

ДИНАМИКА ГЛИКООКИСЛЕНИЯ ГИСТОНОВ ГЕПАТОЦИТОВ КРЫС ПОСЛЕ ОБЩЕГО РЕНТГЕНОВСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ

© Н. В. Кулева,¹ М. А. Федорова, А. А. Фролов

Кафедра биохимии биолого-почвенного факультета С.-Петербургского государственного университета;
¹ электронный адрес: kuleva@mail.ru

Исследовали динамику структурных показателей гликоокислительной модификации гистонов гепатоцитов крыс через 3, 9 и 24 ч после общего рентгеновского облучения в дозе 5 Гр — содержание карбонильных групп, битирозиновых сшивок, пентозидинов и конечных продуктов глубокого гликирования. Эти показатели были сопоставлены с показателями целостности структуры ДНК гепатоцитов (согласно изменению электрофоретической подвижности в агарозном геле) и степени перекисного окисления липидов (по содержанию малонового диальдегида). Показано, что вызванный облучением окислительный стресс приводит к нарушению структуры ДНК и гистонов, сопровождающемуся увеличением количества битирозиновых сшивок и карбонильных производных в молекулах гистонов. Уровень конечных продуктов глубокого гликирования в гистонах гепатоцитов соответствовал степени повреждения структуры ДНК и содержанию малонового диальдегида. Отмеченные пострадиационные модификации гистонов могут иметь значение для регуляции функционирования хроматина.

Ключевые слова: ДНК, гепатоциты, гистоны, гликоокислительная модификация, конечные продукты глубокого гликирования, рентгеновское облучение.

Принятые сокращения: КППГ — конечные продукты глубокого гликирования, МДА — малоновый диальдегид, ПОЛ — перекисное окисление липидов.

В структурной организации и функционировании генома эукариот важную роль играют гистоны. Это высококонсервативные белки, функционирующие как строительные блоки для упаковки ДНК в повторяющиеся нуклеосомные частицы хроматиновых волокон. К настоящему времени показано, что они участвуют в регуляции транскрипции генов, репликации и репарации ДНК (Strahl, Allis 2000; Moore, Krebs, 2004). Нарушения регуляции этих процессов могут быть следствием модификации структуры гистонов при химических и физических воздействиях на клетку. Поскольку основным механизмом действия ионизирующей радиации на клетку является окислительный стресс, актуально рассмотреть влияние определяющих его факторов на структурные и функциональные свойства гистонов. Такими факторами являются активные формы кислорода, а также продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ): свободные радикалы, альдегиды и кетоны. Альдегиды и кетоны, являясь соединениями углеводной природы, способны запускать реакции гликирования и гликоокисления.

Процессы гликирования и гликоокисления представляют собой последовательность реакций Майярда, начинающуюся с взаимодействия NH_2 -групп гистонов с альдегидными группами сахаров (Kang, Chock, 1995). В результате этих реакций образуются конечные продукты глубокого гликирования (КППГ), такие как пентозидины, карбоксиметиллизин и ряд других, в том числе сшивки между белковыми молекулами (Ahmed et al., 2002). Наличие в гистонах большого числа свободных

NH_2 -групп делает их очень уязвимыми для такого рода модификаций. Действительно, при различных патологических состояниях, сопровождающихся окислительным стрессом, наблюдается уменьшение числа свободных NH_2 -групп в гистонах. Например, это было показано на гистонах гепатоцитов крыс, подверженных преждевременному старению (Кулева, Залесова, 2000), или при индуцированном стрептозотоциновом диабете (Фролов и др., 2004). При экспериментальном диабете изменяются и другие показатели гликоокислительной модификации гистонов: увеличивается количество карбонильных групп, битирозиновых сшивок, КППГ, обладающих специфической флуоресценцией. Нами было показано *in vitro*, что инкубация гистонов H2A и H2B с глицеральдегидом приводит к образованию продуктов деградации белка, а также к формированию высокомолекулярных продуктов, образующихся в ходе гликирования и гликоокисления (Кулева, Залесова, 2000). Кроме того, увеличение содержания карбонильных групп в суммарной фракции гистонов печени мы наблюдали также через 24 ч после общего γ -облучения крыс в дозе 5 Гр (Бакланова и др., 2002).

Однако известно, что печень является радиорезистентным органом, и морфологических изменений непосредственно в гепатоцитах не было обнаружено при дозах однократного локального облучения до 15 Гр (Кудряшов, 2004). Поэтому представляет несомненный интерес исследовать пострадиационные изменения в клетках печени на макромолекулярном уровне.

