

ЭПИГЕНЕТИКА СТАРЕНИЯ: ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

DOI: 10.37586/2949-4745-2-2023-88-93

УДК: 575.2

Стражеско И.Д.¹, Есакова А.П.², Акопян А.А.¹, Ткачева О.Н.¹

¹ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

² ФГБУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Резюме

Старение является комплексным биологическим процессом, на который влияет множество факторов, включая генетические, средовые и поведенческие. Последние исследования показывают, что эпигенетические изменения играют важную роль в процессе старения, так как они регулируют генную экспрессию и влияют на клеточные функции. К эпигенетическим модификациям относятся метилирование ДНК, модификации гистонов, экспрессия некодирующей РНК и другие механизмы. В обзоре обсуждается роль метилирования ДНК в регуляции генной экспрессии и его связь с возраст-ассоциированными заболеваниями, включая онкологические и нейродегенеративные заболевания. Также в статье обсуждается роль модификаций гистонов и их влияние на структуру хроматина и экспрессию генов. Дополнительно обзор затрагивает участие молекулярных признаков старения в развитии возраст-ассоциированных заболеваний. Понимание роли эпигенетических механизмов в старении критически важно для поиска новых вмешательств, способных замедлить процессы старения.

Ключевые слова: старение; эпигенетика; метилирование; ДНК; гистоны; рак; болезнь Альцгеймера.

Для цитирования: Стражеско И.Д., Есакова А.П., Акопян А.А., Ткачева О.Н. Эпигенетика старения: основные механизмы. *Проблемы геронауки*. 2023; 2: 88–93. DOI: 10.37586/2949-4745-2-2023-88-93

BASIC EPIGENETIC MECHANISMS OF AGING

Strazhesko I.D.¹, Yesakova A.P.², Akopyan A.A.¹, Tkacheva O.N.¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Moscow, Russia

² Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract

The process of aging is a complex biological phenomenon that is influenced by multiple factors, including genetics, environment, and lifestyle. Recent studies have shown that epigenetic modifications play an important role in the aging process, as they regulate gene expression and ultimately affect cellular function. Epigenetic

modifications include DNA methylation, histone modification, and non-coding RNA expression, among others. The authors of the review discuss the role of DNA methylation in regulating gene expression and its relationship to age-related diseases such as cancer and neurodegeneration. Also, the role of histone modification and its impact on chromatin structure and gene expression is reviewed in the article. Additionally, review provides information on involvement of molecular hallmarks of aging in age-related diseases. Understanding the role of epigenetic mechanisms in aging is crucial for developing new interventions that could potentially slow down or even reverse the aging process.

Keywords: aging; epigenetics; methylation; DNA; histones; cancer; Alzheimer's disease.

For citation: Strazhesko I.D., Yesakova A.P., Akopyan A.A., Tkacheva O.N. Basic epigenetic mechanisms of aging. *Problems of Geroscience*. 2023; 2: 88–93. DOI: 10.37586/2949-4745-2-2023-88-93

ВВЕДЕНИЕ

Старение является естественным процессом функционирования живого организма, характеризуется прогрессирующим снижением функциональных характеристик органов и тканей и нарастанием риска смерти организма. На биологическом уровне старение связано с аккумулярованием самых разнообразных повреждений на молекулярном и клеточном уровнях. Со временем эти повреждения ведут к постепенному истощению физиологических ресурсов и повышению риска многочисленных болезней, а также к общему спаду индивидуальной жизнеспособности [1]. Современная геронтология уделяет значительное внимание изучению биологических механизмов, в том числе эпигенетических. В настоящий момент не вызывает сомнения, что процесс старения регулируется несколькими механизмами, вступающими в сложные взаимодействия. Например, укорочение и дисфункция теломер, окислительные повреждения ДНК, накопление соматических мутаций, нарушения на уровне клеточного взаимодействия [2]. Эпигенетические механизмы оказывают влияние на экспрессию генов посредством ремоделирования хроматина, метилирования ДНК, модификации гистонов, не изменяя исходную последовательность ДНК. Несколько исследований продемонстрировали, что изменения в функционировании эпигенетических механизмов способны повлечь за собой нарушение нормальной экспрессии генов, являются основой процесса старения и ряда возраст-ассоциированных заболеваний [3]. Эпигенетические изменения, возникающие в ходе старения стохастически или под влиянием факторов внешней среды, обуславливают феномен «эпигенетического дрейфа», критически важного в регуляции механизма старения. Снижение уровня метилирования ДНК при старении является примером одного из аспектов эпигенетического дрейфа,

