

## АДАПТИВНАЯ ЭПИБИОХИМИЯ И ЭПИГЕНЕТИКА

### Обзор

© 2015 Я.И. Бурьянов

Филиал Института биоорганической химии им. академиков  
М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, 142290 Пущино,  
Московская обл.; факс: +7(4967)330-527,  
электронная почта: buryanov@bibch.ru

Поступила в редакцию 16.03.15  
После доработки 21.04.15

В клетках всех организмов протекают энзиматические реакции постсинтетической модификации макромолекул. Эти реакции, которые можно назвать эпibiохимическими, относятся к особому типу и, в отличие от реакций с низкомолекулярными субстратами, протекают на уровне биополимеров, вызывая их ковалентную модификацию. Большинство эпibiохимических модификаций белков, ДНК и РНК обратимы и осуществляются соответственно с помощью модифицирующих трансфераз и демодифицирующих ферментов. Эпibiохимические (расположенные «над» низкомолекулярными метаболитами) модификации белков и нуклеиновых кислот выполняют разнообразную функциональную роль, включая участие в молекулярных механизмах адаптивной эпигенетической наследственности. В настоящей работе рассмотрены некоторые адаптивные эпibiохимические реакции и основанные на них адаптивные эпигенетические процессы, а также обсуждаются особенности эпигенетического наследования приобретенных признаков и границ биологической эволюции.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** адаптация, эпibiохимия, эпигенетика, трансгенерационная наследственность, эволюция.

История исследования молекулярных механизмов эпигенетики богата парадоксами. Так, до расшифровки структуры ДНК сторонники Т.Д. Лысенко на печальной памяти сессии ВАСХНИЛ 1948 г., критикуя гениальное предвидение И.И. Шмальгаузена, насмешливо замечали, что в его «субстрате филогенеза» имеется все: и наследственные изменения, и модификации, и изменения онтогенеза, и мутации [1]. В 1957 г. Ф. Крик, несмотря на свою же матричную модель репликации ДНК, беспомощно пытался объяснить присутствие в ДНК 5-метилцитидина в последовательности  $m^5CpG$  прямым включением этого динуклеотида в синтезируемую цепь [2]. Лысенко в защиту Ламарка на той же сессии отмечал, что «... положения ламаркизма, которыми признается активная роль внешней среды в формировании живого тела и наследственность приобретаемых свойств, в противо-

положность метафизике неодарвинизма (вейсманизма), отнюдь не порочны, а, наоборот, совершенно верны и вполне научны» [3]. В настоящее время созрела необходимость современной оценки научной значимости теории Ламарка наследования приобретенных признаков [4, 5]. Основанием для этого служат примеры эпигенетической адаптации организмов к условиям окружающей среды. К их числу относится явление яровизации растений. Термин «яровизация» был впервые предложен в 1929 г. Лысенко. В 1935 г. он стал редактировать научный журнал «Яровизация», где под этим термином (или более поздним английским – «вернализация» (vernalization)) рассматривается явление ускорения цветения растений под длительным воздействием пониженной температуры. Яровизация относится к эпигенетическим адаптивным процессам и сопровождается изменением структуры хроматина клетки. Наряду с участием некодирующих РНК в изменении структуры хроматина, этот процесс сопровождается посттрансляционной модификацией гистонов, пострепликативным метилированием ДНК и посттранскрипционными модификациями РНК. Эти биохими-

Принятые сокращения: БТШ – белки теплового шока, эбх-модификации – эпibiохимические модификации, МГЭ – мобильные генетические элементы, CpHpG (H = A, T или C), CpWpG (W = A или T),  $m^5C$  – 5-метилцитозин.

ческие модификации, которые можно назвать эпibiохимическими (эбх-модификации), относятся к особому типу: они протекают, в отличие от реакций с низкомолекулярными субстратами, на уровне биополимеров, вызывая их ковалентную модификацию. Большинство эбх-модификаций белков, ДНК и РНК обратимы и осуществляются соответственно с помощью специфических трансфераз и демодифицирующих ферментов. Эпibiохимические (расположенные «над» низкомолекулярными метаболитами) энзиматические модификации белков и нуклеиновых кислот протекают в клетках всех организмов и выполняют разнообразную функциональную роль, в том числе, они лежат в основе молекулярных механизмов адаптивной эпигенетической наследственности. В настоящем обзоре рассмотрены некоторые адаптивные эбх-модификации и основанные на них адаптивные эпигенетические процессы, а также обсуждаются особенности эпигенетических механизмов наследования приобретенных признаков и границ биологической эволюции.

### АДАПТИВНАЯ ЭПИБИОХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ

Существуют более сотни видов посттрансляционной энзиматической модификации белков, среди которых наиболее распространенными являются фосфорилирование, ацетилирование, метилирование, биотинилирование, убиквитинирование и ADP-рибозилирование, представляющие особый интерес с точки зрения их участия в эпигенетических процессах модификации гистонов и других белков хроматина, а также в различных процессах защиты клетки и целостности клеточного генома. Эбх-модификации регулируют энзиматическую активность белков, особенности их взаимодействия с другими белками и нуклеиновыми кислотами, определяют продолжительность жизни самих белков в клетке. Кроме того, эбх-модификации белков сопровождают внутриклеточную передачу сигналов окружающей среды от сенсоров-рецепторов на специфические молекулярные структуры клетки и ее генетический аппарат. Благодаря эбх-модификациям аминокислот ~30 тыс. различных белков, кодируемых эукариотическим геномом, способны к преобразованию в миллионы новых структурных форм.

В большинстве случаев ковалентные модификации белков обратимы и осуществляются специфическими ферментами. При этом сами модифицирующие ферменты могут подвергать-

ся регулируемым модификациям. Эбх-модификации ферментов регулируют клеточный метаболизм в ответ на различные сигналы окружающей среды. Классическим примером эбх-модификации является фосфорилирование—дефосфорилирование ферментов биосинтеза и распада гликогена и крахмала соответственно у животных и растений. Регуляция таких метаболических процессов осуществляется каскадом энзиматических реакций, амплифицирующих первичные гормональные сигналы [6, 7]. Эбх-модификации различных белков выполняют существенные адаптивные функции. В настоящем обзоре рассмотрение адаптивных эбх-модификаций белков ограничено только несколькими типами; не обсуждаются такие типы эбх-модификаций белков, как гликозилирование, липидирование и ADP-рибозилирование, требующие отдельного рассмотрения.

**Эпibiохимическая модификация белков в ответе на сигналы окружающей среды.** Все организмы имеют генетико-биохимические системы, обеспечивающие способность адаптироваться и выживать в меняющихся условиях окружающей среды. Ответные реакции регулируются многочисленными сигнальными каскадами, где на уровне первичной рецепции сигнала рецепторы-сенсоры сначала сами подвергаются автофосфорилированию, затем фосфорилируют регуляторные белки. Протеинфосфатазы являются важными клеточными регуляторами (такими же, как и протеинкиназы). Экспрессию генов, кодирующих индуцибельные белки ответа на сигналы окружающей среды, регулируют многочисленные транскрипционные факторы, активация которых осуществляется путем их фосфорилирования. Активированные транскрипционные факторы связываются со специфическими последовательностями регуляторно-промоторных областей генов и запускают их транскрипцию [8, 9]. Транскрипционные факторы — одно из самых больших семейств белков клетки, участвующих на конечных этапах регуляции экспрессии генов сигналами окружающей среды. В адаптации организма к повышенной температуре и другим стрессовым условиям большая роль принадлежит белкам теплового шока (БТШ), функционирующим в клетках всех организмов. У разных организмов эти белки практически идентичны [10]. В промоторах генов БТШ содержатся короткие специфические нуклеотидные последовательности, с которыми связываются факторы теплового шока. На поразительную структурно-функциональную консервативность генов БТШ всех организмов может указывать правильное функционирование промотора гена *hsp70* дрозофилы в клетках транс-

генных растений [11]. Защитная функция БТШ связана с поддержанием ими правильной конформации и функциональной активности внутриклеточных белков и защитой их от денатурации и агрегации. Некоторые БТШ могут функционировать в составе иммунной системы, участвуя в связывании и презентации антигенов [12]. Функционирование БТШ может регулироваться путем их фосфорилирования [13]. К одному из семейств белков теплового шока относятся убиквитин и другие убиквитин-подобные белки [14]. Убиквитин ковалентно связывается с различными белками и участвует в протеасомной утилизации старых внутриклеточных белков. БТШ интенсивно экспрессируются в условиях теплового шока, а постоянно присутствующие в клетках в малом количестве без тепловой индукции эти белки выполняют шаперонные защитные функции и участвуют в процессах белкового фолдинга и восстановления правильной третичной структуры поврежденных белков. Примером эбх-модификаций белков, выполняющих важные защитные функции, являются множественные модификации транскрипционного фактора p53, в том числе, фосфорилирование, ацетилирование и убиквитинилирование [15]. Белок p53 активируется различными стрессовыми сигналами и контролирует транскрипцию генов, кодирующих белки программы апоптоза и регуляторные белки клеточного цикла [16]. Белок p53 супрессирует формирование злокачественных опухолей, участвует в клеточной дифференцировке, контроле старения и индукции антиоксидантных генов и генов-антагонистов апоптоза. При появлении повреждений ДНК, а также при многочисленных стрессах, ведущих к повреждению ДНК, белок p53 активируется, связывается с регуляторной последовательностью (p53-response element) ряда специфических генов репарации ДНК и запускает их транскрипцию, поддерживая таким образом целостность генома.

