

## ПОСТТРАНСЛЯЦИОННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ПРОГРАММИРУЕМЫХ КЛЕТОЧНЫХ ПРОЦЕССОВ У НИЗШИХ ЭУКАРИОТ

© И. В. Шемарова

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург;  
электронный адрес: shem@iephb.ru

В обзоре суммированы данные о посттрансляционной регуляции программируемых клеточных процессов — роста, развития и апоптоза — у низших эукариот посредством модификации гистонов и метилирования ДНК. Особое внимание уделяется эволюционным аспектам обсуждаемой проблемы.

Ключевые слова: одноклеточные эукариоты, метилирование ДНК, модификации гистонов, Sir2, клеточный стресс.

Принятые сокращения: мтДНК — митохондриальная ДНК, ПМ — плазматическая мембрана, рДНК — рибосомная ДНК, НАТ — гистоновая ацетилтрансфераза, HDAC — гистоновая деацетилаза, NAD — никотинамидадениндинуклеотид, NADH — восстановленный никотинамидадениндинуклеотид.

В ходе эволюции в клетках низших эукариот выработались эффективные механизмы посттрансляционной регуляции активности генов, программирующих рост, дифференцировку и апоптоз, что обеспечивает последовательное протекание клеточных процессов при полном сохранении исходной наследственной информации. Кроме того, в клетках низших эукариот появились механизмы «замалчивания» генетической информации и, напротив, ее полного или частичного извлечения в ответ на сигналы, поступающие в геном. К настоящему времени накопилось столь много информации, в той или иной степени связанной с проблемой регуляции программируемых клеточных процессов у эукариотических микроорганизмов, что возникла необходимость обобщить имеющиеся данные. В обзоре мы систематизируем современные литературные данные о регуляции программируемых клеточных процессов у низших эукариот путем посттрансляционных модификаций гистонов и метилирования ДНК.

Хорошо известно, что экспрессия генов обычно регулируется на уровне образования РНК (инициация транскрипции), когда хроматин находится в рыхлой деконденсированной форме. Именно в этот период происходит экспрессия большинства генов. Экспрессия генов контролируется при помощи целого ряда механизмов, в число которых входит и регуляция транскрипции при участии специализированных белков (Marmorstein, 2001a). Первоначально такие белки были описаны как коактиваторы или корепрессоры транскрипции. В дальнейшем было показано, что они представляют собой ферменты, которые регулируют состояние хроматина путем посттрансляционных модификаций гистонов, в особенности их N-терминальных аминокислот. В изменение структуры гистонов одновременно вовлекается большое количество аминокислотных остатков, что обеспечивает функционирование так называемого гистонного кода. В этом случае регуляция экспрессии генов осуществляется с помощью

взаимосвязанных процессов ацетилирования, деацетилирования, фосфорилирования, убиквитирования и метилирования гистонов (Berger, 2002; Peterson, Laniel, 2004). Важно отметить, что «гистоновый код» наряду с другими посттрансляционными механизмами, контролирующими время и степень экспрессии генов, имеет место в клетках не только высших, но и низших эукариот, однако у последних его вклад в активацию генов изучен в значительно меньшей степени (Sullivan et al., 2006; Gissot et al., 2007).

Поскольку посттрансляционные модификации гистонов являются важным молекулярным инструментом регуляции программируемых клеточных процессов, кратко опишем основные модификационные процессы и белки, обеспечивающие их реализацию.

Ацетилирование гистонов. У эукариот ацетилирование гистонов входит в механизм посттрансляционной регуляции экспрессии и сайленсинга генов. Первоначально фермент, активирующий транскрипцию генов, был обнаружен у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* (Greenberg et al., 1986). В дальнейшем было установлено, что этот белок, названный Gcn5, обладает гистоновой ацетилтрансферазной активностью. Gcn5 дрожжей ассоциируется с другими транскрипционными адапторными белками или коактиваторами транскрипции в мультиферментные комплексы. Gcn5 обычно модифицирует лизин-14 гистона H3. Однако этот фермент может модифицировать и более широкий спектр лизинов. Анализ нативного мультиферментного комплекса «SAGA», содержащего Gcn5, показал, что он включает в себя регуляторы транскрипции из семейств Spt, Ada, TAF и Tra1, которые преимущественно модифицируют нуклеосомные гистоны H3 и H2B (Hampsey, 1997; Timmers, Tora, 2005). При участии этого мультиферментного комплекса локальный фокус ацетилирования гистонов создается в N-концевом участке, и происходящая при этом нейтрализация положительных

зарядов терминальной части молекулы может вызывать уменьшение степени электростатического взаимодействия между гистонами и ДНК в нуклеосоме, что и лежит в основе активации транскрипции в данном участке хроматина. Недавно было установлено, что ускоряет ацетилирование гистонов АТФ-зависимый хроматинремодулирующий комплекс SWI/SNF, который благодаря «разрыхлению» нуклеосом позволяет транскрипционным факторам быстрее добраться до своих мишеней внутри хроматина (Burns, Peterson, 1997).

Далее было установлено, что многочисленные коактиваторные белки также обладают ацетилтрансферазной активностью и являются компонентами комплексов высокой молекулярной массы, содержащих транскрипционные регуляторы. Известно несколько семейств ацетилтрансфераз, представители которых (более 20 ферментов) генерируют специфические паттерны ацетилирования свободных и(или) ассоциированных с нуклеосомами гистонов (Utley et al., 1998). Семейство GNAT HAT включает в себя белки, связанные с инициацией транскрипции (Gcn5 и PCAF), элонгацией (Elp3) и репарацией ДНК (Hat 1). Семейство p300/CBP HAT представлено родственными белками p300 и CBP, которые обладают общими с GNAT последовательностями. При этом ацетилтрансферазная активность белкам p300 и CBP необходима для выполнения ими функции трансаактиваторов. Ферменты ассоциируются с другими представителями ацетилтрансфераз, и это может служить свидетельством того, что множественные HAT способны к кооперативному действию во время активации генов (Utley et al., 1998).