В модификации гистонов в условиях действия ионизирующей радиации участвует дополнительный фактор — АДФ-рибоза, образующаяся при модификации структуры ДНК. Согласно данным литературы, появление в результате действия ионизирующей радиации разрывов в цепи ДНК приводит к активации фермента, участвующего в репарации ДНК, — пол(АДФ-рибоза)полимеразы (ПАРП) (Cervantes-Lauren et al., 1996). Образующаяся полиАДФ-рибоза после завершения репарации распадается с образованием значительного количества АДФ-рибозы, являющейся сильным гликирующим агентом по отношению к гистонам (Cervantes-Lauren et al., 1996; Jacobson et al., 1997). На культуре клеток было также показано, что АДФ-рибоза стимулирует карбонилирование гистона H1 (Wondrak et al., 2000). Таким образом, при действии ионизирующей радиации гистоны могут подвергаться модификации за счет продуктов радиолитической воды, активных форм кислорода, продуктов ПОЛ и АДФ-рибозы, что может привести к изменению структурных и функциональных свойств этих белков.

В связи с вышеизложенным задачей настоящей работы является исследование динамики структурных показателей модификации гистонов после общего рентгеновского облучения в дозе 5 Гр и сопоставление ее с динамикой показателей ПОЛ и структуры ДНК.

Материал и методика

В опытах были использованы крысы-самцы линии Вистар массой 200—300 г. Крысы были подвергнуты общему рентгеновскому облучению в дозе 5 Гр на установке РУМ-17 (напряжение 200 кВ, ток 13 мА, фокусное расстояние 20 см, мощность дозы 1.75 Гр/мин). Крыс контрольной и опытных групп наркотизировали и декапитировали через 3, 9 или 24 ч после облучения (по 5 крыс на каждую группу).

Для характеристики использованной модели был определен ряд биохимических показателей крови, печени, почек и мышц задних конечностей. В сыворотке крови контрольных и опытных групп определяли содержание глюкозы методом, основанным на глюкозооксидазной реакции (Меньшиков, 1994), содержание фруктозаминнов — в реакции с тетразолием нитросиним (Фельдкорен и др., 1988). В цельной крови, печени, почках и мышцах определяли содержание малонового диальдегида (МДА) по реакции с тиобарбитуровой кислотой (Арутюнян и др., 2000).

Геномную ДНК из гепатоцитов печени крыс выделяли методом фенольной экстракции (Маниатис и др., 1984). Анализ структуры ДНК проводили посредством электрофореза в 1.5%-ном агарозном геле (Маниатис и др., 1984). Суммарную фракцию гистонов гепатоцитов печени крыс получали методом кислотной экстракции с использованием серной кислоты с последующим осаждением охлажденным ацетоном (Gordon et al., 1980). Концентрацию белка определяли микробиуретовым методом (Ithaki, Gill, 1964). Полипептидный состав фракции гистонов анализировали с помощью электрофореза в 18%-ном полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия (Kornberg, 1974). Для окрашивания белковых полос в геле использовали Кумасси R-250.

Суммарный уровень конечных продуктов глубокого гликирования во фракции гистонов гепатоцитов печени крыс определяли по интенсивности флуоресценции при длинах волн возбуждения и эмиссии 370 и 440 нм соответственно (Monnier et al., 1986). Содержание пентозидинов оценивали по интенсивности флуоресценции при длинах волн возбуждения и эмиссии 385 и 444 нм соответственно (Monnier et al., 1986). Степень окислительной модификации белка оценивали по изменению содержания битирозинового сшивок и карбонильных производных в суммарной фракции гистонов печени контрольных и опытных крыс. Содержание битирозинового сшивок