К транскрипционным факторам относится мультифункциональный ядерно-цитоплазматический белок  $\gamma$ B-1 с доменом холодового шока, взаимодействующий со специфическими нуклеотидными последовательностями промоторных областей ряда генов. Этот белок участвует в различных ДНК-зависимых процессах и регуляции белкового синтеза [17, 18]. Белок  $\gamma$ B-1 адаптирует клетки к жизни при пониженной температуре и повышает их устойчивость к различным ксенобиотикам, повреждающим молекулы ДНК. Тип специфической активности белка  $\gamma$ B-1 зависит от его эбх-модификаций, в том числе, фосфорилирования. Фосфорилирование белка  $\gamma$ B-1 в инозитол-3-фосфат/Akt киназном

сигнальном пути нарушает ассоциацию белка с кэпированным 5'-концом мРНК и его способность репрессировать кэп-зависимую трансляцию мРНК. Белок  $\gamma$ B-1 также защищает полиаденилированные 3'-хвосты молекул мРНК от деградации, предотвращая их деаденилирование специфической экзорибонуклеазой [19]. Адаптивную роль фосфорилирование выполняет в сигнальном пути фактора некроза опухолей альфа (TNF- $\alpha$ ) и индуцированном TNF- $\alpha$ -апоптозе [20]. У эукариот важные адаптивные функции поддержания клеточного гомеостаза реализуются в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР) — месте синтеза, фолдинга и эбх-модификаций белков. Накопление в ЭР сверхсинтезируемых белков или белков с неправильным фолдингом вызывают т.н. «стресс» ЭР, сигналы которого трансдуцируются в другие компартменты цитоплазмы и в ядро для включения клеткой адаптивных программ выживания или апоптоза. Стресс ЭР может вызвать адаптивную реакцию на его перегрузку в виде «ответа на неправильный фолдинг белка» (unfolded protein response, UPR). Идущие через рецепторы ЭР взаимосвязанные сигнальные пути UPR направлены на регуляцию транскрипции и трансляции дополнительных шаперонов, блокирование синтеза токсичного белка или активацию сигналов программируемой клеточной смерти [21, 22]. Ряд сенсорных белков ЭР являются протеинкиназами и в ответ на стресс активируются путем автофосфорилирования, в свою очередь, фосфорилируя специфические транскрипционные и трансляционные факторы, участвующие в UPR. Примером такого адаптивного ответа может быть фосфорилирование эукариотического фактора инициации трансляции eIF2 $\alpha$ , приводящее к его ингибированию и снижению биосинтеза белка при апоптозе и различных стрессах [23]. В то же время, фосфорилирование эукариотического фактора инициации трансляции eIF4E (в ответ на стресс) приводит к его связыванию с 5'-метилгуанозиновой кэп-структурой мРНК и активации специфического синтеза шаперонных белков и ферментов биогенеза мембран [24]. Если учесть, что уже у цианобактерий существуют развитые системы регуляции ответов на стрессовые воздействия [25], сходные с эукариотическими механизмами и основанные на эбх-модификациях белков, можно заключить, что такие адаптивные сигнальные системы универсальны для всего биологического мира.

**Хемотаксис.** Участие систем энзиматической модификации белков в адапционных процессах можно наблюдать уже у микроорганизмов в явлении хемотаксиса. Выбор движения

бактериальной клетки по направлению к аттрактантам (пище) или от репеллентов (токсинов) определяется с помощью *транс*-мембранных хеморецепторов, называемых метил-акцептирующими белками хемотаксиса (МСР). Сигналы от этих рецепторов передаются с помощью протеинкиназ на обратимо фосфорилируемые цитоплазматические белки, регулирующие выбор типа движения бактериальных жгутиков в хемотаксисе. В свою очередь сами МСР-хеморецепторы подвергаются регуляции путем обратимого метилирования специфических остатков глутаминовой кислоты этих белков под действием метилтрансфераз и метилэстераз. Важно отметить, что обратимое метилирование МСР-хеморецепторов и фосфорилирование белков-мессенджеров позволяет не только адекватно реагировать на сигналы окружающей среды, но и обеспечивать клетку химической памятью, а весь механизм хемотаксиса высокой надежностью [26].

**Эпибиохимическая модификация белков в репарации поврежденной ДНК.** Химическая модификация ДНК генотоксичными алкилирующими агентами вызывает в клетках различных организмов адаптивный ответ, выражающийся в индуцированном синтезе ферментов, репарирующих алкилированную ДНК. Представляет интерес кодируемый геном *ada* в клетках *Escherichia coli* белок, удаляющий метильную группу с  $O^6$ -метилгуанина. Этот белок переносит метильную группу из  $O^6$ -положения метилированного гуанина алкилированной ДНК на один из собственных цистеиновых остатков (цистеиновый акцепторный сайт) с образованием S-метилцистеина, теряя при этом свою активность [27]:

ДНК(содержащая  $O^6$ -метилгуанин) +

+ протеин(L-цистеин) → ДНК

(без  $O^6$ -метилгуанина) +

+ протеин(S-метил-L-цистеин)

В клетке алкилированная форма этого белка нестабильна и подвергается быстрой деградации. Согласно современной номенклатуре ферментов (КФ 2.1.1.63), этот белок можно назвать ( $O^6$ -метилгуанин)ДНК: протеин(цистеин)S-метилтрансферазой. Его можно назвать также алкилтрансферазой, так как он способен, хотя и с меньшей эффективностью, переносить некоторые другие алкильные группы с алкилированного гуанина. Следует отметить, что это особый тип реакции переноса метильной группы на белки, в которой донором метильной группы

является не универсальный донор S-аденозилметионин, а ДНК. Такой тип защитной реакции имеется как у бактерий, так и у высших организмов. Экспрессия гена *ada* *E. coli* в культуре клеток человека и млекопитающих, дефицитных по репарации поврежденных ДНК, восстанавливает устойчивость клеток к алкилирующими агентами. В то время как некоторые раковые клетки не экспрессируют алкилтрансферазный ген и проявляют повышенную летальность при действии алкилирующих агентов, другие опухоли с алкилтрансферазной активностью устойчивы к действию алкилирующих терапевтических лекарств и представляют проблему для химиотерапии [28].

Эукариотические организмы обладают различными энзиматическими системами репарации повреждений в ДНК, вызванными экзогенными и эндогенными химическими и физическими факторами. В эти репарационные системы входят ферменты непосредственного исправления повреждений ДНК, а также другие белки и полифункциональные белковые комплексы, играющие важную роль в эпибиохимических каскадах передачи сигнала о повреждении ДНК и в контроле процесса ее репарации. Участвующие в репарации ДНК белки подвергаются различным эбх-модификациям, включая фосфорилирование, убиквитинилирование и ADP-рибозилирование, необходимые для их правильного функционирования [29]. Таким образом, у всех организмов уже на догеном уровне эбх-модификации белков выполняют важные адаптивные функции.

### ЭПИБИОХИМИЧЕСКИЕ МОДИФИКАЦИИ РНК

**тРНК.** Из всех классов биополимеров наиболее разнообразным посттранскрипционным энзиматическим модификациям подвергаются молекулы тРНК. Для тРНК известно более 100 различных модификаций всех составляющих ее компонентов: четырех видов азотистых оснований и рибозы. К обширной группе тРНК-модифицирующих ферментов относятся метилтрансферазы, ацетилтрансферазы, тиолазы, метилтиотрансферазы, изопентенилтрансферазы. Некоторые эбх-модификации нуклеозидов многостадийны и требуют участия нескольких ферментов [30]. РНК-модифицирующие ферменты, как и другие ферменты эпибиохимических процессов нуклеиновых кислот, характеризуются строгой специфичностью по отношению к положению целевого нуклеозида в полинуклеотидной цепи и к модифицируемой позиции в молекуле азотистого основания. Конкретная функцио-

нальная роль каждого из видов энзиматической модификации тРНК еще не установлена, но, в целом, они направлены на создание высокоспецифичных трехмерных молекулярных структур тРНК для их надежного эффективного функционирования в белковом синтезе. Наряду с консервативной эбх-модификацией многих нуклеозидов в тРНК всех организмов, некоторые модификации тРНК специфичны только для отдельных таксономических групп. Картина эбх-модификации тРНК может изменяться при ответной реакции клетки на стрессовые воздействия [31]. Представляет интерес ДНК-метилтрансфераза DNMT2 человека, которая, несмотря на структурное сходство с другими семействами цитозиновых эукариотических ДНК-метилтрансфераз, метилирует 38-й остаток цитозина тРНК аспарагиновой кислоты эукариот в антикодонной петле с образованием 5-метилцитозина. Бактерия *Geobacter sulfurreducens* также имеет гомолог DNMT2, метилирующий антикодонную петлю, идентичную эукариотным тРНК<sup>Asp</sup> [32]. Эта модификация увеличивает устойчивость клетки к стрессовым условиям и связана с РНК-опосредованной эпигенетической наследственностью у животных [33]. Белок-нуклеиновые компоненты системы трансляции генетической информации также подвергаются многочисленным эбх-модификациям. Интересно, что белок RimO, метилтиолирующий остаток Asp88 рибосомного белка S12 у бактерий, проявляет сильное структурное сходство с метилтио-трансферазой *E. coli*, модифицирующей специфический остаток аденина в тРНК [34].