Семейство MYST HAT включает в себя члены MOZ (онкоген человека), Ybf2/Sas3, Sas2 и Tip60. Гомолог MOZ у дрожжей *S. cerevisiae* — белок Sas3, являющийся каталитической субъединицей специфичного нуклеосомного комплекса NuA3. Показано, что этот комплекс играет важную роль в транскрипции, репарации ДНК и регуляции процессов клеточного цикла (John et al., 2000; Doyon et al., 2004; Taverna et al., 2006). Белок Esa1 — другая ацетилтрансфераза *S. cerevisiae*, которая является членом семейства MYST HAT (Boudreault et al., 2003; Berndsen et al., 2007). Esa1 также служит каталитическим компонентом комплекса NuA3 и преимущественно модифицирует гистоны H4 и H2A (Bird et al., 2002; Doyon et al., 2004). Показано, что Esa1 и Gcn5 участвуют в регуляции гена *PHO5*, который кодирует кислоту фосфатазу. Ферменты вызывают распространенное ацетилирование лизинового гистоновых белков вокруг *PHO5*, что ведет к открытию хроматина в области промотора и тем самым делает его доступным для транскрипции. Комплекс NuA4 дрожжей содержит ряд компонентов, найденных также в комплексе Tip60 человека, который функционирует в ответ на повреждение ДНК (Doyon et al., 2004). Важным доказательством участия процессов ацетилирования гистонов во многих аспектах метаболизма хроматина является связывание ацетилтрансферазы Hbo1 (другого члена семейства MYST HAT) с белковым комплексом в месте репликации ДНК (Burke et al., 2001; Iizuka et al., 2006).

У млекопитающих многие HAT выступают в качестве базовых транскрипционных факторов, ядерных кофакторов гормональных рецепторов, а также модификаторов других транскрипционных факторов (Hassig, Schreiber, 1997; Fu et al., 2002, 2004). У одноклеточных эукариот, за исключением дрожжей, механизмы взаимодействия HAT с элементами ядерного сигнального пути изучены в меньшей степени, однако установлено, что и у эукариотиче-

ских микроорганизмов (инфузорий и гемоспоридий) ацетилтрансферазы гистонов могут влиять на генетические функции клетки путем ацетилирования нуклеосомных гистонов H3 и H2B.

У *Tetrahymena thermophila* обнаружены два представителя суперсемейства HAT. Фермент, названный p55 HAT, является почти полным гомологом каталитической единицы Gcn5 дрожжей (Brownell et al., 1996). При исследовании функциональной роли этого белка была установлена прямая корреляционная связь между способностью фермента модифицировать нуклеосомный гистон H3 и его способностью активировать транскрипцию (Brownell et al., 1996). Структурной основой для выполнения p55 HAT *T. thermophila* функции активатора генной транскрипции является наличие в центральном стержневом домене сайтов связывания с другими регуляторными белками, в том числе участков, важных для связывания ацетилкоэнзима А. Кроме того, p55 HAT содержит так называемый бромодомен, распознающий ацетилированные лизины на гистоновых «хвостах», и сайт связывания с коактиватором транскрипции — белком Ada (Brownell et al., 1996).

Другая гистоновая ацетилтрансфераза — H2A/H4 HAT, выделенная из нуклеосом макро-нуклеосов *T. thermophila*, структурно и функционально отличается от p55 HAT (Ohba et al., 1999). Фермент проявляет активность в отношении лизинов-5, -8, -12 и -16 гистона H4 и ацетилирует лизины-5 и -9 в стержневом гистоне H2A, в то время как p55 HAT модифицирует лизин-14 гистона H3 (Ohba et al., 1999). Ацетилтрансфераза H2A/H4 не является компонентом транскрипционного комплекса ADA. Предполагается, что путем нейтрализации основного заряда гистоновых «хвостов» ацетилированием фермент снижает их сродство с ДНК в нуклеосоме. Эти изменения также могут иметь отношение к механизму активации транскрипции в данном участке хроматина (Ohba et al., 1999).

Гомолог Gcn5 дрожжей обнаружен у спорозойного паразита *Toxoplasma gondii* (Hettmann, Soldati, 1999). Белок, названный TgGCN5, с мол. массой 53 кДа состоит из остатков 474 аминокислот. TgGCN5 имеет HAT-домен и бромодомен, что делает его сходным с классическими гистоновыми ацетилтрансферазами. Изучение функциональных свойств белка путем встраивания HAT-домена в лишенный этой структуры белок uGCN5 (Gcn5) *S. cerevisiae* показало, что химерный белок восстанавливает рост негативных по гену *GCN5* мутантов (Hettmann, Soldati, 1999). На основании проведенных исследований авторы пришли к выводу о том, что TgGCN5 токсоплазм является гистоновой ацетилтрансферазой, и предположили, что его функциональная роль состоит в регуляции активности генов, ответственных за клеточный рост, путем ремоделирования хроматина.

В ремоделировании хроматина и регуляции транскрипционной активности ДНК принимает участие и HAT-подобный фермент PfGCN5 из клеток малярийного плазмодия *Plasmodium falciparum*, который образует комплекс с Ada2 (Fan et al., 2004). Установлено, что он состоит из остатков 2578 аминокислот и содержит Ada2-подобный домен, локализующийся вблизи С-терминали (Fan et al., 2004). По одному представителю гистоновых ацетилтрансфераз из семейств GNAT и MYST было идентифицировано у паразитической амобы *Entamoeba histolytica* (Ramakrishnan et al., 2004). На основании генетических и биохимических исследований авторы заключили, что эти ферменты ацетилируют преимущественно гистон H4 и

могут участвовать в регуляции транскрипции трофозоитов амёб *in vivo* (Ramakrishnan et al., 2004).

Посттрансляционное ацетилирование гистонов H3 и H4 выявлено в клетках одноклеточной водоросли *Chlamydomonas reinhardtii* (Waterborg, 1998). Исследователи показали, что главной мишенью гистоновых ацетилтрансфераз *Ch. reinhardtii* является гистон H3. Структура НАТ *Ch. reinhardtii* пока не идентифицирована, не определено и функциональное значение ацетилирования гистонов у этих микроорганизмов. Но исходя из вышеприведенных примеров участия ацетилирования гистонов, в особенности гистона H3, в процессах активации генома у микроорганизмов можно предположить, что и у *Ch. reinhardtii* существует прямая связь между ацетилированием нуклеосомных гистонов и их способностью активировать транскрипцию. Дальнейшие исследования помогут прояснить этот вопрос.

Деацетилирование гистонов. Если ацетилирование гистонов ассоциируется с процессами активации генной транскрипции, то их деацетилирование, напротив, связывается с генной репрессией (Hassig, Schreiber, 1997). Важно подчеркнуть, что *in vivo* процессы ацетилирования и деацетилирования гистонов тесно сопряжены друг с другом и часто именно баланс активностей этих ферментов определяет уровень транскрипции генов и соответственно характер программируемого клеточного ответа.

К настоящему времени обнаружено большое количество гистоновых деацетилаз, причем не только у высших, но и у низших эукариот (Lechner et al., 1996; Hassig, Schreiber, 1997; Joshi et al., 1999; Wiley et al., 2000, 2005; Brandtner et al., 2002; Ramakrishnan et al., 2004; Ledent, Vervoort, 2006, и др.). Многие из них входят в состав ядерных корепрессорных комплексов (Ingram, Horn, 2002; Gu et al., 2005; Zhang, Reese, 2005; Jeyakumar et al., 2007).