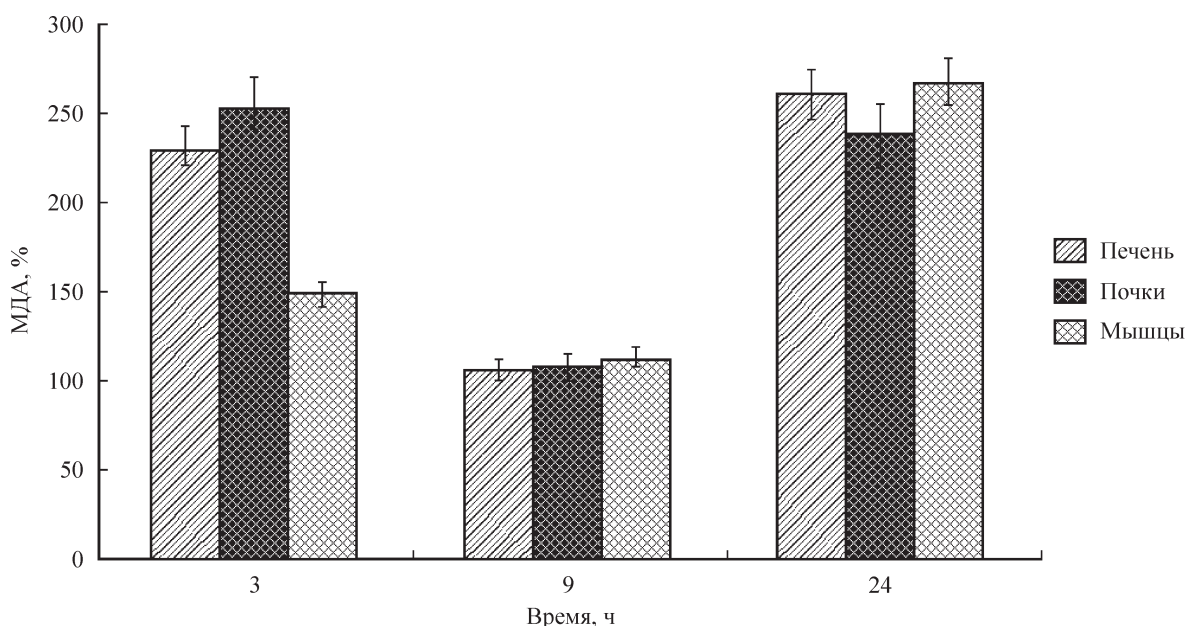


Рис. 1. Пострадиационная динамика малонового диальдегида (МДА) в тканях печени, почек и мышц крыс. Содержание МДА в контрольных образцах тканей (100 %) составляет (в мМ): 5.5 ± 0.4 (печень), 2.6 ± 0.5 (почки) и 0.8 ± 0.2 (мышцы).

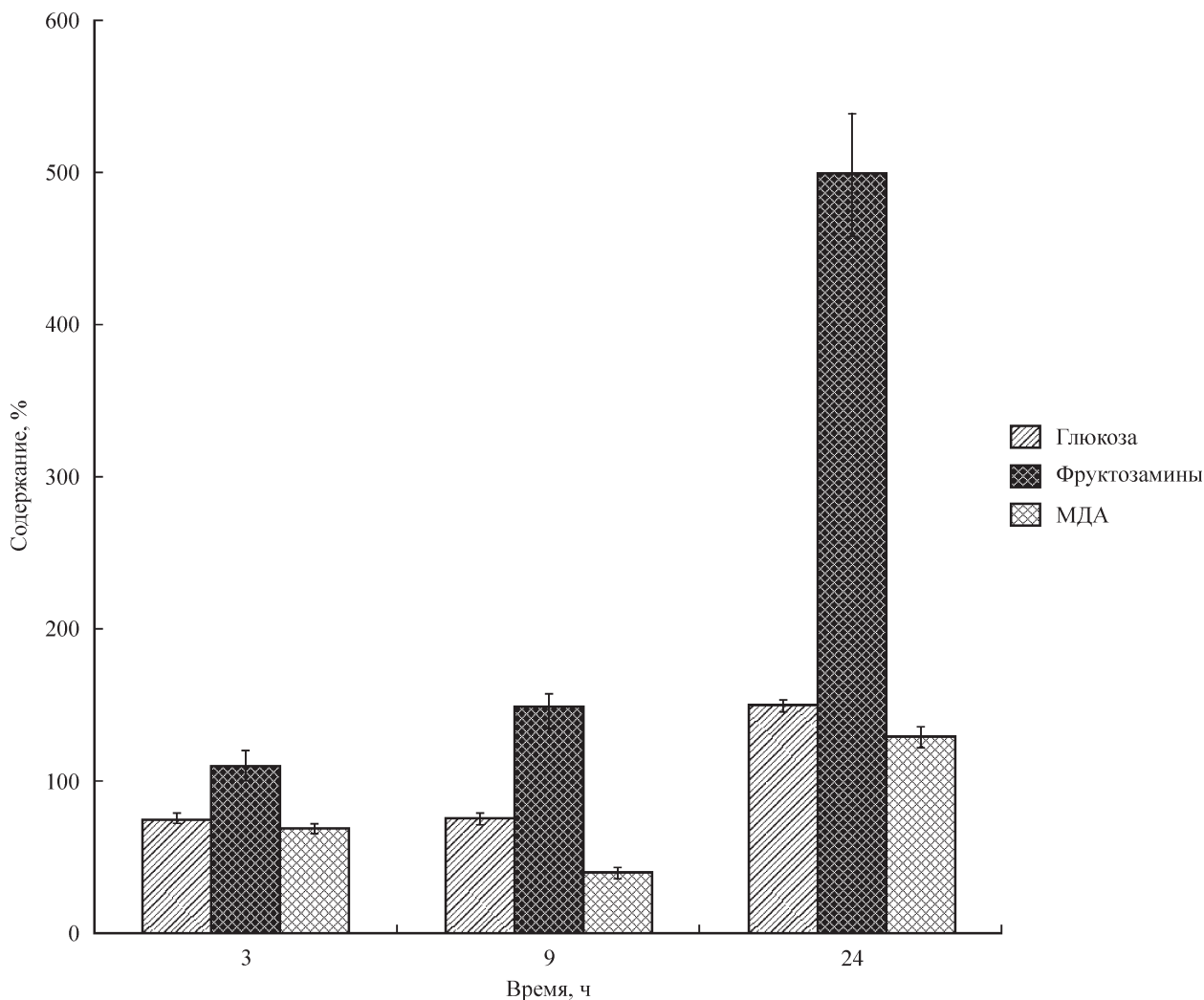


Рис. 2. Пострадиационная динамика глюкозы, фруктозаминов и МДА в сыворотке крови крыс.