**рРНК.** рРНК большой и малой субъединиц рибосом эукариот и прокариот метилированы по некоторым остаткам рибозы с образованием 2'-*O*-метилрибозы и по остаткам аденина с образованием *N*<sup>6</sup>-диметиладенина. Метилирование аденина важно для правильного процессинга 45S-ядерного предшественника РНК. Кроме того, *N*<sup>6</sup>-диметиладенин в рРНК может выполнять функцию защиты бактерий против некоторых антибиотиков. Так, показано, что клетки *Staphylococcus aureus* приобретают устойчивость к антибиотикам эритромицину, линкомицину и клиндамицину, в результате метилирования специфического остатка аденина с образованием *N*<sup>6</sup>-диметиладенина в 23S-рРНК. Эту устойчивость детерминирует плазмидная рРНК-метилтрансфераза, синтез которой индуцируется эритромицином. Клетки-продуценты эритромицина, как и продуценты других антибиотиков, обладают различной энзиматической защитой от своих антибиотических продуктов. В данном случае продуцент эритромицина *Streptomyces erythreus* имеет рРНК-метилтрансферазу с такой

же специфичностью метилирования аденина в 23S-рРНК как и метилтрансфераза *S. aureus*. По-видимому, клетки *S. aureus* приобрели готовый ген защиты путем его горизонтального плазмидного переноса из клеток-продуцентов эритромицина [35].

**мРНК.** Транскрипция мРНК эукариот сопровождается модификацией 5'-конца специфической кэп-структуры, в которой *N*<sup>7</sup>-метилгуанилат в обратной ориентации соединен через 5'-5'-трифосфатную связь с концевым адениловым или гуаниловым нуклеотидом РНК, и пост-транскрипционным полиаденилированием их 3'-конца. Эти структуры выполняют важные функции в механизме трансляции мРНК, ее стабилизации, транспорте в цитоплазму и увеличении времени жизни мРНК. Первые после кэп-структуры два нуклеотида могут подвергаться метилированию по 2'-положению рибозы. Кроме того, мРНК подвергаются внутренней эбх-модификации и часто содержат *N*<sup>6</sup>-метиладенин и 5-метилцитозин, играющие роль в контроле процессов транскрипции и трансляции. Нарушение этой модификации приводит к развитию ожирения и других болезней у млекопитающих [36, 37].

**Некодирующие РНК.** Различные типы некодирующих РНК выполняют разнообразные регуляторные функции в молекулярно-генетических процессах и сами подвергаются эбх-модификациям. Большие некодирующие РНК могут иметь 5'-концевую кэп-структуру, полиаденилированный 3'-хвост, а также подвергаться внутренней модификации с появлением в макромолекуле 5-метилцитозина и *N*<sup>6</sup>-метиладенина. Метилирование цитозина в больших некодирующих РНК играет роль в регуляции их процессинга и превращении в специфические формы регуляторных малых РНК [38]. Малые РНК выполняют важные функции в регуляции генетической экспрессии, сохранении стабильности генома, защите клетки от экспрессии мобильных генетических элементов, РНК-интерференции и в контроле клеточных процессов деления, дифференцировки и апоптоза [39]. Для стабилизации молекул микроРНК рибоза их 3'-концевого нуклеотида подвергается метилированию с образованием 2'-*O*-метилрибозы [40].

## ЭПИБИОХИМИЧЕСКОЕ МЕТИЛИРОВАНИЕ ДНК

Сайт-специфические ДНК-метилтрансферазы в присутствии донора метильных групп S-аденозин-L-метионина переносят метильные группы на остатки аденина и цитозина в специ-

фических последовательностях ДНК. ДНК всех царств живых организмов может содержать 5-метилцитозин, некоторая часть которого в ДНК млекопитающих подвергается дальнейшей эбх-модификации с образованием 5-гидроксиметилцитозина [41, 42]. Наряду с 5-метилцитозин ДНК бактерий и высших растений содержит  $N^6$ -метиладенин [43]. ДНК некоторых групп бактерий содержит также  $N^4$ -метилцитозин [44].

**Прокариоты. Участие в системах рестрикции-модификации.** Эпибиохимическое метилирование ДНК микроорганизмов функционирует в процессе рестрикции-модификации ДНК (r-m), осуществляемом сопряженными парами ферментов: рестрикционными эндонуклеазами и ДНК-метилтрансферазами [45]. Оба фермента узнают в ДНК одну и ту же специфическую нуклеотидную последовательность, причем ДНК-метилтрансферазы путем метилирования в ней специфического остатка аденина или цитозина защищают ее от разрыва соответствующей рестрикционной эндонуклеазой. Метилирование ДНК таким образом контролирует собственное воспроизведение и запрещает репликацию в клетке молекул ДНК с иной хозяйской специфичностью. Иммуитет, основанный на распознавании ДНК по картине ее метилирования, существует и у высших организмов. Специфические рецепторы животных организмов способны распознавать чужой характер метилирования ДНК патогенов и модулировать иммунный ответ [46, 47]. Системы r-m обеспечивают как генетическую изоляцию, так и обмен фрагментами ДНК у микроорганизмов. Расщепленные рестрикционными эндонуклеазами чужеродные фрагменты ДНК могут включаться в геном клетки-хозяина. Следовательно, у микроорганизмов системы r-m сохраняют не только целостность генома, но и участвуют в «природной генной инженерии». Многие микроорганизмы обладают ДНК-метилтрансферазами при отсутствии у них сопряженных рестрикционных эндонуклеаз. Эти ферменты выполняют в клетке полифункциональную роль, связанную с репликацией и репарацией ДНК.

**Репликация и репарация ДНК.** В механизме репликации ДНК заложена высокая надежность ее воспроизведения, и ДНК-полимеразы обладают специфическими активностями коррекции ошибок при синтезе ДНК. В клетке существуют также дополнительные специальные системы обеспечения надежности синтеза ДНК, к которым относится и ее метилирование. Метилирование аденина играет важную роль в регуляции репликации ДНК. На сопряженность репликации ДНК с ее аденин-метилированием может

указывать необычное обогащение области ДНК *E. coli*, определяющей начало ее репликации (origin of replication, *oriC*) сайтами GATC, метилируемыми адениновой ДНК-метилтрансферазой Eco dam [48]. Метилирование сайтов GATC необходимо также для распознавания цепей ДНК в процессе пострепликативной коррекции неправильно спаренных оснований. В этом процессе Dam-метилирование играет роль маркера, отсутствие которого в дочерней цепи указывает на ошибки в ее репликации и приводит к включению *mutHLS*-системы репарации синтезируемой цепи ДНК [49, 50]. Функцию контроля репликации ДНК могут выполнять также другие адениновые ДНК-метилтрансферазы микроорганизмов. Так, у двух исследованных видов микоплазмы эту функцию выполняет адениновая ДНК-метилтрансфераза MpnI, метилирующая асимметричные сайты СТАТ, которыми обогащены область начала репликации и ген инициации репликации [51]. Таким образом, прокариоты имеют многоуровневую систему защиты и сохранения стабильности своего генома, начинающуюся с корректирующих активностей самих ДНК-полимераз и заканчивающуюся защитными функциями эпибиохимического метилирования ДНК.

**Регуляция генетической экспрессии и адаптивной вариации фенотипов.** Полное метилирование сайтов GATC в промоторной области гена *dnaA E. coli* увеличивает его экспрессию [52, 53]. Большинство сайтов GATC в ДНК *E. coli* полностью метилированы за исключением короткого периода ее репликации, когда они находятся в полуметилированном состоянии. В то же время некоторые области с сайтами GATC в ДНК бактерий существуют в стабильно-неомодифицированном состоянии из-за блокирования их метилирования ДНК-связывающимися белками. В связи с этим особый интерес представляет явление вариации фаз у бактерий. Вариацию фаз у бактерий рассматривают как адаптивную эпигенетическую регуляцию их фенотипа, лежащую в основе программируемой гетерогенности бактериальных популяций [54, 55]. Вариация фаз наиболее полно изучена при исследовании адаптации бактериальных патогенов к хозяину. Примером вариации фаз является регуляция оперона *rap* (pilonephritis-associated pili) уропатогенного штамма *E. coli*. Фазово-варирующие фенотипы этого штамма характеризуются двумя состояниями, в которых *rap*-оперон, кодирующий образование пилей патогенных бактерий, находится во включенном или выключенном положении. Регуляция этих состояний контролируется двумя белками, конкурирующими за связывание с двумя регуляторными