Наиболее изученными являются деацетилазы дрожжей *S. cerevisiae* — модельного микроорганизма, геном которого полностью секвенирован. HDAC дрожжей подразделяются на NAD-независимые (Rundlett et al., 1996; Green, Johnson, 2004; Sabet et al., 2004) и NAD-зависимые деацетилазы (Mead et al., 2007). Первые из них подавляют транскрипцию широкого спектра генов преимущественно в неспециализированных зонах хроматина, в то время как вторые влияют на ядерные процессы специализированных областей, к которым относятся теломеры, центромеры и молчащие локусы типа спаривания (Wolffe, 1996; Suka et al., 1998; Mead et al., 2007). Эти области хроматина транскрипционно неактивны и формируют гипoaцетилированные домены, подобные гетерохроматину. У *S. cerevisiae* формирование гетерохроматина обеспечивается белками Sir2, Sir3 и Sir4, поддерживающими гены в молчащем состоянии (Gartenberg, 2000; Gasser, Cockell, 2001; Moazed et al., 2004). Оказалось, что эта функция белков Sir (в особенности белка Sir2) крайне важна в регуляции продолжительности клеточной жизни, причем не только одноклеточных организмов — дрожжей и некоторых видов простейших (Gartenberg et al., 2000; Lin et al., 2000; Vergnes et al., 2002; Freitas-Junior et al., 2005), но и Metazoa, в том числе и человека (Murakami et al., 2000; Brunet et al., 2004; Motta et al., 2004). Широкое распространение белков Sir2 в клетках организмов разного уровня эволюционного развития и их одинаковое функциональное значение в жизнедеятельности различных типов клеток подтверждают единую природу механизмов ядерного контроля за процессами развития и жизнедеятельности эукариотических клеток.

Как уже отмечалось выше, белки из семейства Sir2, обладая активностью гистоновых деацетилаз, отщепляют от гистонов ацетильные группы. В результате ДНК наматывается на гистоновую сердцевину слишком туго, и ферменты, обеспечивающие вычленение из нее кольцевых рДНК, оказываются беспомощными. Участки ДНК в таком сверхплотном состоянии называются молчащими, потому что ни один из их генов не может быть активирован, в том числе и гены, ответственные за инициацию вступления клеток в новый клеточный цикл. Напомним, что Sir2 обладает NAD-зависимой активностью и может функционировать только в присутствии NAD (Imai et al., 2000). Эта сопряженность Sir2 с NAD весьма примечательна, поскольку тем самым протягивается связующая нить от Sir2 к метаболизму и клеточным ответам на стресс (Bitterman et al., 2003).

Деацетилирование гистонов обнаружено и у дрожжей *Schizosaccharomyces pombe* (Grewal et al., 1998; Bjerling et al., 2002; Yamada et al., 2005). С их помощью была подтверждена ступенчатая модель установления молчания генов (Moazed et al., 2004). В данном процессе у дрожжей кооперативно функционирует несколько белков. При этом H3-специфическая гистоновая деацетилаза Clr3 и адапторный белок Rik1 требуются для метилирования лизина-9 гистона H3, которое обеспечивает метилтрансфераза Clr4, содержащая хромо- и SET-домены. Вследствие этого белок Swi6 — гомолог белка HP1 (heterochromatin-associated protein 1) дрожжи — приобретает способность связываться с гетерохроматином и соответственно становится возможным сайленсинг генов (Marmorstein, 2001b; Nakayama et al., 2001).

Недавно у *S. pombe* была обнаружена еще одна гистоновая деацетилаза, названная Clr6, которая включается в сборку хроматина (Nakayama et al., 2003). Авторам цитируемой работы удалось показать, что Clr6 ассоциируется с хромодоменным белком Alp13, принадлежащим к высококонсервативному семейству MRG-белков — регуляторов старения в клетках человека. Кроме того, Clr6 взаимодействует со своими гомологами из клеток млекопитающих, а именно с корепрессорами транскрипции Sin3, Pst1 и Pst2, а также с белком Prw1, содержащим WD40-повтор, и в ядре формирует с ними стабильный комплекс. Установлено, что устранение любого из этих факторов вызывает нарушение конденсации хромосом в процессе митоза, что в конечном счете приводит к прогрессивному понижению жизнеспособности клеток и их преждевременной смерти (Nakayama et al., 2003).

NAD-независимые HDAC, преимущественно принадлежащие к гистоновым деацетилазам класса I, участвуют в регуляции транскрипции и репликации ДНК (Ledent, Vervoort, 2006). Члены этого класса HDAC могут действовать локально, воздействуя на специфические сайты ацетилирования, или глобально — путем понижения общего уровня ацетилирования гистонов. В любом случае каждое из этих воздействий играет важную роль в поддержании структуры генома в определенном функциональном состоянии. У микроорганизмов эти ферменты могут выполнять особые функции, не характерные для клеток Metazoa. Так, например, у *Tetrahymena thermophila* описана Thd1 HDAC, которая *in vitro* деацетилирует все четыре коровых гистона (Wiley et al., 2000). *In vivo* она обнаруживается исключительно в макронуклеусах в процессе роста (Wiley et al., 2000). Установлено, что этот фермент путем локального сайт-специфического изменения ацетилирования коровых гистонов участвует в под-

держании целостности и общего содержания хроматина в макронуклеусах (Wiley et al., 2005).

Белок РрHDAC1, гомологичный Rpd3 дрожжей, обнаружен и в клетках миксомицетов *Physarum polycephalum* (Brandtner et al., 2002). Обработка макроплазмодиев трихостатином (ингибитором HDAC) приводит к задержке вступления клеток в митоз, что может свидетельствовать об участии фермента в регуляции прогрессии клеточного цикла (Brandtner et al., 2002). Сходная функция выявлена и в отношении двух HDAC, недавно идентифицированных у *Trypanosoma brucei* (Ingram, Horn, 2002).

Установлено, что простейшие *Toxoplasma gondii* при наличии относительно небольшого количества транскрипционных факторов обладают эффективным хроматинремоделлирующим механизмом, который модулирует экспрессию генов, ответственных за клеточную дифференцировку. В состав этого механизма входят медиаторы гистоновых модификаций, в том числе HDAC (Saksouk et al., 2005).

К настоящему времени косвенные данные о присутствии в ядерных фракциях ферментов с активностью HDAC получены в отношении многих эукариотических микроорганизмов, но их биологическая роль точно не определена (Waterborg, 1998; Brosch et al., 2001; Ingram, Horn, 2002; Kwon et al., 2003; Ramakrishnan et al., 2004; Kimura et al., 2006).

Таким образом, деацетилирование гистонов у одноклеточных эукариот пока остается наименее изученной формой посттрансляционной модификации генома. Накопление знаний в этой области поможет в дальнейшей расшифровке ядерных механизмов регуляции различных форм жизнедеятельности.