Содержание глюкозы, фруктозаминов и МДА в контрольных образцах тканей (100 %) составляет: 7.3 ± 0.5 мМ, $0.038 \pm 0.003 \cdot 10^3$ отн. ед. оптической плотности и 3.1 ± 0.2 мМ соответственно.

оценивали по изменению интенсивности флуоресценции при длинах волн возбуждения и эмиссии 325 и 415 нм соответственно (Davies, 1987). Содержание карбонильных производных белка определяли с помощью реакции с 2,4-динитрофенилгидразином (Stadman, 1990).

Статистическую обработку данных проводили с помощью статистического пакета Excel (Макарова, Трофимцев, 2003). Оценку достоверности различий между экспериментальными и контрольными группами животных производили с помощью непараметрического критерия Манна—Уитни (Лакин, 1990).

Результаты и обсуждение

Как известно, рентгеновское облучение даже в небольших дозах вызывает в организме животных окислительный стресс (Барабой и др., 1992; Кудряшов, 2004). Чувствительным маркером окислительного стресса являются происходящие во всех клетках и тканях организма процессы ПОЛ биологических мембран. Динамика этого процесса при облучении в дозе 5 Гр для тканей печени, почек и мышц приведена на рис. 1. Исходный уровень

МДА (продукта ПОЛ) в тканях печени, почек и мышц соответствует данным литературы (Барабой и др., 1992). Изменения содержания МДА после облучения (повышение через 3 ч, понижение через 9 и еще большее повышение через 24 ч по отношению к контрольному уровню) можно рассматривать как стадии неспецифической стрессовой реакции организма: гиперчувствительность, адаптивный ответ и истощение антиоксидантных систем (Кудряшов, 2004). Изменение окислительного статуса организма животных через 24 ч после облучения подтверждают показатели крови (рис. 2). Контрольный уровень содержания МДА и глюкозы в крови составляет 3.1 и 7.3 мМ соответственно, что совпадает с данными других авторов (Пантелеева, 2001). Увеличение содержания МДА и повышение уровня глюкозы через 24 ч после облучения свидетельствует о нарушении механизмов, регулирующих уровень сахара в крови. Это создает условия для инициации реакции Майярда и приводит к увеличению количества первичных продуктов гликирования белков плазмы крови, что обнаруживается по увеличению количества фруктозаминов через 24 ч после облучения (рис. 2).

Из начальных продуктов гликирования могут образовываться КППГ. Изменения количества КППГ, в част-

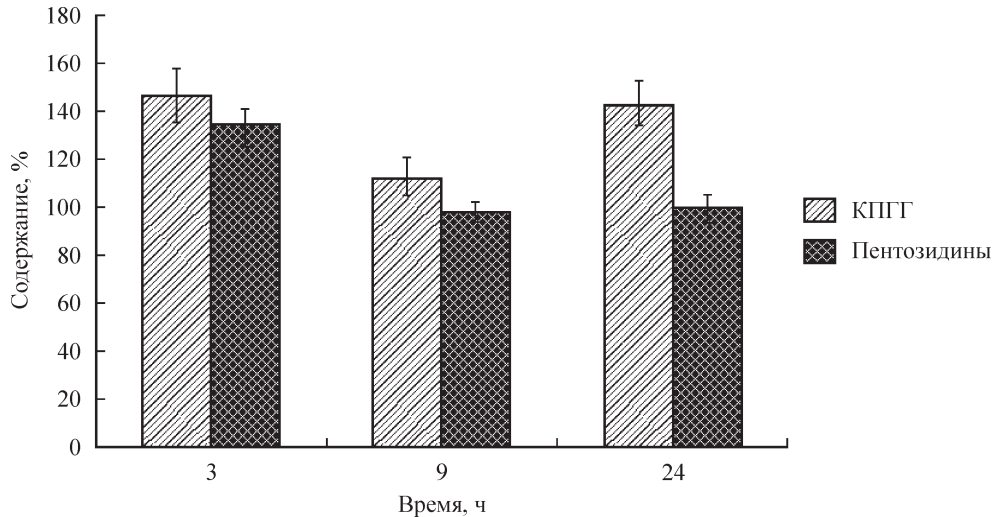


Рис. 3. Пострадиационная динамика конечных продуктов глубокого гликирования (КПГ) и пентозидинов в суммарной фракции гистонов печени крыс.

Содержание КПГ и пентозидинов в контрольных образцах тканей (100 %) составляет (отн. ед. флуоресценции): 17.3 ± 0.1 и 23.3 ± 1.6 соответственно.