областями оперона *pap*: лейцин-чувствительным регуляторным белком (Lrp) и адениновой ДНК-метилтрансферазой Dam. Явление вариации фенотипов играет защитную роль и способствует адаптации бактерий к условиям окружающей среды. Экспрессия оперона *pap* дополнительно модулируется транскрипционными факторами, реагирующими на условия окружающей среды. Так, белок RimJ, ацетилирующий рибосомный белок S5, участвует в репрессии транскрипции оперона *pap* в ответ на изменение условий окружающей среды [56]. Обнаружены многие другие зависимые от Dam-метилирования системы вариации фаз патогенеза, связанные с секрецией, образованием пилей и модификацией поверхностных полисахаридов клетки. К ним принадлежит система *agn43*, которая контролирует экспрессию антигена 43, белка внешней мембраны *E. coli*, функционирующего в адаптивном процессе образования биопленок и в патогенезе. Регуляторный белок Fur, контролирующий транспорт ионов  $Fe^{2+}$ , также контролирует фазовое варьирование экспрессии системы секреции факторов вирулентности [57]. Таким образом, у прокариот функционируют эпигенетические адаптивные механизмы, основанные на эбх-модификации ДНК и модуляции генетической экспрессии с помощью специфических регуляторных белков, связывающихся с ДНК. Важно отметить, что такие белки могут входить в состав нуклеоидной структуры бактериальной клетки и подвергаться, как и гистоны эукариот, эбх-модификациям. Так, гистон-подобный фосфорилируемый транскрипционный фактор H-NS выполняет важную роль в организации структуры нуклеоида бактериальной клетки и в адаптации бактерий к различным стрессам [58]. Адаптированные к хозяину патогенные бактерии могут иметь системы рестрикции-модификации, функционирующие в режиме вариации фаз. При этом ДНК-метилтрансферазы этих систем могут регулировать экспрессию множества различных генов. Так, ДНК-метилтрансфераза Mod патогенной бактерии *Haemophilus influenzae* Rd, метилирующая второй аденин в последовательности 5'-CGAAT-3', в отличие от Dam-регуляции экспрессии единичных генов или оперонов, участвует в регуляции координированной экспрессии множества генов: например, генов, детерминирующих структуру клеточной поверхности, вирулентность или защиту от стрессов. Такие регуляторы эпигенетической экспрессии названы фазо-вариабельными регулонами или фазварионами (phase variable regulon – phasevarion) [59, 60]. Функционирование таких зависимых от метилирования ДНК эпигенетических регуляторов значительно

расширяет фенотипическую гетерогенность бактерий и может быть фактором их микроэволюции. Такая фенотипическая гетерогенность бактерий способствует их выживанию в меняющихся условиях окружающей среды и создает значительные сложности для медицины при борьбе с инфекционными заболеваниями.

**Эукариоты.** У эукариотических организмов метилирование ДНК участвует в эпигенетических процессах регуляции транскрипции генов, клеточной дифференцировки, эмбриогенеза, установления геномного импринтинга и в контроле активности мобильных генетических элементов [61]. Нарушения нормального функционирования ДНК-метилтрансфераз приводит к летальному исходу эмбрионального развития млекопитающих [62] и существенным нарушениям в росте и развитии растений [63]. В ДНК эукариот метилированию подвергаются преимущественно остатки цитозина в составе динуклеотидов CpG, но эта модификация происходит также в симметричных последовательностях CpHpG и несимметричных CpHpH (H = A, T или C). Метилирование этих трех типов сайтов зависит от их локализации в геноме и их нуклеотидного окружения [64].

**Защита от чужеродных ДНК и регуляция активности мобильных генетических элементов.** Метилирование ДНК участвует в контроле активности мобильных генетических элементов (МГЭ) [65]. У человека МГЭ и их остатки составляют не менее 35% от общего генома [66]. Метилирование ДНК играет существенную роль в механизме супрессии МГЭ. На это указывает незначительная величина (~0,2%) спонтанных мутаций у человека, индуцированных МГЭ, по сравнению с величиной, достигающей 50–85% у *Drosophila melanogaster* с неметилированной ДНК [67]. В то же время, регулируемые метилированием МГЭ могут выполнять важные функции в эпигенетическом программировании развития организма [68, 69] и являться, по выражению Барбары Мак-Клинтон, «контролирующими элементами» [70]. У разных организмов метилирование подавляет активность чужеродных ДНК. Так, у грибов инактивация повторяющихся чужеродных последовательностей осуществляется путем массивного метилирования в них цитозина [71]. У растений с помощью РНК-интерференции с участием метилирования ДНК инактивируются чужеродные гены [72].

**Сайт-направленный эндогенный мутагенез и повышение уровня рекомбинации ДНК.** 5-метилцитозин с большей, чем цитозин частотой подвергается спонтанному дезаминированию, являясь в клетке «горячей точкой» для мутационных транзиций С>Т [73]. В то же время, сами

цитозин(С5)-ДНК-метилтрансферазы способны дезаминировать в ДНК 5-метилцитозин, превращая его в тимин [74]. Таким образом, в эукариотических клетках может иметь место сайт-направленный мутагенез. С этим, по-видимому, связан давно отмеченный дефицит сайтов CpG в ДНК млекопитающих. В то же время в геноме человека при почти пятикратном дефиците CpG-динуклеотидов не наблюдается уменьшения последовательностей CWG (W = А или Т) – потенциальных мишеней для метилирования ДНК в стволовых зародышевых клетках [75]. Программируемый ДНК-метилированием мутагенез может выполнять пока еще невыясненную функциональную роль. В этой связи особый интерес вызывают зависимые от метилирования ДНК и выполняющие защитную функцию перестройки генома в специализированных соматических клетках. Примером этого явления являются V(D)J рекомбинационные перестройки в генах иммуноглобулинов В- и Т-лимфоцитов [76].

### ЭПИБИОХИМИЯ И ЭПИГЕНЕТИКА

Эбх-модификации белков и нуклеиновых кислот выполняют множество клеточных функций, обеспечивающих устойчивость организма. При этом эпibiохимия играет важную функцию обслуживания эпигенетики. Эпигенетика изучает механизмы наследуемых обратимых изменений генетической активности организма, не связанные с мутациями ДНК. В эти механизмы включены обратимые эбх-модификации различных структурных компонентов хроматина, объединяющего в себе ДНК, гистоны, другие ядерные белки и некодирующие РНК. Эбх-модификации в наиболее концентрированном виде наблюдаются на уровне хроматина, повторяющейся структурной единицей которого является нуклеосома. Сердцевину нуклеосомы формируют четыре вида гистонов H2A, H2B, H3 и H4, образующих октамер, на который наматывается ДНК. Следует отметить консервативность структуры гистонов всех эукариот, отражающую их универсальную функциональную значимость и единый план строения хроматина. Нуклеосомы с линкерным гистоном H1 и другими ядерными белками участвуют в организации различных структур хроматина вплоть до метафазной хромосомы, в которой плотность упаковки ДНК достигает 10 000 раз. Плотная упаковка генов в хроматине создает препятствия для их транскрипции. Активация генетической экспрессии сопровождается деконденсацией хроматина. Уже на первых уровнях упаковки

нуклеосом с участием гистонов выявляются неактивная (закрытая) и активная (открытая) конформации локальных областей хроматина, определяющие возможности его транскрипции [77, 78]. Таким образом, хроматин является не только структурой для упаковки ДНК, но и динамичной матрицей для считывания эпигенетической информации. Функциональное состояние хроматина зависит от его эбх-модификаций [79]. Известно большое количество эбх-модификаций гистонов. Основные типы модификаций гистонов включают их ацетилирование, метилирование, убиквитинилирование, сумоилирование по специфическим остаткам лизина, фосфорилирование оксиаминокислот и метилирование аргинина. Модулируя нуклеосомную структуру, эбх-модификации гистонов определяют функциональное состояние гена и могут служить биомаркерами его активации или репрессии. При этом маркерами активации генетической экспрессии служат фосфорилированный серин 10 в гистоне H3 (H3S10), ацетилированные лизины всех гистонов, метилированный лизин 4 в гистоне H3 (H3K4). Маркерами репрессии служат метилированные лизины 9 и 27 в гистоне H3 (H3K9, H3K27) и лизин 20 в гистоне H4 (H4K20). Картина эбх-модификации хроматина по еще недостаточно выясненным механизмам может наследоваться клетками при их делении. Это позволяет поддерживать специфичность фенотипов сотен типов дифференцированных клеток многоклеточного организма и определять связывание с хроматином различных транскрипционных факторов. Существенно, что транскрипционные факторы, сами модифицируясь, могут регулировать эбх-модификации гистонов. Так, белок p53 участвует в регуляции метилирования остатков аргинина в гистонах аргининовыми протеин-метилтрансферазами [80]. Специфическая комбинация эбх-модификаций индивидуальных молекул гистонов может нести эпигенетическую информацию в виде гистонного кода для включения/выключения транскрипции в специфических локусах хроматина [81]. Предполагается существование наряду с гистоновым кодом также кода метилирования ДНК, в котором разное нуклеотидное окружение сайтов метилирования определяет его особую функциональную роль [64]. Следует отметить присутствие в белках, модифицирующих ДНК и гистоны, различных структурных последовательностей для ассоциации этих белков друг с другом и с ядерными белками, а также для распознавания ими состояния метилирования ДНК. Так, в N-концевом домене большинства эукариотических ДНК-метилтрансфераз присутствуют разнообразные функционально



значимые последовательности, определяющие их ассоциацию с ядерными белками. Координированное ацетилирование и убиквитинилирование ДНК-метилтрансферазы 1 человека регулируют ее стабильность [82]. Модификация ДНК-метилтрансферазы Dnmt3a убиквитин-подобным пептидом SUMO-1 модулирует ее взаимодействие с деацетилазами гистонов и ее функционирование в качестве транскрипционного репрессора [83]. ДНК-метилтрансфераза Dnmt3b также модифицируется пептидом SUMO-1 [84]. В свою очередь, с  $m^5$ CpG динуклеотидами ДНК связываются специфические белки, эпигенохимически модифицирующие гистоны. В настоящее время проводятся исследования, выясняющие место эпигенохимических модификаций гистонов и ДНК в иерархии процессов установления эпигенетического статуса хроматина. Так, метилирование ДНК растений арабидопсиса в последовательностях CpNpG контролируется первичным метилированием гистона H3. Этот процесс осуществляется через взаимодействие хромометилазы SMT3 с гомологом гетерохроматинового белка HP1, который, в свою очередь, взаимодействует с метилированным лизином 9 гистона H3 (H3K9), модифицированным специфической лизиновой гистон H3-метилтрансферазой [85]. У *Neurospora crassa* экспрессия ДНК-метилтрансферазы dim-2 контролируется также H3K9 гистоновой метилтрансферазой [86]. В свою очередь, метилирование лизина 9 в гистоне H3 может зависеть от первичного метилирования в ДНК последовательностей CpG [87]. При инактивации одной из X-хромосом она последовательно подвергается наследию на нее различных эбх-модификаций [88]. На уровне хроматина одновременно реализуются многочисленные генетические программы ответа клетки на специфические сигналы окружающей среды через эпигенохимические механизмы рецепции сигнальной информации, ее преобразование в различных сигнальных каскадах в молекулярную информацию и ее закрепление в эпигенетических адаптивных программах. В результате клетка приобретает специфический эпигеном — одно из множества возможных структурно-функциональных состояний хроматина, определяющих наследование фенотипической картины генетической экспрессии. Потенциальное разнообразие эпигеномов эукариотической клетки чрезвычайно огромно и определяется миллионами цитозиновых и аминокислотных остатков соответственно в ДНК и гистонах хроматина для их варибельной эбх-модификации. Мы еще далеки от расшифровки всего эпигенома клетки, но даже неполная информация о его структуре позволяет распозна-