**Фосфорилирование гистонов.** Оказалось, что процессы фосфорилирования гистонов тесно сопряжены с ацетилированием. Так, например, было отмечено, что ацетилирование гистона H3 по лизину-9 стимулирует фосфорилирование соседнего серина-10 («гистоновый код»). В клетках млекопитающих и высших беспозвоночных фосфорилирование серина-10 гистона H3 коррелирует с активацией генов раннего ответа, таких как *c-fos* и *c-jun*, у человека и с индукцией транскрипции в ответ на стресс или тепловой шок у человека и дрозофилы (Chadee et al., 1999; Strelkov, Davie, 2002; Illi et al., 2003; Duncan et al., 2006; Johansen, Johansen, 2006; Sng, Gorovsky, 2006; Burkhart et al., 2007). Установлено, что в клетках фибробластов мыши это фосфорилирование катализируется с помощью стрессактивируемой протеинкиназы MSK1 (Strelkov, Davie, 2002).

Добавление негативно заряженных фосфатных групп в «хвосты» гистонов нейтрализует их базовый заряд и снижает их сродство к ДНК. Более того, некоторые ацетилтрансферазы обладают повышенной НАТ-активностью на фосфорилированном по серину-10 субстрате, а мутации серина-10 снижают активацию регулируемых *Gcn5* генов. Таким образом, фосфорилирование может участвовать в активации транскрипции, стимулируя активность ацетилтрансфераз того же самого гистонового «хвоста». Так, в диплоидных фибробластах человека фосфоацетилирование гистона H3 нуклеосом, ассоциированных с *c-fos* и *c-jun*, влияет на их активацию (Li et al., 2003).

У инфузорий *Tetrahymena thermophila* в отличие от большинства клеток других эукариот имеются два ядра: макронуклеус, осуществляющий ядерный контроль за процессами конъюгации, и макронуклеус, контролирую-

щий митоз и процессы клеточного метаболизма. Примечательно, что фосфорилирование гистоновых белков у этих микроорганизмов имеет место и в микро-, и в макронуклеусах. Однако фосфорилирование гистонов в этих функционально различных ядрах может участвовать в обеспечении как сходных, так и различных клеточных процессов. Так, фосфорилирование гистоновых белков H1-типа встречается в обоих типах ядер и положительно коррелирует с процессами клеточного роста и деления, в то время как фосфорилирование гистона H3, также связанное с размножением и развитием клеток, имеет место только в макронуклеусах (Allis, Gorovsky, 1981). Фосфорилирование гистона H2A, напротив, не отражается на событиях клеточного цикла и встречается главным образом в макронуклеусах (Allis, Gorovsky, 1981). Таким образом, в этой пионерской работе впервые было выявлено разграничение между немитотической функцией фосфорилирования гистона H1 и митотической функцией фосфорилирования гистона H3. В дальнейшем было установлено, что у *T. thermophila*, так же как и у других эукариот, фосфорилирование гистона H3 в процессе митоза происходит по серину-10. Его отсутствие в мутантных штаммах *T. thermophila* обуславливает аномальную конденсацию хромосом и их неправильное разделение в анафазе (Wei et al., 1998). Показано, что фосфорилирование серина-10 гистона H3 важно для инициации конденсации хромосом, что имеет важное значение для начала прогрессии клеточного цикла (Van Hooser et al., 1998).

В опытах *in vitro* на низших грибах *Aspergillus nidulans* было продемонстрировано, что фосфорилирование гистона H3 по серину-10 вызывает гистоновая киназа NIMA (De Souza et al., 2000), родственная Aurora-киназам из клеток Metazoa (Eyers, Maller, 2003; Pascreau et al., 2003). Показано, что в координации митотических событий у дрожжей *S. cerevisiae*, *S. pombe* и инфузорий *T. thermophila* также принимают участие киназы из этого семейства (Wei et al., 1998; De Souza et al., 2000; Hsu et al., 2000; Petersen et al., 2001; Crosio et al., 2002). Нормальная экспрессия гистоновых киназ коррелирует с успешно завершенными митозами, в то время как нарушение их регуляции или ингибирование каталитической активности ферментов приводит к аномальной конденсации хромосом и задержке вступления клеток в митоз (Hsu et al., 2000).

Установлено, что фосфорилирование гистонов может происходить в ответ на повреждение ДНК, например ионизирующим излучением. При этом фосфорилируется консервативный мотив ASQE, обнаруживаемый на С-конце гистона H2A.X. У дрожжей идентифицирован серин-129 как место для такой модификации (Toh et al., 2006).

В регуляцию транскрипции ДНК включены не только коровые, но и линкерные гистоны (Wolfe et al., 1997). На примере *T. thermophila* показано, что их модификации могут приводить как к экспрессии, так и к репрессии генов (Shen, Gorovsky, 1996). Последние исследования выявили, что удаление из клеток дрожжей, нематод и позвоночных линкерных гистонов H1 или родственных им белков приводит к нарушению генной экспрессии (Alami et al., 2003), а в ряде случаев и к укорочению продолжительности жизни клеток (Braga et al., 1999; Downs et al., 2003). Однако механизмы, лежащие в основе влияния посттрансляционных модификаций линкерных белков на регуляцию ДНК и дальнейшие клеточные процессы, пока неясны (Dou et al., 2005).

Метилирование ДНК и гистонов. У высших эукариот метилирование ДНК является важным элементом ядерного контроля за всеми генетическими функциями клетки, в том числе за транскрипцией, репликацией, рекомбинацией генов и репарацией ДНК (Razin, Riggs, 1980; Razin, 1998). В отсутствие метилирования ДНК блокируется эмбриональное развитие, и клетки вступают в апоптоз (Jackson-Grusby et al., 2001; Stancheva et al., 2001). Оказалось, что метилирование ДНК как у высших, так и у низших эукариот скоординировано с модификациями гистонов (деацетилирование и метилирование) (Tariq, Paszkowski, 2004; LaVoie, 2005; Saksouk et al., 2005; Van Dijk et al., 2005; Chubb et al., 2006; Chookajorn et al., 2007), и эти взаимосвязанные модификации ДНК и белков в хроматине определяют в конечном итоге формирование и архитектуру уникальных белковых комплексов, которые отвечают за транскрипцию (Ванюшин, 2005). У низших эукариот в метилирование ДНК вовлекаются метилтрансферазы, которые в присутствии донора метильных групп S-аденозил-L-метионина метилируют преимущественно адениновые остатки в цепях ДНК, в то время как у позвоночных — и адениновые, и цитозиновые (Хаттман, 2005). Адениновые метилтрансферазы выявлены у простейших *Tetrahymena thermophila* и *Plasmodium falciparum* (Хаттман, 2005), они имеют высокую степень структурной гомологии между собой, но так как функции аденинового метилирования ДНК у одноклеточных эукариот остаются пока малоизученными, их биологическая роль не совсем ясна.