Рис. 4. Электрофореграмма препаратов ДНК из ядер клеток печени крыс через 3 (дорожка 3), 9 (дорожка 9) и 24 (дорожка 24) ч после радиационного облучения в дозе 5 Гр.

К — контроль.

ности их отдельной фракции — пентозидинов, в суммарной фракции гистонов печени представлены на рис. 3. Их исходный уровень, оцененный по интенсивности специфической флуоресценции, соответствует данным других авторов (Пантелеева, 2001). Динамику формирования КПГ также можно рассмотреть в соответствии со стадиями неспецифической стресс-реакции клетки: повышение через 3 ч, снижение через 9 и вторичное повышение через 24 ч.

Через 3 ч после облучения пентозидины составляют основную массу КПГ, но их содержание снижается до контрольного уровня через 9 и 24 ч. Так как динамика формирования КПГ соответствует динамике содержания МДА в печени, а динамика количества пентозидинов в гистонах гепатоцитов имеет иной характер, можно предположить, что конечные продукты глубокого гликирования через 3, 9 и 24 ч формируются за счет гликирующего действия малонового диальдегида, но формирование пентозидинов через 3 ч зависит от иного гликирующего агента. Таким агентом может выступать АДФ-рибоза, образующаяся в ядре при репарации повреждений ДНК, вызванных действием ионизирующей радиации (Jacobson et al., 1997).

Для проверки этой гипотезы мы проанализировали структурные изменения ДНК гепатоцитов печени крыс (рис. 4). Взаимодействие активных форм кислорода с ДНК может вызвать непосредственную модификацию этой молекулы (окисление оснований и углеводов, разрывы цепей) либо быть опосредованным через транскрипционные факторы или ферменты, связанные с генной экспрессией. На рис. 4 можно отметить беспорядочный распад первичной структуры ДНК на всех исследованных сроках после облучения. Согласно данным литературы, появление разрывов в цепях ДНК сопровождается активацией ферментативных систем репарации, в частности ПАРП. Участвующая в репарационных процессах полиАДФ-рибоза распадается с образованием сильного гликирующего агента — АДФ-рибозы (Cervantes-Lauren et al., 1996).

Однако мы не смогли зарегистрировать какое-либо восстановление структуры ДНК, поэтому остается предположить, что все гликоокислительные изменения в гис-