вать физиологическое состояние организма и диагностировать различные эпигенетические заболевания [89]. Наиболее широко проводится анализ метилирования ДНК. Уже получены с высоким разрешением первые метиломы клеток человека и других организмов [51, 90]. Эпигенетический контроль адаптивных ответов организма на различные абиотические и биотические стрессы в настоящее время наиболее полно исследован у растений, подверженных сильному воздействию окружающей среды. У растений существуют эпигенетические программы памяти и адаптации к сезонным изменениям климатических условий. Так, яровизация растений — это эпигенетический адаптивный процесс ускорения цветения растений под длительным действием пониженной температуры, сопровождающийся изменением структуры хроматина и перепрограммированием экспрессии генов, контролирующей цветение. Яровизация у разных растений сопровождается изменениями в метилировании ДНК и модификации гистонов при участии некодирующих РНК в этом процессе [91]. У факультативных галофитных растений *Mesembryanthemum crystallinum* также ярко выражено существование эпигенетической программы защитного ответа. Эти растения отвечают на солевой стресс и водный дефицит переключением  $C_3$ -фотосинтеза на  $C_4$ -фотосинтез и крупномасштабным адаптированным изменением генетической экспрессии, затрагивающим тысячи генов [92]. При этом наблюдается CpNpG-гиперметилирование повторяющихся последовательностей генома, связанное, по-видимому, с эпигенетическим формированием новой структуры хроматина, перепрограммирующей экспрессию множества генов в клетках адаптированных растений [93]. Выявлен эпигенетический механизм происхождения природного морфологического эпимутанта растения льнянки (*Linaria vulgaris*) с измененной симметрией цветка, впервые описанного более 250 лет назад К. Линнеем. Показано, что у этого растения путем гиперметилирования выключена экспрессия гена *Lcus*, контролирующего симметрию цветка, и при деметилировании этого гена происходит реверсия эпимутанта до исходного наследуемого фенотипа [94]. Важно отметить, что, в отличие от классических мутаций, необратимо ведущих к потере функции гена, в эпигенетических процессах наблюдается реверсия его активности. Показано, что приобретенная повышенная устойчивость растений к патогенному заражению сопровождается изменениями в метилировании ДНК и передается по наследству, то есть является трансгенерационной [95]. Трансгенерационная эпигенетическая нас-

ледственность у животных и растений наблюдается и обсуждается во многих работах [4, 5, 96–100]. По-видимому, регулярно повторяющиеся факторы окружающей среды и реакции организма на них запоминаются и эпигенетически программируются в виде адаптивного ответа. Такое повторяемое воздействие специфических сигналов на организм в процессе его онтогенеза видится в качестве перспективного приема в селекции как для активации специфических эпигенетических программ, так и для формирования новой эпигенетической памяти. В явлении трансгенерационной наследственности пока мало исследован механизм передачи приобретенной эпигенетической информации половым клеткам. В этом механизме большую роль могут играть различные типы некодирующих РНК и экзосомы – специализированные структуры межклеточной коммуникации многоклеточных организмов, переносящие различные белки и нуклеиновые кислоты [101].

В экспериментах с рекомбинантными инбредными линиями арабидопсиса получены стабильные на протяжении многих поколений трансгенерационные эпигенетические фенотипы растений с разными физиологическими свойствами и различной картиной метилирования ДНК [102]. В экспериментах с 5-азациитидином – ингибитором ДНК-метилтрансфераз, показано, что вызываемое им деметилирование ДНК приводит к наследуемому изменению фенотипа у разных растений [103, 104]. После воздействия 5-азациитидином у некоторых растений наблюдалось заметное замедление старения, указывающее на эпигенетическое перепрограммирование возрастных фенотипов [105].

## ЭПИГЕНЕТИКА И ГРАНИЦЫ ЭВОЛЮЦИИ

Формирование адаптивного ответа осуществляется у всех организмов через эпигенетические изменения, направленные на образование фенотипов (эпигеномов), наиболее приспособленных к условиям окружающей среды. В свете этих данных уместно рассмотреть современное состояние эволюционного учения. Существуют различные эволюционные теории и определения самого термина «биологическая эволюция». Большинство из них предполагают образование новых видов организмов из предшествующих видов. Эволюция рассматривается «как процесс возникновения адаптаций» к среде обитания, характеризующихся «приспособительным возникновением и развитием конкретных морфофизиологических свойств» [106, с. 149]. На ос-

нове случайных событий маловероятно возникновение генетических, эпигенетических и эпигенетических систем, координированно регулирующих все жизненно важные процессы в клетке. Из-за относительно короткого времени существования Земли (4,5 млрд лет) признается невозможность образования на ней жизни на основе случайных событий и поэтому предполагается ее направленная панспермия из глубин космоса [107]. С момента публикации трудов Ч. Дарвина появились критические рассмотрения его теории эволюции. Привлекает внимание выдвинутая в 20-е годы прошлого века теория Л.С. Берга, в которой, в отличие от теории Ч. Дарвина, «эволюция в значительной степени *предопределена*» и есть «в значительной степени *развертывание или появление уже существующих задатков*» (курсив Л.С. Берга) [108, с. 309] (эволюция – от латинского *evolution* – развертывание). По Бергу, все эти развертываемые формы «*готовы*; мы присутствуем лишь при перегруппировке уже существующих генов, но не при образовании новых» [108, с. 309]. Выходят ли эти развертываемые формы за пределы существующих видов с превращением в новые виды? Данные современной биологии показывают, что эволюция ограничена микроэволюцией, приводящей к многочисленным адаптивным морфолого-физиологическим и генетико-биохимическим новообразованиям внутри вида, но не переходящей к образованию новых видов. Л.С. Берг был сторонником полифилетической природы разнообразия видов [108, стр. 311], что близко к библейскому положению о наследовании живыми организмами признаков «по роду своему». На несостоятельность многих положений дарвиновского эволюционного учения и отсутствие их экспериментальных подтверждений обращают внимание многие ученые. В отзыве на очерк С.Ю. Вертьянова, в котором критически рассматриваются гипотезы о происхождении жизни и ее эволюции, В.Е. Фортов отмечает несовершенство некоторых фундаментальных теорий в естествознании: «Факты, которые накопили в последнее время разные научные дисциплины, ставят под сомнение казалось бы незыблемые теории прошлого, такие как дарвинизм, теория самозарождения жизни на Земле...» [109]. В свете современных экспериментальных данных, эволюционный процесс сопровождается активацией скрытых и созданием новых эпигенетических программ, регулирующих появление фенотипов, наиболее адаптированных к условиям окружающей среды, но не выходящих за пределы своего вида. Вредоносные природные и техногенные воздействия, превышающие адаптивный потенциал организма, вызывают вымира-

ние, но не появление новых видов. По образному выражению В.П. Скулачева, «...живые системы пытаются поставить под свой контроль все происходящие в них явления, стараясь вообще избежать спонтанных процессов или хотя бы свести их к минимуму» [110]. Огромный адаптивный потенциал живой природы, поддерживаемый многочисленными клеточными механизмами, в том числе эпигенетическими и эпигенетическими, объясняет видовую стабильность организмов при их поразительном внутривидовом разнообразии. В этой связи следует отметить закон гомологических рядов в наследственной изменчивости Н.И. Вавилова [111]. Развитие учения Н.И. Вавилова на основе открытий эпигенетики, несомненно, представляет новые методологические возможности для селекционно-генетической работы.

Исследования в области эпигенетики и эпигенетики открывают новые перспективы не только для селекции, но и для фармакологии и медицины. Повреждения генов, кодирующих ферменты эбх-модификаций, и аномальная активность этих ферментов приводят к нарушению дифференцировки и развития, старению, снижению устойчивости организма к стрессам и вызывает многочисленные заболевания [112, 113]. Обратимый характер эпигенетического наследования открывает новое направление лечения эпигенетических заболеваний, основанное на коррекции ошибок эбх-модификаций локальных областей хроматина. Так, деметилирование ДНК возможно с помощью ингибиторов ДНК-метилтрансфераз на основе 5-азациитидина. Показано, что 5-азациитидин вызывает дифференцировку культивируемых клеток животных в новые морфологические типы [114]. В настоящее время некоторые аналоги 5-азациитидина допущены к клиническому применению для эпигенетической антираковой терапии [115].