В качестве минорного основания 6-метиладенин встречается в ДНК некоторых грибов и простейших (Rogers et al., 1986; Gutierrez et al., 2000), в том числе *Tetrahymena pyriformis* и *T. thermophila* (Gorovsky et al., 1973; Кирнос и др., 1980; Pratt, Hattman, 1983), *Crithidia oncopelti* (Зайцева и др., 1974), *Paramecium tetraurelia* (Cumplings et al., 1974), *Oxytricha fallax* (Rae, Spear, 1978), *Trypanosoma cruzi* (Rojas, Galanti, 1990) и *Stylonychia mytilus* (Ammermann et al., 1981). Присутствие 6-метиладенина в сайтах 5'-NAT-3' и GATC ДНК *T. thermophila* (Bromberg et al., 1982; Harrison et al., 1986; Karrer, Van Nuland, 1998) и наличие высокой активности адениновой ДНК-метилтрансферазы в макронуклеусах тетрахимен (Bromberg et al., 1982) указывают на позитивную роль метилирования ДНК в регуляции генов у этого микроорганизма (Хаттман, 2005). Появление остатков 6-метиладенина в последовательностях GATC у миксомицетов *Physarum flavicomitum* в период цистообразования может свидетельствовать о важной роли метилирования ДНК в контроле за процессами клеточного развития у этих микроорганизмов (Хаттман, 2005).

Цитозин-5-ДНК-метилтрансфераза, принадлежащая к семейству белков DNMT2, обнаружена у паразитической амобы *Entamoeba histolytica* (Fisher et al., 2004). Для этого фермента характерно отсутствие протяженного N-терминального регуляторного домена, типичного для классических метилтрансфераз ДНК (Bestor, Verdine, 1994). Блокирование цитозиновой ДНК-метилтрансферазы с помощью 5-азациитидина приводило к экспрессии гена, продуктом которого является белок теплового шока Ehsp100 (Bernes et al., 2005). Оказалось, что метилирование по цитозину-5 в промоторной области гена *Ehsp100* амобы существенно для обеспечения ядерного контроля за генетическими функциями клеток в условиях стресса (Bernes et al., 2005). Метилирование цитозиновых остатков в ДНК также является важной частью эпигенетиче-

ской регуляции состояния генома у миксомицетов *Dictyostelium discoideum* (Kaller et al., 2006).

Таким образом, вышеприведенные примеры наличия у низших эукариот аденинового и цитозинового метилирования ДНК подтверждают существование у них посттрансляционной генной регуляции при участии метилирования генома.

На основании всего вышеизложенного можно сделать некоторые обобщения относительно регуляции программируемых клеточных процессов у одноклеточных эукариот. Прежде всего, в регуляцию экспрессии генов, контролирующих митоз, цитодифференцировку, репликативное старение и апоптоз, включены многочисленные белки, обеспечивающие посттрансляционные модификации гистонов и ДНК. Механизмы посттрансляционной регуляции программируемых процессов, по-видимому, эволюционно наиболее консервативны. На это указывает имеющаяся уже у микроорганизмов система контроля ядерной активности посредством локальной деконденсации и ремоделирования хроматина. Важную роль в контроле состояния хроматина у низших эукариот играют процессы ацетилирования, метилирования и деацетилирования неструктурированных N-терминальных «хвостов» гистонов. При этом модификации гистонов у одноклеточных эукариот, так же как и у Metazoa, часто сопровождаются модификациями (метилированием) ДНК, что обеспечивает эпигенетический контроль за программируемыми клеточными процессами и выполнением генетических функций клеток.

#### Список литературы

- Ванюшин Б. Ф. 2005. Метилирование адениновых остатков в ДНК эукариот. Молекуляр. биол. 39 (4) : 557—566.
- Зайцева Г. Н., Колесников А. А., Яценко И. Я., Кирнос М. Д., Ванюшин Б. Ф. 1974. О первичной структуре ДНК кинетопласта *Crithidia oncopelti*. ДАН СССР. 219 (1) : 243—245.
- Кирнос М. Д., Меркулова Н. А., Борхсенцус С. Н., Ванюшин Б. Ф. 1980. Характер метилирования ДНК макронуклеуса у простейшего *Tetrahymena pyriformis*. ДАН СССР. 255 (1) : 225—227.
- Хаттман С. 2005. Метилирование ДНК по адениновым остаткам у эукариот. Биохимия. 70 (5) : 670—679.
- Alami R., Fan Y., Pack S., Sonbuchner T. M., Besse A., Lin O., Gready J. M., Skoultchi A. I., Bouhassira E. E. 2003. Mammalian linker-histone subtypes differentially affect gene expression *in vivo*. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 100 : 5920—5925.
- Allis C. D., Gorovsky M. A. 1981. Histone phosphorylation in macro- and micronuclei of *Tetrahymena thermophila*. Biochemistry. 20 : 3828—3833.
- Ammermann D., Steinbruck G., Baur R., Wohlert H. 1981. Methylated bases in the DNA of the ciliate *Stylonychia mytilus*. Eur. J. Cell Biol. 24 : 154—156.
- Barra J. L., Rhounim L., Rossignol J. L., Faugeton G. 1999. Histone H1 is dispensable for methylation-associated gene silencing in *Ascobolus immersus* and essential for long life span. Mol. Cell. Biol. 20 : 61—69.
- Berger S. L. 2002. Histone modification in transcriptional regulation. Curr. Opin. Genet. Develop. 12 : 142—148.
- Berndsen C. E., Albaugh B. N., Tan S., Denu J. M. 2007. Biochemistry catalytic mechanism of a MYST family histone acetyltransferase. 46 : 623—629.
- Bernes S., Siman-Tov R., Ankri S. 2005. Epigenetic and classical activation of *Entamoeba histolytica* heat shock protein 100 (EHsp100) expression. FEBS Lett. 579 : 6395—6402.
- Bestor T. H., Verdine G. L. 1994. DNA methyltransferases. Curr. Opin. Cell Biol. 6 : 380—389.