наблюдаемым наряду со специфическими модификациями гистонов. Исследование связи эпигенетического дрейфа со старением на монозиготных близнецах выявило, что в парах молодых близнецов эпигенетические изменения были единичными, в то время как у близнецовых пар старшей возрастной группы обнаруживались значительные изменения метилирования ДНК и модификации хроматина в различных тканях [4–5].

Таким образом, цель обзора состоит в обобщении знаний о молекулярных механизмах, лежащих в основе эпигенетических модификаций при старении, и их связи с возраст-ассоциированными заболеваниями.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ

1. Метилирование ДНК

Изменения степени метилирования ДНК, включая как гипо-, так и гиперметилирование ДНК, проявляются по мере старения организма [6]. Метилирование ДНК подразумевает присоединение метильной группы к цитозину в составе CpG-нуклеотида. Метилирование ДНК играет важную роль в дифференцировке клеток и регуляции экспрессии генов [7]. CpG-островки, расположенные рядом с промоторными областями генов, вовлеченных в дифференцировку клеток и развитие организма, метилируются, как только соответствующие этапы онтогенеза преодолены, а по мере старения — гиперметилируются [8]. Поддержание метилирования ДНК в специфических локусах необходимо для контроля различий в экспрессии отцовского и материнского аллелей, т.н. геномного импринтинга [9]. По завершении фазы развития геном соматических клеток содержит 1% метилированных цитозиновых оснований ДНК [10].

2. Гипометилирование генома и старение

Впервые экспериментальное доказательство снижения степени метилирования ДНК получили Г.Д. Бердышев и Б.Ф. Ванюшин, обнаружившие, что содержание 5-метилцитозина в ДНК, полученной из различных тканей *Oncorhynchus gorbuscha*, снижалось по мере онтогенеза [11]. В дальнейших исследованиях было установлено, что максимальное количество 5-метилцитозина содержится в ДНК клеток эмбрионов и новорожденных млекопитающих и снижается по мере взросления и старения организма. В лабораторных условиях было показано, что концентрация 5-метилцитозина снижалась пропорционально количеству клеточных делений [12]. Эти и другие исследования позволили заключить, что концентрация 5-метилцитозина имеет непосредственную связь со старением и продолжительностью жизни. Прогрессирующее снижение уровня метилирования ДНК, в первую очередь, затрагивает CG-богатые повторы. Однако деметилирование затрагивает и уникальные кодирующие последовательности в стареющих клетках мозга, сердца, печени и других тканей. Сравнение метиломов CD4⁺ Т-клеток у новорожденных и пожилых людей в кросс-секционном исследовании, проведенное с помощью метода полногеномного бисульфитного секвенирования, подтвердило, что гипометилирование стоит расценивать как признак старения [13]. В пользу связи снижения уровня метилирования со старением может свидетельствовать низкая концентрация 5-метилцитозина в сенесцентных клетках по сравнению со способными к делению [14]. Общее снижение уровня метилирования ДНК не означает, что отдельные сайты будут обязательно деметилированы с возрастом. Гиперметилирование отдельного гена, связанное с возрастом, было впервые зафиксировано у гена рецептора к эстрогену в ткани кишечника [15]. Эти данные позволили предположить, что ассоциированные с возрастом изменения метилирования могут затрагивать гены избирательно, подчиняясь некоторой закономерности, и, как следствие, применяться для определения возраста. Таким образом, несколько научных коллективов предложили свои варианты «эпигенетических часов», или «часов метилирования», — набора верифицированных на больших выборках CpG-сайтов, оценка метилирования которых позволяет с некоторой погрешностью установить возраст. Наиболее широко известная модель «эпигенетических часов», предложенная Хорватом, включает 353 CpG-сайта, коэффициент корреляции предсказания с фактическим возрастом равен 0,96, а погрешность — 3,6 года [16]. В литературе нередко упоминаются и другие модели «эпигенетических часов»: к примеру, предложенная Hannum и соавт. также отличается высокой точностью, коэффициент корреляции с реальным возрастом не ниже 0,9, погрешность не превышает 5 лет [17]. Тем не менее следует учитывать, что даже самые точные «эпигенетические часы» обладают некоторыми особенностями, например, согласно данным оригинальной

