метаболические расстройства. Одновременно понимание того, как окружающая среда формирует метильные паттерны, открывает перспективы для разработки профилактических и терапевтических стратегий, направленных на коррекцию эпигенетических нарушений.

Таким образом, метилирование ДНК является динамическим механизмом адаптации, который интегрирует сигналы из внешней среды, регулирует экспрессию генов и обеспечивает клеточную и организменную пластичность. Исследование этого процесса позволяет глубже понять, как геном реагирует на изменения среды и как эпигенетические механизмы могут быть использованы для сохранения здоровья и лечения заболеваний.

Ацетилирование и метилирование гистонов и их влияние на активность генов

Ацетилирование и метилирование гистонов являются основными посттрансляционными модификациями, которые регулируют активность генов через изменение структуры хроматина. Согласно гипотезе «гистонового кода» (Allis), комбинации различных модификаций хвостовых участков гистонов формируют своеобразный «код», определяющий, будет ли ген активным или подавленным.

Ацетилирование гистонов

Ацетилирование происходит за счёт присоединения ацетильной группы к лизиновым остаткам N-концевых хвостов гистонов. Этот процесс снижает положительный заряд гистонов, ослабляя их взаимодействие с отрицательно заряженной ДНК. В результате нуклеосомы становятся менее компактными,



хроматин «открывается», и транскрипционные факторы, а также РНК-полимераза получают доступ к промотору гена. Киселёв отмечает, что ацетилирование характерно для активно транскрибируемых генов, например, для тех, которые участвуют в клеточном цикле и метаболизме. Интенсивность ацетилирования часто коррелирует с уровнем экспрессии: чем выше ацетилирование H3 и H4, тем более активен ген. Ацетилирование также создаёт платформу для связывания белков с доменами, распознающими ацетильные метки, что усиливает активность транскрипции.

Метилирование гистонов

Метилирование может иметь как стимулирующее, так и подавляющее действие на транскрипцию, в зависимости от позиции и степени модификации. Например:

- **H3K4me3 (триметилирование четвертого лизина гистона H3)** — маркер активных промоторов; обычно ассоциируется с включёнными генами.
- **H3K9me3 и H3K27me3** — метки репрессии, формируют компактный хроматин и препятствуют связыванию транскрипционных факторов.

Allis подчёркивает, что метилирование гистонов не действует изолированно. Комбинации меток и их сочетание с другими модификациями, такими как ацетилирование или фосфорилирование, создают сложную регуляторную сеть, которая обеспечивает точное включение и выключение генов.

Влияние на активность генов

В совокупности ацетилирование и метилирование гистонов определяют доступность ДНК и функциональное состояние хроматина. Активирующие модификации делают промоторные области доступными для транскрипционного аппарата, обеспечивая синтез мРНК. Репрессивные метки формируют плотный хроматин, блокируя транскрипцию.



Киселёв также отмечает, что комбинации модификаций позволяют клеткам быстро реагировать на внешние и внутренние сигналы, например, на стресс, изменение условий питания или сигналы развития. В некоторых случаях такие эпигенетические изменения могут сохраняться на протяжении нескольких клеточных поколений, создавая «эпигенетическую память» клетки. Таким образом, ацетилирование и метилирование гистонов являются ключевыми механизмами регуляции экспрессии генов. Они обеспечивают динамическую, адаптивную и точную настройку активности генома, позволяя клеткам поддерживать специализированные функции и реагировать на изменения среды.

Влияние питания, стресса, токсинов и образа жизни на эпигенетику

Эпигенетические механизмы активно реагируют на внешние факторы, такие как питание, стресс, токсическое воздействие и образ жизни. Исследования Feil и Fraga показывают, что состав рациона, наличие витаминов и микронутриентов, а также энергетический баланс могут изменять метилирование ДНК и модификации гистонов. Например, недостаток фолатов или витамина B12 способен снижать метилирование ДНК, что может приводить к изменению активности генов, регулирующих метаболизм и рост.

Стресс, в том числе хронический психологический, также вызывает эпигенетические изменения. Эти изменения затрагивают гены, участвующие в регуляции гормональной системы и реакции на стресс, что подтверждается исследованиями на животных и людях. Токсины окружающей среды, включая химические загрязнители и тяжелые металлы, способны индуцировать метилирование или деметилирование определённых участков ДНК, что может повышать риск заболеваний.