Для восстановления ацетилирования гистонов и активации экспрессии генов перспективно также использование в эпигенетической терапии ингибиторов гистоновых деацетилаз или комбинированное применение ингибиторов ДНК-метилтрансфераз и гистоновых деацетилаз [115, 116]. Для направленного эффективного действия таких ингибиторов необходимо решение проблемы повышения их специфичности. Репрограммирование клеточной дифференцировки с помощью обратимых эбх-модификаций хроматина открывает перспективы развития регенерационной медицины. Следует отметить взаимосвязь эпигенетики и биохимии низкомолекулярных соединений, выражающуюся в снабжении эпигенетики значительными количествами доноров различных химических групп и возвращении продуктов эпигенетических реакций в метаболические пути клетки. Существенно, что дефицит таких доноров, вызванный нарушением их биосинтеза или дефицитной диетой, может индуцировать заболевания [117]. К факторам риска могут относиться некоторые пищевые добавки. Так, используемый в качестве пищевого консерванта ионол вызывает в разных органах крысы временное многократное увеличение ДНК-метилтрансферазной активности [118]. С другой стороны, пищевые компоненты в виде витаминов, аминокислот и других соединений, необходимых для синтеза доноров химических групп в трансферазных реакциях, могут быть использованы в диете для эпигенетической терапии [116].

Дальнейшие исследования в области эпигенетики и эпигенетики позволят получить новую информацию для развития фундаментальной биологии.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 13-04-00636).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Митин М.Б. (1948) В кн. *О положении в биологической науке*, ОГИЗ-СЕЛЬХОЗГИЗ, Москва, стр. 225.
2. Крик Ф. (1960) Структура ДНК. В кн. *Химические основы наследственности* (под ред. Кнуянца И.Л. и Сидорова Б.Н.), Иностранная литература, Москва, стр. 428–432.
3. Лысенко Т.Д. (1948) В кн. *О положении в биологической науке*, ОГИЗ-СЕЛЬХОЗГИЗ, Москва, стр. 14.
4. Стил Э. ДЖ., Линдли Р.А., Бландэн Р.В. (2002) *Что, если Ламарк прав? Иммуногенетика и эволюция*, Мир, Москва.
5. Sano, H. (2010) Inheritance of acquired traits in plants, *Plant Signal. Behav.*, **5**, 346–348.
6. Newsholme, E.A., and Crabtree, B. (1973) Metabolic aspects of enzyme activity regulation, *Symp. Soc. Exp. Biol.*, **27**, 429–460.
7. Soderling, T.R. (1982) Role of hormones and protein phosphorylation in metabolic regulation, *Fed. Proc.*, **41**, 2615–2617.
8. Wu, C. (1995) Heat shock transcription factors: structure and regulation, *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.*, **11**, 441–469.
9. Xu, D., Zalmas, L.P., and La Thangue, N.B. (2008) A transcription cofactor required for the heat-shock response, *EMBO Rep.*, **9**, 662–669.
10. Schlesinger, M.J. (1990) Heat shock proteins, *J. Biol. Chem.*, **265**, 12111–12114.
11. Spena, A., Hain, R., Ziervogel, U., Saedler, H., and Schell, J. (1985) Construction of heat-inducible gene for plants. Demonstration of heat-inducible activity of the *Drosophila hsp70* promoter in plants, *EMBO J.*, **4**, 2739–2743.

12. Nishikawa, M., Takemoto, S., and Takakura, Y. (2008) Heat shock protein derivatives for delivery of antigens to antigen presenting cells, *Int. J. Pharm.*, **354**, 23–27.
13. Tremolada, L., Magni, F., Valsecchi, C., Sarto, C., Mocarelli, P., Perego, R., Cordani, N., Favini, P., Kienle, G.M., Sanchez, J.C., Hochstrasser, D.F., and Corthals, G.L. (2005) Characterization of heat shock protein 27 phosphorylation sites in renal cell carcinoma, *Proteomics*, **5**, 788–795.
14. Hochstrasser, M. (2009) Origin and function of ubiquitin-like proteins, *Nature*, **458**, 422–429.
15. Appella, E., and Anders, C.W. (2001) Post-translational modifications and activation of p53 by genotoxic stresses, *Eur. J. Biochem.*, **268**, 2764–2772.
16. Prives, C., and Hall, P.A. (1999) The p53 pathway, *J. Pathol.*, **187**, 112–126.
17. Овчинников Л.П., Скабкин М.А., Рузанов П.В., Евдокимова В.М. (2001) Мажорные белки мРНК в структурной организации и функционировании мРНК в клетках эукариот, *Мол. биол.*, **35**, 548–558.
18. Скабкин М.А., Скабкина О.В., Овчинников Л.П. (2004) Мультифункциональные белки с доменом холодового шока в регуляции экспрессии генов, *Успехи биол. хим.*, **44**, 3–52.
19. Evdokimova, V., Ruzanov, P., Anglezio, M.S., Sorokin, A.V., Ovchinnikov, L.P., Buckley, J., Triche, T.J., Sonenberg, N., and Sorensen, P.H. (2006) Akt-mediated YB-1 phosphorylation activates translation of silent mRNA species, *Mol. Cell. Biol.*, **26**, 277–292.
20. Liu, L., Yim, H., Choi, J.H., Kim, S.T., Jin, Y., and Lee, S.K. (2014) ATM kinase promotes both caspase-8 and caspase-9 activation during TNF- $\alpha$ -induced apoptosis of HeLa cells, *FEBS Lett.*, **588**, 929–935.
21. Kaufman, R.J. (1999) Stress signaling from the lumen of the endoplasmic reticulum: coordination of gene transcriptional and translational controls, *Genes Dev.*, **13**, 1211–1233.
22. Rao, R.V., Ellerby, H.M., and Bredesen, D.E. (2004) Coupling endoplasmic reticulum stress to the cell death program, *Cell Death Differ.*, **11**, 372–380.
23. Clemens, M.J. (2001) Initiation factor eIF2 alpha phosphorylation in stress responses and apoptosis, *Prog. Mol. Subcell. Biol.*, **27**, 57–89.
24. Sonenberg, N., and Gingras, A.C. (1998) The mRNA 5'-cap-binding protein eIF4E and control of cell growth, *Curr. Opin. Cell. Biol.*, **10**, 268–275.
25. Зорина А.А., Миронов К.С., Степанченко Н.С., Синетова М.А., Коробан Н.В., Зинченко В.В., Купрянова Е.В., Аллахвердиев С.И., Лось Д.А. (2011) Системы регуляции стрессовых ответов у цианобактерий, *Физиол. растений*, **58**, 643–663.
26. Alon, U., Surette, M.G., Barkai, N., and Leibler, S. (1999) Robustness in bacterial chemotaxis, *Nature*, **397**, 168–171.
27. Olsson, M., and Lindahl, T. J. (1980) Repair of alkylated DNA in *Escherichia coli*. Methyl group transfer from O<sup>6</sup>-methylguanine to a protein cysteine residue, *J. Biol. Chem.*, **255**, 10569–10571.
28. Pegg, A.E. (2011) Multifaceted roles of alkyltransferase and related proteins in DNA repair, DNA damage, resistance to chemotherapy, and research tools, *Chem. Res. Toxicol.*, **16**, 618–639.
29. Чумаков П.М. (2007) Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме, *Успехи биол. химии*, **47**, 3–52.
30. Bjork, G.R. (1995) Biosynthesis and function of modified nucleosides, in *tRNA: structure, biosynthesis, and function* (Soll, D., and RajBhandary, U., eds) ASM press, Washington, D.C., pp. 165–206.
31. Yi, C., and Pan, T. (2011) Cellular dynamics of RNA modification, *Acc. Chem. Res.*, **44**, 1380–1388.
32. Goll, M.G., Kirpekar, F., Maggert, K.A., Yoder, J.A., Hsieh, C.L., Zhang, X., Golic, K.G., Jacobsen, X.E., and Bestor, T.H. (2006) Methylation of tRNA<sup>Asp</sup> by the DNA methyltransferase homolog Dnmt2, *Science*, **311**, 395–398.
33. Kiani, J., Grandjean, V., Liebers, R., Tuorto, F., Ghanbarian, H., Lyko, F., Cuzin, F., and Rassoulzadegan, M. (2013) RNA-mediated epigenetic heredity requires the cytosine methyltransferase Dnmt2, *PLoS Genet.*, **9**, e1003498.
34. Anton, B.P., Saleh, L., Jack, S., Benner, J.S., Raleigh, E.A., Kasif, S., and Roberts, R.J. (2008) RimO, a MiaB-like enzyme, methylthiolates the universally conserved Asp88 residue of ribosomal protein S12 in *Escherichia coli*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 1826–1831.
35. Cundliffe, E. (1989) How antibiotic-producing microorganisms avoid suicide, *Ann. Rev. Microbiol.*, **43**, 207–233.
36. Meyer, K.D., and Jaffrey, S.R. (2014) The dynamic epitranscriptome: N<sup>6</sup>-methyladenosine and gene expression control, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **15**, 313–326.
37. Squires, J.E., Patel, H.R., Nousch, M., Sibbritt, T., Humphreys, D.T., Parker, B.J., Suter, C.M., and Preiss, T. (2012) Widespread occurrence of 5-methylcytosine in human coding and non-coding RNA, *Nucleic Acids Res.*, **40**, 5023–5033.
38. Hussain, S., Sajini, A.A., Blanco, S., Dietmann, S., Lombard, P., Sugimoto, Y., Paramor, M., Gleeson, J.G., Odom, D.T., Ule, J., and Frye, M. (2013) NSun2-mediated cytosine-5 methylation of vault noncoding RNA determines its processing into regulatory small RNA, *Cell Rep.*, **25**, 255–261.
39. Ambros, V. (2004) The functions of animal microRNAs, *Nature*, **431**, 350–355.
40. Yu, B., Yang, Z., Li, J., Minakhina, S., Yang, M., Padgett, R.W., Steward, R., and Chen, X. (2005) Methylation as a crucial step in plant microRNA biogenesis, *Science*, **307**, 932–935.
41. Kriaucionis, M., and Heintz, N. (2009) The nuclear DNA base 5-hydroxymethylcytosine is present in Purkinje neurons and the brain, *Science*, **324**, 929–930.
42. Tahiliani, M., Koh, K.P., Shen, Y., Pastor, W.A., Bandukwala, H., Brudno, Y., Agarwal, S., Iyer, L.M., Liu, D.R., Aravind, L., and Rao, A. (2009) Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET1, *Science*, **324**, 930–935.
43. Fedoreyeva, L.I., and Vanyushin, B.F. (2002) N<sup>6</sup>-adenine DNA-methyltransferase in wheat seedlings, *FEBS Lett.*, **514**, 305–308.
44. Butkus, V., Klimasauskas, S., Kersulyte, D., Vaitkevicius, D., Lebonka, A., and Janulaitis, A. (1985) Investigation of restriction-modification enzymes from *M. varians* RFL19 with a new type of specificity toward modification of substrate, *Nucleic Acids Res.*, **13**, 5727–5746.
45. Roberts, R.J., Vincze, T., Posfai, J., and Macelis, D. (2010) REBASE—a database for DNA restriction and modification: enzymes, genes and genomes, *Nucleic Acids Res.*, **38**, 234–236.
46. Klinman, D.M., Yi, A.K., Beaucage, S.L., Conover, J., and Krieg, A.M. (1996) CpG motifs present in bacterial DNA rapidly induce lymphocytes to secrete interleukin 6, interleukin 12, and interferon  $\gamma$ , *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93**, 2879–2883.
47. Bauer, S., Kirschning, C.J., Hacker, H., Redecke, V., Hausmann, S., Akira, S., Wagner, H., and Lipford, G.B. (2001) Human TLR9 confers responsiveness to bacterial DNA via species-specific CpG motif recognition, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**, 9237–9242.
48. Meijer, M., Beck, E., Hansen, F.G., Bergmans, H.E., Messer, W., von Meyenburg, K., and Schaller, H. (1979)