публикации Horwath и соавт., погрешность в определении возраста значительно варьировалась в различных тканях и составила 2,7 года для образцов цельной крови, 9,2 года — для сердечной мышцы, 12 лет — для фибробластов дермы [16]. Кроме того, было показано, что при исследовании метилирования ДНК, полученной из образцов пожилых людей по методу «эпигенетических часов», точность определения возраста снижалась [18]. Таким образом, на текущий момент применение «эпигенетических часов» для оценки акселерации процесса старения (ускоренного старения) сомнительно и требует дальнейших модификаций. Важное усовершенствование для часов Horwath и соавт. — GrimAge открывает перспективы для клинического применения. В отличие от классических моделей «эпигенетических часов», GrimAge основаны на корреляции сайтов метилирования с биохимическими маркерами (адреномедуллин, С-реактивный белок, ингибитор активатора плазминогена-1, фактор роста и дифференцировки GDF-15), также учитывалось курение как существенный внешнесредовый фактор. В исследовании Lu и соавт. было показано, что применение GrimAge может с высокой точностью предсказывать продолжительность жизни и возраст начала хронических заболеваний [19]. В целом применение эпигенетических маркеров в клинической практике на настоящий момент преждевременно, несмотря на появление в свободной продаже теста PhenoAge на основе модели «эпигенетических часов» [20]. Помимо вышеупомянутых ограничений «эпигенетических часов», внедрению их в клиническую практику препятствует и отсутствие надежных экспериментальных данных о возможности эффективного воздействия на ускоренное старение или профилактики возраст-зависимых заболеваний посредством влияния на метилом.

3. Ремоделирование хроматина

Хроматин — полимерная структура, представленная комплексом ДНК и гистоновых белков. Хроматин и эпигенетические факторы воздействуют на экспрессию генов, регулируя доступ транскрипционных факторов к молекуле ДНК. Хроматин претерпевает множество изменений, однако наиболее значительные происходят в периоде эмбрионального развития, когда изменения эпигенетических меток по всему геному согласованно управляют экспрессией генов для обеспечения формирования и развития различных органов и тканей. Подобные изменения хроматина может претерпевать и в ходе физиологического старения по различным причинам, в том числе из-за воздействий внешней среды. Кроме того, эпигенетические изменения могут возникать спонтанно, наследоваться и сохраняться в поколениях [21]. Исследования хроматина на мышах показало, что его изменения оказывают влияние на процесс транскрипции и, таким образом, могут быть вовлечены в некоторые транскрипционные изменения, наблюдаемые при старении [22]. Так как хроматин может претерпевать изменения в ответ на влияние факторов окружающей