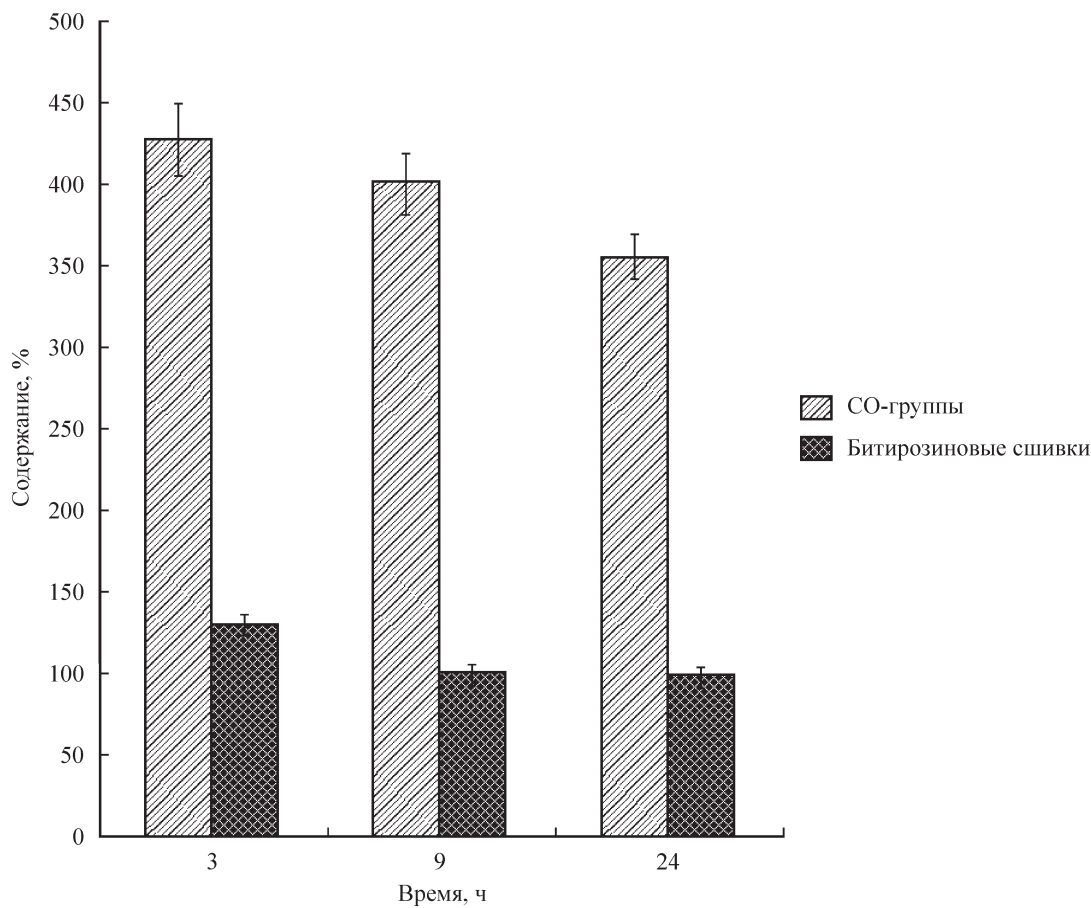


Рис. 5. Пострадиационная динамика СО-групп и битиразиновых шивок в суммарной фракции гистонов печени крыс. Содержание СО-групп и битиразиновых шивок в контрольных образцах тканей (100 %) составляет: 0.170 ± 0.007 М/М белка и 27.0 ± 1.7 отн. ед. флуоресценции соответственно.

тонах гепатоцитов связаны с гликированием их за счет малонового диальдегида, что приводит к формированию КППГ как пентозидиновой, так и другой природы (Ahmed et al., 2002).

Для анализа окислительного повреждения гистонов гепатоцитов печени крыс, подвергнутых общему рентгеновскому облучению, мы определили содержание битиразиновых шивок и карбонильных производных (рис. 5). Формирование битиразиновых шивок в молекуле белка является следствием воздействия активных форм кислорода и может приводить к образованию внутри- и межмолекулярных шивок. Карбонильные производные в составе белковой молекулы являются общепринятым маркером окислительного повреждения белка. На рис. 5 показано, что содержание битиразиновых шивок в гистонах максимально через 3 ч после облучения и к 9 ч снижается до контрольного уровня; уровень карбонильных производных высок на всех исследованных сроках. Таким образом, можно полагать, что окислительный стресс, вызванный ионизирующим облучением, максимален на ранних сроках после воздействия ионизирующей радиации и приводит к окислительной модификации гистонов. Кроме того, необходимо отметить, что динамика формирования пентозидинов в гистонах (рис. 3) также соответствует содержанию маркеров окислительного повреждения молекул белка. Это может объясняться тем, что формирование пентозидинов в большей степени зависит от окислительной составляющей.

Эффект ионизирующей радиации на разных сроках после облучения на состав суммарной фракции гистонов гепатоцитов был также проанализирован с помощью электрофореза в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия (рис. 6). На препаратах гистонов всех сроков после облучения видны полосы высокомолекулярных продуктов, отсутствующие в контрольном препарате. Это могут быть КППГ или битиразиновые шивки. Как правило, такого рода высокомолекулярные продукты образуются при обработке белков альдегидами *in vitro* (Кулева, Залесова, 2000). Образующиеся высокомолекулярные продукты устойчивы к протеасомной деградации и могут сохраняться длительное время (Shringarpure et al., 2001).

Кроме полос, соответствующих высокомолекулярным гликоокислительным продуктам гистонов, через 3 и 9 ч после облучения видны полосы низкомолекулярных продуктов. Эти низкомолекулярные продукты, видимо, являются продуктами деградации гистона H2A, так как полоса, соответствующая неповрежденному гистону H2A через 3 и 9 ч, значительно уже, чем в случае гистонов, выделенных из гепатоцитов через 24 ч после облучения, и чем в контрольном препарате гистонов.

Таким образом, при общем рентгеновском облучении крыс в дозе 5 Гр имеет место мощный окислительный стресс, который приводит к нарушению целостности генетического материала клетки, ее мембранных компонентов, а также прямо или опосредованно к нару-