Образ жизни, включающий физическую активность, режим сна и привычки, также влияет на эпигенетический профиль. Всемирная организация здравоохранения (WHO) и НИИ подчеркивают, что благоприятные привычки могут способствовать поддержанию нормальной экспрессии генов и



снижению риска хронических заболеваний. Эпигенетические изменения могут сохраняться в течение жизни клетки и передаваться дочерним клеткам, обеспечивая так называемую «эпигенетическую память». Как указывает Allis, это особенно важно для дифференцированных клеток, где стабильные метки ДНК и модификации гистонов поддерживают специфическую программу экспрессии генов.

Ponting и соавторы подчёркивают, что наследование эпигенетических меток зависит от устойчивости модификаций и работы ферментов, поддерживающих метилирование и ацетилирование. Несмотря на это, вопросы о передаче эпигенетических изменений между поколениями остаются предметом научных споров. Часть исследований показывает возможное межпоколенческое наследование через гаметы, но механизмы этого процесса ещё не до конца изучены, и наблюдения в разных системах иногда противоречивы. Эпигенетика играет ключевую роль в развитии различных заболеваний. Esteller отмечает, что нарушения метилирования ДНК и модификаций гистонов тесно связаны с онкологическими процессами. Гипо- или гиперметилирование генов-супрессоров опухолей и онкогенов способствует возникновению раковых клеток и их прогрессированию.

Хронические заболевания, включая диабет, сердечно-сосудистые патологии и неврологические расстройства, также связаны с эпигенетическими нарушениями. Hoesjmakers подчёркивает, что нестабильность генома и нарушения репарации ДНК могут усиливаться под влиянием эпигенетических изменений, создавая связь между адаптацией организма к стрессу и развитием патологий. Таким образом, эпигенетика выступает как мост между нормальной физиологической адаптацией и патологическими состояниями. Эпигенетические исследования открывают возможности для терапевтических вмешательств. Существуют препараты, направленные на ингибирование ДНК-метилтрансфераз или гистондеацетилаз, которые уже применяются в терапии онкологических заболеваний. Обзорные статьи Nature



Reviews Genetics и данные NIH Epigenomics Program подчеркивают потенциал эпигенетической медицины в корректировке экспрессии генов без изменения последовательности ДНК.

Однако исследования имеют ограничения. Сложность эпигенетических сетей, межиндивидуальная вариабельность и влияние множества факторов среды затрудняют точное прогнозирование эффектов терапии. Кроме того, многие наблюдения получены на моделях *in vitro* и животных, что требует осторожности при переносе результатов на человека. Будущие направления включают более точное картирование эпигеномов, разработку селективных эпигенетических модификаторов и интеграцию эпигенетических данных в персонализированную медицину.

Заключение

Эпигенетика демонстрирует, что геном — не статичная программа, а динамичная система, способная адаптироваться к окружающей среде. Она объясняет, как питание, стресс, токсины и образ жизни влияют на активность генов, а также как стабильные эпигенетические метки могут передаваться дочерним клеткам. Нарушения этих процессов связаны с онкологическими и хроническими заболеваниями, а понимание их механизмов открывает перспективы для терапии.

Значение эпигенетики выходит за рамки чистой науки: она имеет практическую ценность для медицины, здравоохранения и профилактики заболеваний, предоставляя инструменты для управления экспрессией генов и адаптацией организма к окружающей среде.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Allis C.D., Jenuwein T., Reinberg D. *Epigenetics*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2007.
2. Jaenisch R., Bird A. Epigenetic regulation of gene expression. *Nature Reviews Genetics*, 2003; 4(2): 97–109.



3. Feil R., Fraga M.F. Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. *Nature Reviews Genetics*, 2012; 13(2): 97–109.
4. Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nature Reviews Genetics*, 2011; 12(12): 861–874.
5. Ponting C.P., Oliver P.L., Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs. *Cell*, 2009; 136(4): 629–641.
6. Hoeijmakers J.H.J. DNA damage, aging, and cancer. *New England Journal of Medicine*, 2009; 361: 1475–1485.
7. Jackson S.P., Bartek J. The DNA-damage response in human biology. *Nature*, 2009; 461: 1071–1078.
8. Lindahl T., Wood R.D. Quality control by DNA repair. *Science*, 1999; 286: 1897–1905.
9. Льюин Б. *Гены*. М.: БИНОМ, 2006.
10. Киселёв Л.Л. *Молекулярные основы биологии клетки*. СПб.: Питер, 2010.
11. Стент Г., Кальвин М. *Молекулярная генетика*. М.: Мир, 2004.
12. Инге-Вечтомов С.Г. *Генетика с основами селекции*. СПб., 2008.
13. WHO. *Genomics and Precision Medicine: Opportunities and Challenges*. Geneva: World Health Organization, 2020.
14. NIH Epigenomics Program Publications. **National Institutes of Health**, 2018–2022.