среды, уместно предположить, что именно хроматин опосредует воздействие внешних стимулов на генетический аппарат организма в течение жизни [23], в том числе устойчивые изменения хроматина могут сохраняться как следствие предыдущих средовых воздействий и приводить к изменению фенотипа [24]. Гетерохроматин — транскрипционно неактивный хроматин, представленный связью гетерохроматин-белка 1 (heterochromatin protein 1, HP1) с гистоновой меткой H3K9me3. При прогерии Хатчинсона-Гилфорда и синдроме Вернера наблюдается снижение уровня гетерохроматина и снижение содержания HP1 и меток H3K9me3, H3K27me3 [25]. Физиологическое старение человека также сопровождается утратой HP1 и H3K9me3. В литературе встречаются предположения, что повреждения ДНК лежат в основе потери гетерохроматина при старении [26]. Возможно, при физиологическом старении именно утрата гетерохроматина приводит к изменению сплайсинга белка ламина А, что идентично последствию мутации, ассоциированной с синдромом Хатчинсона-Гилфорда [27]. Кроме того, из исследования Mochida и соавт. стало известно, что аутофагосомы могут избирательно разрушать как эндоплазматический ретикулум, так и ядерную оболочку. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы изучить потенциальное влияние нарушения процессов аутофагии при старении на утрату гетерохроматина.

4. Модификации гистонов

Нити ДНК, связанные с гистоновыми белками, образуют хроматин. Гистоновые белки позволяют компактно хранить ДНК, упаковывая ее в пределах ядер клеток. Первый уровень компактизации — нуклеосома — подразумевает оборачивание нити ДНК вокруг гистонов. Каждая нуклеосома включает по две молекулы гистонов H2A, H2B, H3 и H4. Участок ДНК протяженностью 146 п.н. обернут вокруг соединенных гистонов, что формирует нуклеосомную нить. Модификации гистонов представлены различными видами химических преобразований: ацетилированием, метилированием, фосфорилированием, убиквитинированием, изомеризацией пролина и другими [28]. С процессами старения в большей степени связаны такие типы модификаций, как метилирование и ацетилирование. Эти типы модификаций могут затрагивать кор нуклеосомы, концевые участки и в отдельных случаях глобулярный домен. Известно, что процесс старения сопровождается не только модификацией гистонов, но и их утратой. Снижение количества гистонов и их синтеза было обнаружено как у мышей, так и у человека. Например, в культуре фибробластов, полученных из клеток человека 92 лет, содержалось на 50% меньше гистонов, чем в культуре фибробластов, полученной от 9-летнего ребенка [29]. Тем временем механизм утраты гистонов и его непосредственное влияние на процесс старения остается мало изученным.

В исследовании на культуре сенесцентных фибробластов человека удалось обнаружить, что

искусственно вызванная экспрессия теломеразы подавляла утрату гистонов [30]. Следовательно, можно предположить, что укорочение теломер, сопровождающееся повреждением ДНК, вовлечено в механизм утраты гистонов. В процессе модификации гистонов участвуют специальные ферменты, катализирующие соответствующие химические реакции. Например, несколько белков из состава групп Polycomb (PcG) и Trithorax (TrxG), катализирующих триметилирование гистона H3K4me3, играют важную роль в эпигенетической регуляции транскрипционных процессов. В эксперименте на *Drosophila melanogaster* установлено, что управление работой этих ферментов может оказывать антивозрастной эффект [31].

РОЛЬ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И СТАРЕНИИ

Так как эпигенетические влияния в той или иной степени управляют функциональными и фенотипическими особенностями клетки на протяжении всего ее жизненного цикла, патологические изменения эпигенетической регуляции, характерные для старения, могут участвовать и в процессе развития возраст-ассоциированных заболеваний.