- Bird A. W., Yu D. Y., Pray-Grant M. G., Qiu Q., Harmon K. E., Megee P. C., Grant P. A., Smith M. M., Christman M. F. 2002. Acetylation of histone H4 by Esa1 is required for DNA double-strand break repair. *Nature*. 419 : 411—415.
- Bitterman K. J., Medvedik O., Sinclair D. A. 2003. Longevity regulation in *Saccharomyces cerevisiae*: linking metabolism, genome stability, and heterochromatin. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 67 : 376—399.
- Bjerling P., Silverstein R. A., Thon G., Caudy A., Grewal S., Ekwall K. 2002. Functional divergence between histone deacetylases in fission yeast by distinct cellular localization and *in vivo* specificity. *Mol. Cell. Biol.* 22 : 2170—2181.
- Boudreault A. A., Cronier D., Selleck W., Lacoste N., Utley R. T., Allard S., Savard J., Lane W. S., Tan S., Cote J. 2003. Yeast enhancer of polycomb defines global Esa1-dependent acetylation of chromatin. *Genes Develop.* 17 : 1415—1428.
- Brandther E. M., Lechner T., Loidl P., Lusser A. 2002. Molecular identification of PpHDAC1, the first histone deacetylase from the slime mold *Physarum polycephalum*. *Cell Biol. Int.* 26 : 783—789.
- Bromberg S., Pratt K., Hattman S. 1982. Sequence specificity of DNA adenine methylase in the protozoan *Tetrahymena thermophila*. *J. Bacteriol.* 150 : 993—996.
- Brosch G., Dangel M., Graessle S., Loidl A., Trojer P., Brandner E. M., Mair K., Walton J. D., Baidyaroy D., Loidl P. 2001. An inhibitor-resistant histone deacetylase in the plant pathogenic fungus *Cochliobolus carbonum*. *Biochemistry*. 40 : 12 855—12 863.
- Brownell J. E., Zhou J., Ranalli T., Kobayashi R., Edmondson D. G., Roth S. Y., Allis C. D. 1996. *Tetrahymena* histone acetyltransferase A: a homolog to yeast Gcn5p linking histone acetylation to gene activation. *Cell*. 84 : 843—851.
- Brunet A., Sweeney L. B., Sturgill J. F., Chua K. F., Greer P. L., Lin Y., Tran H., Ross S. E., Mostoslavsky R., Cohen H. Y., Hu L. S., Cheng H. L., Jedrychowski M. P., Gygi S. P., Sinclair D. A., Alt F. W., Greenberg M. E. 2004. Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science*. 303 : 2011—2015.
- Burke T. W., Cook J. G., Asano M., Nevins J. R. 2001. Replication factors MCM2 and ORC1 interact with the histone acetyltransferase HBO1. *J. Biol. Chem.* 276 : 15 397—15 408.
- Burkhardt B. A., Kennett S. B., Archer T. K. 2007. Osmotic stress-dependent repression is mediated by histone H3 phosphorylation and chromatin structure. *J. Biol. Chem.* 282 : 4400—4407.
- Burns L. G., Peterson C. L. 1997. The yeast SWI—SNF complex facilitates binding of a transcriptional activator to nucleosomal sites *in vivo*. *Mol. Cell. Biol.* 17 : 4811—4819.
- Chadee D. N., Hendzel M. J., Tylipski C. P., Allis C. D., Bazett-Jones D. P., Wright J. A., Davie J. R. 1999. Increased Ser-10 phosphorylation of histone H3 in mitogen-stimulated and oncogene-transformation mouse fibroblasts. *J. Biol. Chem.* 274 : 24 914—24 920.
- Chookajorn T., Dzikowski R., Frank M., Li F., Jiwani A. Z., Hartl D. L., Deitsch K. W. 2007. Epigenetic memory at malaria virulence genes. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 104 : 899—902.
- Chubb J. R., Bloomfield G., Xu Q., Kaller M., Ivens A., Skelton J., Turner B. M., Nellen W., Shaulsky G., Kay R. R., Bickmore W. A., Singer R. H. 2006. Developmental timing in *Dictyostelium* is regulated by the Set1 histone methyltransferase. *Develop. Biol.* 292 : 519—532.
- Crosio C., Fimia G. M., Loury R., Kimura M., Okano Y., Zhou H., Sen S., Allis C. D., Sassone-Corsi P. 2002. Mitotic phosphorylation of histone H3: spatio-temporal regulation by mammalian Aurora kinases. *Mol. Cell. Biol.* 22 : 874—885.
- Cummings D. J., Tait A., Goddard J. M. 1974. Methylated bases in DNA from *Paramecium aurelia*. *Biochim. biophys. acta*. 374 : 1—11.
- De Souza C. P., Osmani A. H., Wu L. P., Spotts J. L., Osmani S. A. 2000. Mitotic histone H3 phosphorylation by the NIMA kinase in *Aspergillus nidulans*. *Cell*. 102 : 293—302.
- Dou Y., Song X., Liu Y., Gorovsky M. A. 2005. The H1 phosphorylation state regulates expression of CDC2 and other genes in response to starvation in *Tetrahymena thermophila*. *Mol. Cell. Biol.* 25 : 3914—3922.
- Downs J. A., Kosmidou E., Morgan A., Jackson S. P. 2003. Suppression of homologous recombination by the *Saccharomyces cerevisiae* linker histone. *Mol. Cell.* 11 : 1685—1692.
- Doyon Y., Selleck W., Lane W. S., Tan S., Cote J. 2004. Structural and functional conservation of the NuA4 histone acetyltransferase complex from yeast to humans. *Mol. Cell Biol.* 24 : 1884—1896.
- Duncan E. A., Anest V., Cogswell P., Baldwin A. S. 2006. The kinases MSK1 and MSK2 are required for epidermal growth factor-induced, but not tumor necrosis factor-induced, histone H3 Ser10 phosphorylation. *J. Biol. Chem.* 281 : 12 521—12 525.
- Eyers P. A., Maller J. L. 2003. Regulating the regulators: Aurora A activation and mitosis. *Cell Cycle*. 2 : 287—289.
- Fan Q., An L., Cui L. 2004. PfADA2, a *Plasmodium falciparum* homologue of the transcriptional coactivator ADA2 and its *in vivo* association with the histone acetyltransferase PfGCN5. *Gene*. 336 : 251—261.
- Fisher O., Siman-Tov R., Ankri S. 2004. Characterization of cytosine methylated regions and 5-cytosine DNA methyltransferase (Ehmet) in the protozoan parasite *Entamoeba histolytica*. *Nucl. Acids Res.* 32 : 287—297.
- Freitas-Junior L. H., Hernandez-Rivas R., Ralph S. A., Montiel-Condado D., Ruvalcaba-Salazar O. K., Rojas-Meza A. P., Mancio-Silva L., Leal-Silvestre R. J., Gontijo A. M., Shorte S., Scherf A. 2005. Telomeric heterochromatin propagation and histone acetylation control mutually exclusive expression of antigenic variation genes in malaria parasites. *Cell*. 121 : 25—36.
- Fu M., Wang C., Wang J., Zafonte B. T., Lisanti M. P., Pestell R. G. 2002. Acetylation in hormone signaling and the cell cycle. *Cytokine Growth Factor Rev.* 13 : 259—276.
- Fu M., Wang C., Zhang X., Pestell R. G. 2004. Acetylation of nuclear receptors in cellular growth and apoptosis. *Biochem. Pharmacol.* 68 : 1199—1208.
- Gartenberg M. R. 2000. The Sir proteins of *Saccharomyces cerevisiae*: mediators of transcriptional silencing and much more. *Curr. Opin. Microbiol.* 3 : 132—137.
- Gasser S. M., Cockell M. M. 2001. The molecular biology of the SIR proteins. *Gene*. 279 : 1—16.
- Gissot M., Kelly K. A., Ajioka J. W., Grealley J. M., Kim K. 2007. Epigenomic modifications predict active promoters and gene structure in *Toxoplasma gondii*. *PLoS Pathog.* 3 : e77.
- Gorovsky M. A., Hattman S., Pleger G. L. 1973. (6N)methyl adenine in the nuclear DNA of a eukaryote, *Tetrahymena pyriformis*. *J. Cell Biol.* 56 : 697—701.
- Green S. R., Johnson A. D. 2004. Promoter-dependent roles for the Srb10 cyclin-dependent kinase and the Hda1 deacetylase in Tup1-mediated repression in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol. Biol. Cell.* 15 : 4191—4202.
- Greenberg M. L., Myers P. L., Skvirsky R. C., Greer H. 1986. New positive and negative regulators for general control of amino acid biosynthesis in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol. Cell. Biol.* 6 : 1820—1829.
- Grewal S. I., Bonaduce M. J., Klar A. J. 1998. Histone deacetylase homologs regulate epigenetic inheritance of transcriptional silencing and chromosome segregation in fission yeast. *Genetics*. 150 : 563—576.
- Gu H., Liang Y., Mandel G., Roizman B. 2005. Components of the REST/CoREST/histone deacetylase repressor complex are disrupted, modified, and translocated in HSV-1-infected cells. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 102 : 7571—7576.
- Gutierrez J. C., Callejas S., Borniquel S., Martin-Gonzalez A. 2000. DNA methylation in ciliates: implications in differentiation processes. *Int. Microbiol.* 3 : 139—146.
- Hampsey M. 1997. A SAGA of histone acetylation and gene expression. *Trends Genet.* 13 : 427—429.
- Harrison G. S., Findly R. C., Karrer K. M. 1986. Site-specific methylation of adenine in the nuclear genome of a eukaryote, *Tetrahymena thermophila*. *Mol. Cell. Biol.* 6 : 2364—2370.
- Hassig C. A., Schreiber S. L. 1997. Nuclear histone acetylases and deacetylases and transcriptional regulation: HATs off to HDACs. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 1 : 300—308.