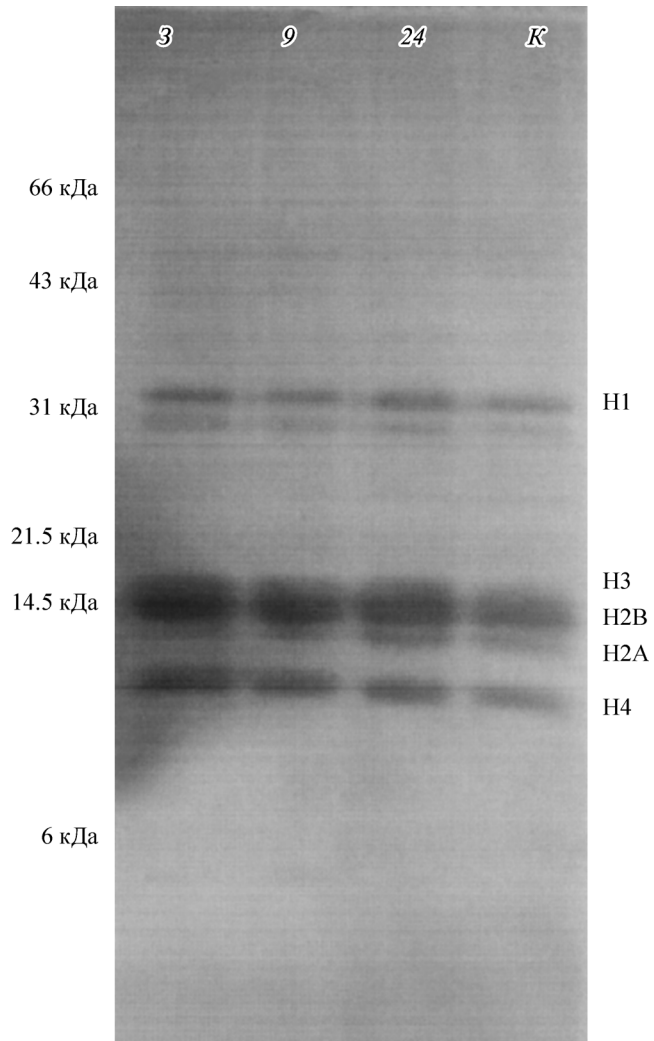


Рис. 6. Электрофореграмма препаратов суммарной фракции гистонов печени крыс через 3 (дорожка 3), 9 (дорожка 9) и 24 (дорожка 24) ч после радиационного облучения в дозе 5 Гр. К — контроль.

шению важных компонентов структуры хроматина — гистонов. Модификация гистонов при облучении носит гликоокислительный характер.

Еще более значительное гликоокисление гистонов происходило в случае экспериментального диабета (Фролов и др., 2004). Альдегиды, образующиеся в процессе развития сахарного диабета, в частности метилглиоксаль, приводят к значительному гликированию гистонов. Связанный гистонами альдегид может влиять на транскрипцию, уменьшая взаимодействие ДНК с гистонами, подобно тому как влияет на нее ацетилирование гистонов (Traverso et al., 2004). Из литературы известно, что ацетилирование гистонов является одним из механизмов регуляции активности хроматина (Timmermann et al., 2001).

Согласно данным Александровского (2002), гиперацетилирование гистонов, вызванное действием вальпроиновой кислоты, существенно сдерживало рост опухолевых клеток как *in vivo*, так и *in vitro*. Сахарный диабет также препятствовал возникновению онкологического заболевания и оказывал сдерживающее влияние на процесс злокачественной пролиферации клеток. Возможно,

именно гликоокислительная модификация гистонов при диабете и действии ионизирующей радиации может влиять на какие-либо стороны функционирования хроматина. Поэтому в дальнейшем необходимо изучить соответствие между структурными и функциональными параметрами отдельных фракций гистонов, определить местоположение сайтов гликирования в гистонах и сопоставить с сайтами ковалентной модификации гистонов, определяющими их функциональную активность в процессах регуляции транскрипции и репликации генов.

Приносим благодарность В. М. Михельсону за помощь в организации облучения животных в Институте цитологии РАН и С. Д. Иванову (Центральный научно-исследовательский рентгенорадиологический институт) за плодотворное обсуждение работы.