1. Эпигенетика, старение и канцерогенез

В патогенезе злокачественных новообразований значительная роль отводится генетическим и эпигенетическим модификациям, и для ряда форм злокачественных опухолей возраст является одним из важных факторов риска [32–33]. Основным механизмом эпигенетических изменений при раке является нарушение регуляции метилирования ДНК. Утрата метилирования в специфических регуляторных областях и повторяющихся последовательностях, таких как Alu-повторы и длинные диспергированные повторы (LINE-1), связана с повышением нестабильности генома, перестройками генетического материала и, как следствие, повышением риска формирования опухоли [34]. В то же время причиной формирования опухоли может быть и гиперметилирование, если оно затрагивает промоторные области генов-супрессоров опухолей [35]. В ряде исследований было установлено, что нарушение активности ферментов, катализирующих процессы модификации гистонов, может также влиять на канцерогенез. Например, экспрессия гистоновой метилтрансферазы EZH2, опосредующей триметилирование гистона H3, повышается при раке предстательной железы, раке молочной железы, раке яичников [36–39]. Согласно литературным данным, нарушение баланса активности между гистон-ацетилазами и гистон-деацетилазами приводит к изменению регуляции хроматина и транскрипционной активности, что меняет паттерн экспрессии генов и, таким образом, является одним из звеньев канцерогенеза [40]. Еще один важный механизм старения, вовлеченный в канцерогенез, опосредуется некодирующими РНК [41]. Длинные некодирующие РНК MALAT1, SALNR

и NOTAIР участвуют в процессе пролиферации опухоли, метастазировании, ангиогенезе. В настоящее время длинные некодирующие РНК активно изучаются как потенциально эффективные лекарственные мишени [42].

2. Эпигенетика, старение и сердечно-сосудистые заболевания

Наряду с ожирением, сахарным диабетом и гипертонией возраст является существенным фактором риска таких сердечно-сосудистых патологий, как атеросклероз, инсульт и инфаркт миокарда [43]. По мере старения сердце и сосуды постепенно подвергаются фиброзу, нарастает жесткость, гипертрофируется стенка левого желудочка. Считается, что именно эпигенетические изменения являются звеном, опосредующим, с одной стороны, влияние генетического ландшафта, а с другой — внешнесредовые факторы риска, такие как курение, питание, нарушения циркадных ритмов [44]. Например, гипометилирование генома связывают с атеросклеротическими повреждениями у человека [45]. С другой стороны, при атеросклерозе наблюдается гиперметилирование промоторных областей атеропротективных генов, таких как *ESR1/2*, *ABCA1* и *KLF4* [46].

3. Эпигенетика, старение и болезнь Альцгеймера

Старение — самый значимый фактор развития болезни Альцгеймера (БА). Основываясь на результатах исследований связи старения и эпигенетических модификаций, научная группа под руководством R. Nativio предположила, что ремоделирование хроматина, влияя на экспрессию генов, может участвовать в старении мозга и прогрессии БА, и провела исследование ацетилирования лизина 16 гистона H4 (H4K16ac), роль которого уже описана для физиологического старения. В рамках исследования проводилось сравнение распределения H4K16ac по геному в образцах, полученных от пациентов с БА, пожилых когнитивно сохранных людей и молодых когнитивно сохранных добровольцев. Нарушения распределения H4K16ac наблюдались как в группе БА, так и в группе здоровых пожилых. В группе здоровых пожилых было отмечено повышение H4K16ac, в то время как в группе БА распределение H4K16ac было снижено [47]. К настоящему моменту в отношении БА расшифровано большое количество эпигенетических механизмов, и некоторые из них могут служить мишенями для лекарственных средств. Установлено, что гипометилирование генов *APP*, *PSEN1* и *PSEN2* может влиять на память и внимание, а в экспериментальных исследованиях S-аденозил L-метионин, выступая как донор метильной группы, способствует гиперметилированию промоторных областей генов *APP* и *PSEN1* и снижает их экспрессию [48]. Существуют данные, что повышение уровней витамина B12, фолатов и других веществ — источников метионина в продуктах питания может повысить доступность метионина и препятствовать повышению экспрессии генов *APP*