- Hettman C., Soldati D. 1999. Cloning and analysis of a *Toxoplasma gondii* histone acetyltransferase: a novel chromatin remodeling factor in Apicomplexan parasites. *Nucl. Acids Res.* 27 : 4344—4352.
- Hsu J. Y., Sun Z. W., Li X., Reuben M., Tatchell K., Bishop D. K., Grushcow J. M., Brame C. J., Caldwell J. A., Hunt D. F., Lin R., Smith M. M., Allis C. D. 2000. Mitotic phosphorylation of histone H3 is governed by Ipl1/aurora kinase and Glc7/PP1 phosphatase in budding yeast and nematodes. *Cell.* 102 : 279—291.
- Iizuka M., Matsui T., Takisawa H., Smith M. M. 2006. Regulation of replication licensing by acetyltransferase Hbo1. *Mol. Cell Biol.* 26 : 1098—1108.
- Illi B., Nanni S., Scopece A., Farsetti A., Biglioli P., Capogrossi M. C., Gaetano C. 2003. Shear stress-mediated chromatin remodeling provides molecular basis for flow-dependent regulation of gene expression. *Circ. Res.* 93 : 155—161.
- Imai S., Johnson F. B., Marciniak R. A., McVey M., Park P. U., Guarente L. 2000. Sir2: an NAD-dependent histone deacetylase that connects chromatin silencing, metabolism, and aging. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 65 : 297—302.
- Ingram A. K., Horn D. 2002. Histone deacetylases in *Trypanosoma brucei*: two are essential and another is required for normal cell cycle progression. *Mol. Microbiol.* 45 : 89—97.
- Jackson-Grusby L., Beard C., Possemato R., Tudor M., Fambrough D., Csankovszki G., Dausman J., Lee P., Wilson C., Lander E., Jaenisch R. 2001. Loss of genomic methylation causes p53-dependent apoptosis and epigenetic deregulation. *Nat. Genet.* 27 : 31—39.
- Jeyakumar M., Liu X. F., Erdjument-Bromage H., Tempst P., Bagchi M. K. 2007. Phosphorylation of thyroid hormone receptor-associated NCoR corepressor holocomplex by the DNA-dependent protein kinase enhances its histone deacetylase activity. *J. Biol. Chem.* 282 : 9312—9322.
- Johansen K. M., Johansen J. 2006. Regulation of chromatin structure by histone H3S10 phosphorylation. *Chromosome Res.* 14 : 393—404.
- John S., Howe L., Tafrov S. T., Grant P. A., Sternglanz R., Workman J. L. 2000. The something about silencing protein, Sas3, is the catalytic subunit of NuA3, a yTAF(II)30-containing HAT complex that interacts with the Spt16 subunit of the yeast CP (Cdc68Pob3)-FACT complex. *Genes Develop.* 14 : 1196—1208.
- Joshi M. B., Lin D. T., Chiang P. H., Goldman N. D., Fujioaka H., Aikawa M., Syin C. 1999. Molecular cloning and nuclear localization of a histone deacetylase homologue in *Plasmodium falciparum*. *Mol. Biochem. Parasitol.* 99 : 11—19.
- Kaller M., Nellen W., Chubb J. R. 2006. Epigenetics in *Dictyostelium*. *Methods Mol. Biol.* 346 : 491—505.
- Karrer K. M., Van Nuland T. A. 1998. Position effect takes precedence over target sequence in determination of adenine methylation patterns in the nuclear genome of a eukaryote, *Tetrahymena thermophila*. *Nucl. Acids Res.* 26 : 4566—4573.
- Kimura N., Mikami K., Nakamura N., Endoh H. 2006. Alteration of developmental program in *Paramecium* by treatment with trichostatin a: a possible involvement of histone modification. *Protist.* 157 : 303—314.
- Kwon H. J., Kim J. H., Kim M., Lee J. K., Hwang W. S., Kim D. Y. 2003. Anti-parasitic activity of depudecin on *Neospora caninum* via the inhibition of histone deacetylase. *Vet. Parasitol.* 112 : 269—276.
- Lai C. Y., Jaruga E., Borghouts C., Jazwinski S. M. 2002. A mutation in the ATP2 gene abrogated the age asymmetry between mother and daughter cells of the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics.* 162 : 73—87.
- LaVoie H. A. 2005. Epigenetic control of ovarian function: the emerging role of histone modifications. *Mol. Cell Endocrinol.* 243 : 12—18.
- Lechner T., Lusser A., Brosch G., Ebertharther A., Goralik-Schramel M., Loidl P. 1996. A comparative study of histone deacetylase of plant, fungal and vertebrate cells. *Biochim. biophys. acta.* 1296 : 181—188.
- Ledent V., Vervoort M. 2006. Comparative genomics of the class 4 histone deacetylase family indicates a complex evolutionary history. *BMC Biol.* 4 : 24.
- Li J., Gorospe M., Barnes J., Liu Y. 2003. Tumor promoter arsenite stimulates histone H3 phosphorylation of proto-oncogenes *c-fos* and *c-jun* chromatin in human diploid fibroblasts. *J. Biol. Chem.* 278 : 13 183—13 191.
- Lin S. J., Defossez P. A., Guarente L. 2000. Requirement of NAD and SIR2 for life-span extension by calorie restriction in *Saccharomyces cerevisiae*. *Science.* 289 : 2126—2128.
- Marmorstein R. 2001a. Structure of histone acetyltransferases. *J. Mol. Biol.* 311 : 433—444.