Список литературы

- Александровский Я. А. 2002. Молекулярные механизмы взаимовлияния патологических процессов при совместном протекании сахарного диабета и рака. *Биохимия*. 67 (12) : 1611—1631.
- Арутюнян А. В., Дубинина Е. Е., Зыбина Н. Н. 2000. Методы оценки свободно-радикального окисления и антиокислительной системы организма. СПб.: ИКФ «Фолиант». 104 с.
- Бакланова М. Ю., Залесова З. С., Федорова М. А., Кулева Н. В., Иванов С. Д. 2002. Механизмы модификации внутриклеточных белков при гипергликемии и действии ионизирующей радиации. *Вестн. СПбГУ. Сер. 3* 3 (19) : 24—31.
- Барабой В. А., Брехман Н. Н., Глотин В. Г., Кудряшов Ю. Б. 1992. Перекисное окисление и стресс. СПб.: Наука. 149 с.
- Кудряшов Ю. Б. 2004. Радиационная биофизика (ионизирующее излучение). М.: Физматлит. 448 с.
- Кулева Н. В., Залесова З. С. 2000. Исследование неэнзиматического гликозилирования и окислительного повреждения актина *in vivo* и *in vitro*. *Цитология*. 42 (1) : 66—71.
- Лакин Т. Ф. 1990. Биометрия. М.: Высш. шк. 352 с.
- Макарова Н. В., Трофимцев В. Я. 2003. Статистика в Excel. М.: Финансы и статистика. 386 с.
- Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Дж. 1984. Методы генной инженерии. Молекулярное клонирование. М.: Мир. 450 с.
- Меньшиков В. В. 1994. Микрометоды биохимии и иммуноферментного анализа. М.: Медицина. 300 с.
- Пантелеева И. Г. 2001. Влияние естественных метаболитов и мышечной деятельности на гликирование белков крыс с индуцированным диабетом: Автореф. канд. дис. СПб. 16 с.
- Фельдкорен Б. Н., Осипова Е. Н., Коцегуб Г. П., Rogozкин В. А. 1988. Исследования параметров метода определения гликированных белков сыворотки крови. *Лаб. дело*. 5 : 56—59.
- Фролов А. А., Федорова М. А., Кулева Н. В. 2004. Влияние карнозина на гликоокислительную модификацию актина скелетных мышц и гистонов печени крыс в условиях диабета и преддиабета, индуцированных стрептозотоцином. *Вестн. СПбГУ. Сер. 3*. 2 (11) : 14—21.
- Ahmed N., Arginov K., Minhas H. S. 2002. Assay of advanced glycation end product. *Biochem. J*. 364 : 1—14.
- Cervantes-Lauren D., Jacobson E. L., Jacobson M. K. 1996. Glycation and glycooxidation of histones by ADP-ribose. *J. Biol. Chem*. 271 : 10 461—10 469.
- Davies K. J. A. 1987. Protein damage and degradation by oxygen radicals. *J. Biol. Chem*. 262 : 9895—9900.
- Gordon J. S., Rosenfeld B. A., Kaufman A. 1980. Evidence for a quantitative tissue-specific distribution of the high-motility group chromosomal proteins. *Biochemistry*. 19 : 4395—4400.
- Ithaki N. F., Gill H. H. 1964. A micro-biuret method for estimating proteins. *Analyt. Biochem*. 9 : 401—408.
- Jacobson E. L., Cervantes-Lauren D., Jacobson M. K. 1997. ADP-ribose in glycation and glycooxidation reaction. *Adv. Exp. Med. Biol*. 419 : 371—379.

Kang S., Chock B. 1995. Enzyme-like activity of glycated cross-linked proteins in free radical generation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1 : 169—181.

Kornberg R. D. 1974. Chromatin structure: a repeating unit of histone and DNA. Chromatin structure is based on a repeating unit of eighth histones molecules and about 200 DNA base pairs. *Science*. 184 : 868—875.

Monnier Y. H., Vishwanath V., Frank K. E., Elmets C. A., Dauchot P., Kohr R. R. 1986. Relation between complication of type I diabetes and collagen-linked fluorescence. *New England J. Med.* 314 : 403—408.

Moore J., Krebs J. 2004. Histone modification and DNA double-strands break repair. *Biochem. Cell Biol.* 82 : 446—452.

Shringarpure R., Grune T., Davies K. J. 2001. Protein oxidation and 20S-proteasome-dependent proteolysis in mammalian cells. *Cell Mol. Life Sci.* 58 : 1442—1450.

Stadman E. R. 1990. Metall ion-catalyzed oxidation of proteins: biochemical mechanism and biological consequences. *Free Rad. Biol. Med.* 9 : 315—319.

Strahl B. D., Allis D. 2000. A language of covalent histone modification. *Nature*. 403 : 41—45.

Timmermann S., Lehrmann H., Poleskaya A., Harel-Bal-lan A. 2001. Histone acetylation and disease. *Cell Mol. Life Sci.* 58 : 728—736.

Traverso N., Menini S., Maineri E. 2004. Malondialdehyde, a lipoperoxidation-derived aldehyde, can bring about secondary oxidative damage to proteins. *J. Gerontol.* 59A : 890—895.

Wondrak G., Cervantes-Lauren D., Jacobson E. L., Jacobson M. K. 2000. Histone carbonylation *in vivo* and *in vitro*. *Biochem. J.* 315 : 769—777.

Поступила 30 VI 2005

DYNAMICS OF RAT HEPATOCYTE HISTONE GLYCOXIDATION AFTER GENERAL X-RAY IRRADIATION

N. V. Kuleva,¹ M. A. Fedorova, A. A. Frolov

Chair of Biochemistry, Biological-Soil Faculty, St. Petersburg State University;

¹ e-mail: kuleva@mail.ru

Dynamics of structural parameters of hepatocyte histone glucooxidative modification 3, 9 and 24 h after general X-ray irradiation of rats at dose 5 Gy was studied. Dynamics of these parameters (content of carbonyl groups, bityrosyl cross-linkings, pentosidines, advanced glycation end products) was compared with alterations in DNA structure (according to agarose gel electrophoresis) and lipid peroxidation extent (by malondialdehyde content). Oxidative stress induced by hepatocyte irradiation results in structural damage of DNA and histones accompanied by an increase of histone bityrosyl cross-linking and carbonyl content. The content of advanced glycation end products in histones corresponds to the extent to DNA damage and malondialdehyde content. The described postradiation modifications of histones may be important for regulation of chromatin function.

Key words: advanced glycation end products, DNA, hepatocytes, histones, glycooxidative modification, X-ray irradiation.