и *PSEN1* [49]. Так как в регуляции метилирования заметную роль занимает фермент DNMT, логично предположить, что ингибирование активности фермента может влиять на уровень метилирования генов, повышающих риск БА. Ингибиторы DNMT в клинической медицине применяются для лечения злокачественных новообразований и лейкемии [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования эпигенетических механизмов в процессе старения в значительной степени обогатили современную биogerонтологию и, что немаловажно, наметили перспективные пути для поиска средств борьбы со старением. Например, в работе Осампо и соавт. еженедельное введение транскрипционных факторов OSKM прогерийным мышам привело к увеличению их продолжительности жизни на 33–50% в сравнении с контрольной группой [51]. Тем не менее процесс старения на эпигенетическом уровне не исчерпывается влиянием транскрипционных факторов, но представляет собой сложный многоуровневый механизм, затрагивающий все процессы, опосредующие экспрессию и регуляцию генов.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Всемирная организация здравоохранения, всемирный доклад о старении и здоровье, 2015 https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186468/WHO_FWC_ALC_15.01_rus.pdf;jsessionid=55584A04FF0D7A5B02FABB96922C2097?sequence=3
2. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*. 2023 Jan 19;186(2):243–278. doi: 10.1016/j.cell.2022.11.001.
3. Flavahan W.A., Gaskell E., Bernstein B.E. Epigenetic plasticity and the hallmarks of cancer. *Science*. 2017; 357:eaal2380. PMID: 28729483
4. Lévesque M.L., Casey K.F., Szyf M. et al. Genome-wide DNA methylation variability in adolescent monozygotic twins followed since birth. *Epigenetics*. 2014;9(10):1410–21. PMID: 25437055
5. Martin G.M. Epigenetic drift in aging identical twins. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(30):10413–4. PMID: 16027353
6. Fraga M.F., Esteller M. Epigenetics and aging: the targets and the marks. *Trends Genet*. 2007;23(8):413–8. doi: 10.1016/j.tig.2007.05.008.
7. Holliday R., Pugh J.E. DNA modification mechanisms and gene activity during development. *Science*. 1975;187:226–32. PMID: 1111098.
8. Bamman M.M., Brooks J.D., Myers R.M., Absher D. Differential DNA methylation with age displays both common and dynamic features across human tissues that are influenced by CpG landscape. *Genome Biol*. 2013;14(9):R102. doi: 10.1186/gb-2013-14-9-r102.
9. Li E., Beard C., Jaenisch R. Role for DNA methylation in genomic imprinting. *Nature*. 1993;366:362–5. doi: 10.1038/366362a0. PMID: 8247133.
10. Ehrlich M., Gama-Sosa M.A., Huang L-H., Midgett R.M., Kuo K.C., McCune R.A. et al. Amount and distribution of 5-methylcytosine in human DNA from different types of tissues or cells. *Nucleic Acids Res*. 1982;10:2709–21. doi: 10.1093/nar/10.8.2709