- Nucleotide sequence of the origin of replication of the *Escherichia coli* K-12 chromosome, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **76**, 580–584.
49. Glickman, B.W., and Radman, M. (1980) *Escherichia coli* mutator mutants deficient in methylation-instructed DNA mismatch correction, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **77**, 1063–1067.
  50. Barras, F., and Marinus, M.G. (1989) The Great GATC: DNA methylation in *E. coli*, *Trends in Genetics* **5**, 139–143.
  51. Lluch-Senar, M., Luong, K., Llorens-Rico, V., Delgado, J., Fang, G., Spittle, K., Clark, T.A., Schadt, E., Turner, S.W., Korlach, J., and Serrano, L. (2013) Comprehensive methylome characterization of *Mycoplasma genitalium* and *Mycoplasma pneumoniae* at single-base resolution, *PLoS Genet.*, **9**, e1003191.
  52. Braun, R.E., and Wright, A. (1986) DNA methylation differentially enhances the expression of one of the two *E. coli* *dnaA* promoters *in vivo* and *in vitro*, *Mol. Gen. Genet.*, **202**, 246–250.
  53. Kucherer, C., Lothar, H., Kolling, R., Schauzu M.A., and Messer, W. (1986) Regulation of transcription of the chromosomal *dnaA* gene of *Escherichia coli*, *Mol. Gen. Genet.*, **205**, 115–121.
  54. Casadesus, J., and Low, D. (2006) Epigenetic gene regulation in the bacterial world, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, **70**, 830–856.
  55. Casadesus, J., and Low, D.A. (2013) Programmed Heterogeneity: Epigenetic Mechanisms in Bacteria, *J. Biol. Chem.*, **288**, 13929–13935.
  56. White-Ziegler, C.A., Black, A.M., Eliades, S.H., Young, S., and Porter, K. (2002) The *N*-acetyltransferase RimJ responds to environmental stimuli to repress *pap* fimbrial transcription in *Escherichia coli*, *J. Bacteriol.*, **184**, 4334–4342.
  57. Brunet, Y.R., Bernard, C.S., Gavioli, M., Lloubes, R., and Cascales, E. (2011) An epigenetic switch involving overlapping Fur and DNA methylation optimizes expression of a type VI secretion gene cluster, *PLoS Genet.*, **7**, e1002205.
  58. Schroder, O., and Wagner, R. (2002) The bacterial regulatory protein H-NS a versatile modulator of nucleic acid structures, *Biol. Chem.*, **383**, 945–960.
  59. Fox, K.L., Dowideit, S.J., Erwin, A.L., Srikhanta, Y.N., Smith, A.L., and Jennings, M.P. (2007) Haemophilus influenzae phasevarions have evolved from type III DNA restriction systems into epigenetic regulators of gene expression, *Nucleic Acids Res.*, **35**, 5242–5252.
  60. Srikhanta, Y.N., Fox, K.L., and Jennings, M.P. (2010) The phasevarion: phase variation of type III DNA methyltransferases controls coordinated switching in multiple genes, *Nat. Rev. Microbiol.*, **8**, 196–206.
  61. Yoder, J.A., Walsh, C.P., and Bestor T.H. (1997) Cytosine methylation and the ecology of intragenomic parasites, *Trends Genet.*, **13**, 335–340.
  62. Okano, M., Bell, D.W., Haber, D.A., and Li, E. (1999) DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b are essential for *de novo* methylation and mammalian development, *Cell*, **99**, 247–257.
  63. Finnegan, E.J., Genger, R.K., Peacock, W.J., Dennis, E.S. (1998) DNA methylation in plants, *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.*, **49**, 223–247.
  64. Дьяченко О.В., Шевчук Т.В., Бурьянов Я.И. (2010) Структурно-функциональные особенности распределения 5-метилцитозина в эукариотическом геноме, *Мол. биол.*, **44**, 195–210.
  65. Bestor, T.H. (1990) DNA methylation: evolution of a bacterial immune function into a regulator of gene expression and genome structure in higher eukaryotes, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, **326**, 179–187.
  66. Smit, A.F. (1996) The origin of interspersed repeats in the human genome, *Curr. Opin. Genet. Dev.*, **6**, 743–748.
  67. McDonald, J.F. (1998) Transposable elements, gene silencing and macroevolution, *Trends Ecol. Evolut.*, **13**, 94–95.
  68. Fedoroff, N., Masson, P., and Banks, J.A. (1989) Mutations, epimutations, and the developmental programming of the maize, *BioEssays*, **10**, 139–144.
  69. Chandler, V.L., and Walbot, V. (1986) DNA modification of a maize transposable element correlates with loss of activity, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **83**, 1767–1771.
  70. McClintock, B. (1984) The significance of responses of the genome to challenge, *Science*, **226**, 792–801.
  71. Selker, E.U., Fritz, D.Y., and Singer, M.J. (1993) Dense nonsymmetrical DNA methylation resulting from repeat-induced point mutation in *Neurospora*, *Science*, **262**, 1724–1728.
  72. Matzke, M.A., and Birchler, J.A. (2005) RNAi-mediated pathways in the nucleus, *Nature Rev. Genet.*, **6**, 24–35.
  73. Coulondre, C., Miller, J.H., Farabaugh, P.J., and Gilbert, W. (1978) Molecular basis of base substitution hotspots in *Escherichia coli*, *Nature*, **274**, 775–780.
  74. Yebra, M., and Bhagwat, A.S. (1995) A cytosine methyltransferase converts 5-methylcytosine in DNA to thymine, *Biochemistry*, **34**, 14752–14757.
  75. Watson, B., Munson, K., Clark, J., Shevchuk, T., and Smith, S.S. (2007) Distribution of CWG and CCWGG in the human genome, *Epigenetics*, **2**, 151–154.
  76. Engler, P., Weng, A., and Storb, U. (1993) Influence of CpG methylation and target spacing on V(D)J recombination in a transgenic substrate, *Mol. Cell. Biol.*, **13**, 571–577.
  77. Kozlov, Y.V., and Georgiev, G.P. (1970) Mechanism of inhibitory action of histones on DNA template activity *in vitro*, *Nature*, **228**, 245–247.
  78. Kiryanov, G.I., Manamshyan, T.A., Polyakov, V., Fais, D., and Chentsov, Y.S. (1976) Levels of granular organization of chromatin fibres, *FEBS Lett.*, **67**, 323–327.
  79. Allfrey, V.G. (1977) Post-synthetic modification of histone structure, in *Chromatin and chromosome structure* (Li, H.J., and Eckhardt, R., eds) Academic Press, N.Y., pp. 167–191.
  80. An, W., Kim, J., Roeder, R.G. (2004) Ordered cooperative functions of PRMT1, p300, and CARM1 in transcriptional activation by p53, *Cell*, **117**, 735–748.
  81. Jenuwein, T., and Allis, C.D. (2001) Translating the histone code, *Science*, **293**, 1074–1080.
  82. Hong, Q., and Shao, Z. (2011) Ubiquitination/deubiquitination and acetylation/deacetylation: making DNMT1 stability more coordinated, *Acta Pharmacol. Sinica*, **32**, 139–140.
  83. Ling, Y., Sankpal, U.T., Robertson, A.K., McNally, J.G., Karpova, T., and Robertson, K.D. (2004) Modification of *de novo* DNA methyltransferase 3a (Dnmt3a) by SUMO-1 modulates its interaction with histone deacetylases (HDACs) and its capacity to repress transcription, *Nucleic Acids Res.*, **32**, 598–610.
  84. Kang, E.S., Park, C.W., and Chung, J.H. (2001) Dnmt3b, *de novo* DNA methyltransferase, interacts with SUMO-1 and Ubc9 through its N-terminal region and is subject to modification by SUMO-1, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **289**, 862–868.
  85. Jackson, J.P., Lingroth, A.M., Cao, X., and Jacobsen, S.E. (2002) Control of CpNpG DNA methylation by the KRYPTONITE histone H3 methyltransferase, *Nature*, **416**, 556–560.
  86. Tamaru, H., and Selker, E.U. (2001) A histone H3 methyltransferase controls DNA methylation in *Neurospora crassa*, *Nature*, **414**, 277–283.
  87. Soppe, W.J., Jasencakova, Z., Houben, A., Kakutani, T., Meister, A., Huang, M.S., Jacobsen, S.E., Schubert, I., and Fransz, P.F. (2002) DNA methylation controls histone H3 lysine 9 methylation and heterochromatin assembly in *Arabidopsis*, *EMBO J.*, **21**, 6549–6559.