11. Vanyushin, B.F., Korotaev, G.K., Mazin, A.L. and Berdishev, G.D. Investigation of some characteristics of the primary and secondary structure of DNA from the liver of spawning humpback salmon. *Biochemistry (Mosc.)*. 1969; 34:191–198. PMID: 5801319.
12. Wilson V.L. and Jones P.A. DNA methylation decreases in aging but not in immortal cells. *Science*. 1983; 220:1055–105. doi: 10.1126/science.6844925
13. Heyn H., Li N., Ferreira H.J., Moran S., Pisano D.G., Gomez A. et al. Distinct DNA methylomes of newborns and centenarians. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109:10522–7. doi: 10.1073/pnas.1120658109.
14. Wilson V.L. and Jones P.A. DNA methylation decreases in aging but not in immortal cells. *Science*. 1983; 220: 1055–1057. doi: 10.1126/science.6844925. PMID: 6844925.
15. Issa J-PJ., Ottaviano Y.L., Celano P., Hamilton S.R., Davidson N.E., Baylin S.B. Methylation of the oestrogen receptor CpG island links ageing and neoplasia in human colon. *Nat Genet*. 1994; 7:536–40. doi: 10.1038/ng0894-536.
16. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol*. 2013;14:R115. doi: 10.1186/gb-2013-14-10-r115
17. Hannum G., Guinney J., Zhao L., Zhang L., Hughes G., Sada S., Klotzle B., Bibikova M., Fan J.B., Gao Y. et al. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Mol. Cell*. 2013; 49:359–367. doi: 10.1016/j.molcel.2012.10.016
18. El Khoury L.Y., Gorrie-Stone T., Smart M. et al. Systematic underestimation of the epigenetic clock and age acceleration in older subjects. *Genome Biol*. 2019;20:283 doi:10.1186/s13059-019-1810-4
19. Lu A.T., Quach A., Wilson J.G. et al. DNA methylation GrimAge strongly predicts lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(2):303–327. doi: 10.18632/aging.101684
20. Levine M.E., Lu A.T., Quach A. et al. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY)*. 2018;10(4):573– 591. doi: 10.18632/aging.101414
21. Holliday R. The inheritance of epigenetic defects. *Science*. 1987; 238:163–170. doi: 10.1126/science.3310230
22. Southworth L. K., Owen A. B. and Kim S. K. Aging mice show a decreasing correlation of gene expression within genetic modules. *PLoS Genet*. 2009; 5:e1000776. doi: 10.1371/journal.pgen.1000776
23. Gut P. and Verdin E. The nexus of chromatin regulation and intermediary metabolism. *Nature*. 2013; 502:489–498. doi: 10.1038/nature12752. PMID: 24153302.
24. Seong K. H., Li D., Shimizu H., Nakamura R., Ishii, S. Inheritance of stress-induced, ATF-2-dependent epigenetic change. *Cell*. 2011;145:1049–1061. doi: 10.1016/j.cell.2011.05.029
25. Shumaker D.K., Dechat T., Kohlmaier A., Adam S.A., Bozovsky M.R., Erdos M.R., Eriksson M., Goldman A.E., Khuon S., Collins F.S. et al. Mutant nuclear lamin A leads to progressive alterations of epigenetic control in premature aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006; 103: 8703–8708. doi: 10.1073/pnas.0602569103
26. Oberdoerffer P., Sinclair D.A. The role of nuclear architecture in genomic instability and ageing. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 2007; 8: 692–702. doi: 10.1038/nrm2238
27. Scaffidi P., Misteli T. Lamin A-dependent nuclear defects in human aging. *Science*. 2006 May 19;312(5776):1059–63. doi: 10.1126/science.1127168. Epub 2006 Apr 27.
28. Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell*. 2007; 128(4): 693–705. doi: 10.1016/j.cell.2007.02.005
29. Liu L., Cheung T.H., Charville G.W. et al. Chromatin modifications as determinants of muscle stem cell quiescence and chronological aging. *Cell Rep*. 2013;4(1):189–204. doi: 10.1016/j.celrep.2013.05.043
30. O'Sullivan R.J., Kubicek S., Schreiber S.L., Karlseder J. Reduced histone biosynthesis and chromatin changes arising from a damage signal at telomeres. *Nat. Struct. Mol. Biol*. 2010;17:1218–1225. doi: 10.1038/nsmb.189
31. Siebold A.P., Banerjee R., Tie F., Kiss D.L., Moskowitz J., Harte P.J. Polycomb Repressive Complex 2 and Trithorax modulate *Drosophila* longevity and stress resistance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107(1): 169–74. doi: 10.1073/pnas.0907739107.
32. Alain L.F. Genetics, Epigenetics and Cancer. *Canc Therapy & Oncol Int J*. 2017; 4(2): 555634. DOI: 10.19080/CTOIJ.2017.04.555634
33. Takeshima H., Ushijima T. Accumulation of genetic and epigenetic alterations in normal cells and cancer risk. *NPJ Precis Oncol*. 2019;3:7. doi:10.1038/s41698-019-0079-0
34. Zheng Y., Joyce B.T., Liu L. et al. Prediction of genome-wide DNA methylation in repetitive elements. *Nucleic Acids Res*. 2017;45(15):8697–8711. doi:10.1093/nar/gkx587
35. Esteller M. CpG island hypermethylation and tumor suppressor genes: a booming present, a brighter future. *Oncogene*. 2002; 21: 5427–5440 doi:10.1038/sj.onc.1205600
36. Zhao Z., Shilatifard A. Epigenetic modifications of histones in cancer. *Genome Biol*. 2019; 20: 245. doi: 10.1186/s13059-019-1870-5
37. Xu K, Wu ZJ, Groner AC, He HH, Cai C, Lis RT, et al. EZH2 oncogenic activity in castration-resistant prostate cancer is Polycomb-independent. *Science* 2012;338:1465–9. doi: 10.1126/science.12159-8290. CD-RW2012-233
38. Beca F., Kensler K., Glass B. et al. EZH2 protein expression in normal breast epithelium and risk of breast cancer: results from the Nurses' Health Studies. *Breast Cancer Res*. 2017; 19, 21 doi:10.1186/s13058-017-0817-6
39. Li H., Zhang R. Role of EZH2 in Epithelial Ovarian Cancer: From Biological Insights to Therapeutic Target. *Front Oncol*. 2013;3:47. doi:10.3389/fonc.2013.00047
40. Di Cerbo V., Schneider R. Cancers with wrong HATs: the impact of acetylation, Briefings in Functional Genomics. 2013; 12(3): 231–243. doi:10.1093/bfpg/els065
41. Kour S., Rath P.C. Long noncoding RNAs in aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev*. 2016;26:1–21. doi:10.1016/j.arr.2015.12.001
42. Jin L., Song Q., Zhang W., Geng B., Cai J. Roles of long noncoding RNAs in aging and aging complications. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019;1865(7):1763–1771. doi:10.1016/j.bbdis.2018.09.021
43. North B.J., Sinclair D.A. The intersection between aging and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2012;110(8):1097–1108. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.246876
44. Prasher D., Greenway S.C., Singh R.B. The impact of epigenetics on cardiovascular disease. *Biochem Cell Biol*. 2020;98(1):12–22. doi:10.1139/bcb-2019-0045
45. Tabaei S., Tabaei S.S. DNA methylation abnormalities in atherosclerosis. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2019;47(1):2031–2041. doi:10.1080/21691401.2019.1617724
46. Zhang W., Song M., Qu J., Liu G.H. Epigenetic Modifications in Cardiovascular Aging and Diseases. *Circ Res*. 2018;123(7):773–786. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.312497
47. Nativio R., Donahue G., Berson A. et al. Dysregulation of the epigenetic landscape of normal aging in Alzheimer's disease. *Nat Neurosci*. 2018;21:497–505. doi:10.1038/s41593-018-0101-9
48. Scarpa S., Fusco A., D'Anselmi F., Cavallaro R. A. Presenilin 1 gene silencing by S-adenosylmethionine: a treatment for Alzheimer disease? *FEBS Lett*. 2003.541:145–148. doi: 10.1016/S0014-5793(03)00277-1
49. Fusco A., Nicolai V., Cavallaro R.A., Ricceri L., D'Anselmi F., Coluccia P., Calamandrei G., Scarpa S. B-vitamin deprivation induces hyperhomocysteinemia and brain S-adenosylhomocysteine, depletes brain S-adenosylmethionine, and enhances PS1 and BACE expression and amyloid-beta deposition in mice. *Mol Cell Neurosci*. 2008; 37(4):731–46. doi: 10.1016/j.mcn.2007.12.018
50. Giri A.K., Aittokallio T. DNMT Inhibitors Increase Methylation in the Cancer Genome. *Front Pharmacol*. 2019;10:385. doi:10.3389/fphar.2019.00385
51. Ocampo A., Reddy P., Martinez-Redondo P. et al. In Vivo Amelioration of Age-Associated Hallmarks by Partial Reprogramming. *Cell*. 2016;167(7):1719–1733.e12. doi: 10.1016/j.cell.2016.11.052