88. Heard, E. (2004) Recent advances in X-chromosome inactivation, *Curr. Opin. Cell Biol.*, **16**, 247–255.
89. Rakyant, V.K., Down, T.A., Balding, D.J., and Beck, S. (2011) Epigenome-wide association studies for common human diseases, *Nature Rev. Genet.*, **12**, 529–541.
90. Pelizzola, M., and Ecker, J.R. (2011) The DNA methylome, *FEBS Lett.*, **585**, 1994–2000.
91. Groszmann, M., Greaves, I.K., Albert, N., Fujimoto, R., Helliwell, C.A., Dennis, E.S., and Peacock, W.J. (2011) Epigenetics in plants—vernalisation and hybrid vigour, *Biochim. Biophys. Acta*, **1809**, 427–437.
92. Cushman, J.C., Tillett, R.L., Wood, J.A., Branco, J.M., and Schlauch, K.A. (2008) Large-scale mRNA expression profiling in the common ice plant, *Mesembryanthemum crystallinum*, performing C3 photosynthesis and Crassulacean acid metabolism (CAM), *J. Exp. Bot.*, **59**, 1875–1894.
93. Дьяченко О.В., Захарченко Н.С., Шевчук Т.В., Бонерт Х., Кушман Дж., Бурьянов Я.И. (2006) Гиперметилирование ССWGG последовательностей в ДНК растений *Mesembryanthemum crystallinum* при их адаптации к солевому стрессу, *Биохимия*, **71**, 570–575.
94. Cubas, P., Vincent, C., and Coen, E. (1999) An epigenetic mutation responsible for natural variation in floral symmetry, *Nature*, **401**, 157–161.
95. Boyko, A., Kathiria, P., Zemp, F.J., Yao, Y., Pogribny, I., and Kovalchuk, I. (2007) Transgenerational changes in the genome stability and methylation in pathogen-infected plants: (Virus-induced plant genome instability). *Nucleic Acids Res.*, **35**, 1714–1725.
96. Jablonka, E., and Lamb, M.J. (1989) The inheritance of acquired epigenetic variations, *J. Theor. Biol.*, **139**, 69–83.
97. Molinier, J., Ries, G., Zipfel, C., and Hohn, B. (2006) Transgeneration memory of stress in plants, *Nature*, **442**, 1046–1049.
98. Manning, K., Tor, M., Poole, M., Hong, Y., Thompson, A.J., King, G.J., Giovannoni, J.J., and Seymour, G.B. (2006) A naturally occurring epigenetic mutation in a gene encoding an SBP-box transcription factor inhibits tomato fruit ripening, *Nature Genet.*, **38**, 948–952.
99. Wolff, G.L., Kodell, R.L., Moore, S.R., and Cooney, C.A. (1998) Maternal epigenetics and methyl supplements affect agouti gene expression, *FASEB J.*, **12**, 949–957.
100. Morgan, Y.D., Sutherland, H.G., Martin, D.I., and Whitelaw, E. (1999) Epigenetic inheritance at the *agouti* locus in the mouse, *Nature Genet.*, **23**, 314–318.
101. Valadi, H., Ekstrom, K., Bossios, A., Sjostrand, M., Lee, J.J., and Lotvall, J.O. (2007) Exosome mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells, *Nature Cell Biol.*, **9**, 654–659.
102. Johannes, F., Porcher, E., Teixeira, F.K., Saliba-Colombani, V., Simon, M., Agier, N., Bulski, A., Albuissou, J., Heredia, F., Audigier, P., Bouchez, D., Dillmann, C., Guerche, P., Hospital, F., and Colot, V. (2009) Assessing the impact of transgenerational epigenetic variation on complex traits, *PLoS Genet.*, **5**, e1000530.
103. Sano, H., Kamada, I., Youssefian, S., Katsumi, M., and Wabiko, H. (1990) A single treatment of rice seedlings with 5-azacytidine induces heritable dwarfism and undermethylation of genomic DNA, *Mol. Gen. Genet.*, **220**, 441–447.
104. Heslop-Harrison, J.S. (1990). Gene expression and parental dominance in hybrid plants, *Development*, **108**, (supplement), 21–28.
105. Fieldes, M.A. (1993) Heritable effects of 5-azacytidine treatments on the growth and development of flax (*Linum usitatissimum*) genotypes and genotypes, *Genome*, **37**, 1–11.
106. Яблоков А.В., Юсуфов А.Г. (2006) *Эволюционное учение*, Высшая школа, Москва, с. 149.
107. Крик Ф. (2002) *Жизнь как она есть. Ее зарождение и существование*, Институт компьютерных исследований, Москва.
108. Берг Л.С. (1977) *Труды по теории эволюции*, Наука, Ленинград.
109. Фортов В.Е. (2003) В кн. *Происхождение жизни: факты, гипотезы, доказательства* (автор Вергьянов С.Ю.) Свято-Троицкая Сергиева Лавра, Москва.
110. Скулачев В.П. (2012) Что такое “феноптоз” и как с ним бороться? *Биохимия*, **77**, 827–846.
111. Вавилов Н.И. (1987) *Закон гомологических рядов в наследственной изменчивости*, Наука, Ленинград.
112. *Textbook of Biochemistry with clinical correlations* (1992) 3rd ed., (Devlin, T.M., ed.) WILEY-LISS, N.Y.
113. Xu, G.L., Bestor, T.H., Bourc’his, D., Hsieh, C.L., Tommerup, N., Bugge, M., Hulten, M., Qu, X., Russo, J.J., and Viegas-Pequignot, E. (1999) Chromosome instability and immunodeficiency syndrome caused by mutations in a DNA methyltransferase gene, *Nature*, **402**, 187–191.
114. Taylor, S.M., and Jones, P.A. (1979) Multiple new phenotypes induced in 10T1/2 and 3T3 cells treated with 5-azacytidine, *Cell*, **17**, 771–779.
115. Yoo, C.B., and Jones, P.A. (2006) Epigenetic therapy of cancer: past, present and future, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **5**, 37–50.
116. Huang, Y.W., Kuo, C.T., Stoner, K., Huang T.H.Y., and Wang, L.S. (2011) An overview of epigenetics and chemoprevention, *FEBS Lett.*, **585**, 2129–2136.
117. Hoffman, R.M. (1984) Altered methionine metabolism, DNA methylation and oncogene expression in carcinogenesis. A review and synthesis, *Biochim. Biophys. Acta*, **738**, 49–87.
118. Vanyushin, B.F., Lopatina, N.G., Wise, C.K., Fullerton, F.R., and Poirier, L.A. (1998) Butylated hydroxytoluene modulates DNA methylation in rats, *Eur. J. Biochem.*, **256**, 518–527.

**ADAPTIVE EPIBIOCHEMISTRY  
AND EPIGENETICS****Ya. I. Buryanov**

*Branch of the M. M. Shemyakin and Yu. A. Ovchinnikov  
Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences,  
prosp. Nauki 6, Pushchino 142290, Moscow region, Russia;  
fax: (4967)330527, E-mail: buryanov@bibch.ru*

Received March 16, 2015

Revision received April 21, 2015

Enzymatic reactions of post-synthetic modification of macromolecules occur in the cells of all organisms. These reactions, which can be designated as epibiochemical, are a special type and, in contrast to reactions with low molecular mass substrates, occur at the level of biopolymers causing their covalent modification. Most of the epibiochemical modifications of proteins, DNA, and RNA are reversible and are catalyzed by modification transferases and de-modification enzymes, respectively. Epibiochemical, i.e., located above the low molecular mass metabolites, modifications of proteins and nucleic acids perform numerous functions including participation in the molecular mechanisms of adaptive epigenetic heredity. This paper presents an overview of some adaptive epibiochemical modifications of macromolecules and the adaptive epigenetic processes that occur on their basis. The features of epigenetic inheritance of acquired characteristics and the limits of biological evolution are discussed.

*Key words:* adaptation, epibiochemistry, epigenetics, transgenerational heredity, evolution