- Marmorstein R. 2001b. Protein modules that manipulate histone tails for chromatin regulation. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2 : 422—432.
- Mead J., McCord R., Youngster L., Sharma M., Gartenberg M., Vershon A. K. 2007. Swapping the gene-specific and regional silencing specificities of the Hstq and Sir2 histone deacetylases. *Mol. Cell Biol.* 27 : 2466—2475.
- Moazed D., Rudner A. D., Huang J., Hoppe G. J., Tanny J. C. 2004. A model for site-wise assembly of heterochromatin in yeast. *Novartis Found. Symp.* 259 : 48—56.
- Motta M. C., Divecha N., Lemieux M., Kamel C., Chen D., Gu W., Bultsma Y., McBurney M., Guarente L. 2004. Mammalian SIRT1 represses forkhead transcription factors. *Cell.* 116 : 551—563.
- Murakami S., Tedesco P. M., Cypser J. R., Johnson T. E. 2000. Molecular genetic mechanisms of life span manipulation in *Caenorhabditis elegans*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 908 : 40—49.
- Nakayama J., Rice J. C., Strahl B. D., Allis C. D., Grewal S. I. 2001. Role of histone H3 lysine 9 methylation in epigenetic control of heterochromatin assembly. *Science.* 292 : 110—113.
- Nakayama J., Xiao G., Noma K., Malikzay A., Bjerling P., Ekwall K., Kobayashi R., Grewal S. I. 2003. Alp13, an MRG family protein, is a component of fission yeast Clr6 histone deacetylase required for genomic integrity. *EMBO J.* 22 : 2776—2787.
- Ohba R., Steger D. J., Brownell J. E., Mizzen C. A., Cook R. G., Cote J., Workman J. L., Allis C. D. 1999. A novel H2A/H4 nucleosomal histone acetyltransferase in *Tetrahymena thermophila*. *Mol. Cell Biol.* 19 : 2061—2068.
- Pascreau G., Arlot-Bonnemains Y., Prigent C. 2003. Phosphorylation of histone and histone-like proteins by aurora kinases during mitosis. *Prog. Cell Cycle Res.* 5 : 369—374.
- Petersen J., Paris J., Willer M., Philippe M., Hagan I. M. 2001. The *S. pombe* aurora-related kinase Ark1 associates with mitotic structures in a stage dependent manner and is required for chromosome segregation. *J. Cell Sci.* 114 : 4371—4384.
- Peterson C. L., Lanier M. A. 2004. Histones and histone modifications. *Curr. Biol.* 14 : R546—R551.
- Pratt K., Hattman S. 1983. Nucleosome phasing in *Tetrahymena* macronuclei. *J. Protozool.* 30 : 592—598.
- Rae P. M., Spear B. B. 1978. Macronuclear DNA of the hypotrichous ciliate *Oxytricha fallax*. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 75 : 4992—4996.
- Ramakrishnan G., Gilchrist C. A., Musa H., Torok M. S., Grant P. A., Mann B. J., Petri W. A. 2004. Histone acetyltransferases and deacetylase in *Entamoeba histolytica*. *Mol. Biochem. Parasitol.* 138 : 205—216.
- Razin A. 1988. CpG methylation, chromatin structure and gene silencing—a three-way connection. *EMBO J.* 17 : 4905—4908.
- Razin A., Riggs A. D. 1980. DNA methylation and gene function. *Science.* 210 : 604—610.
- Rogers S. D., Rogers M. E., Saunders G., Holt G. 1986. Isolation of mutants sensitive to 2-aminopurine and alkylating agents and evidence for the role of DNA methylation in *Penicillium chrysogenum*. *Curr. Genet.* 10 : 557—560.
- Rojas M. V., Galanti N. 1990. DNA methylation in *Trypanosoma cruzi*. *FEBS Lett.* 263 : 113—116.
- Rundlett S. E., Carmen A. A., Kobayashi R., Bavykin S., Turner B. M., Grunstein M. 1996. HDA1 and RPD3 are members of distinct yeast histone deacetylase complexes that regulate silencing and transcription. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 93 : 14 503—14 508.
- Sabet N., Volo S., Yu C., Madigan J. P., Morse R. H. 2004. Genome-wide analysis of the relationship between transcriptional regulation by Rpd3p and the histone H3 and H4 amino termini in budding yeast. *Mol. Cell Biol.* 24 : 8823—8833.

- Saksouk N., Bhatti M. M., Kieffer S., Smith A. T., Musset K., Garin J., Sullivan W. J., Cesbron-Delauw M. F., Hakimi M. A. 2005. Histone-modifying complexes regulate gene expression pertinent to the differentiation of the protozoan parasite *Toxoplasma gondii*. *Mol. Cell. Biol.* 25 : 10 301—10 314.
- Shen X. T., Gorovsky M. A. 1996. Linker histone H1 regulates specific gene expression but not global transcription *in vivo*. *Cell* 86 : 475—483.
- Sng J. C., Taniura H., Yoneda Y. 2006. Histone modification in kainate-induced status epilepticus. *Eur. J. Neurosci.* 23 : 1269—1282.
- Stancheva I., Hensey C., Meehan R. R. 2001. Loss of the maintenance methyltransferase, xDnmt1, induces apoptosis in *Xenopus* embryos. *EMBO J.* 20 : 1963—1973.
- Strelkov I. S., Davie J. R. 2002. Ser-10 phosphorylation of histone H3 and immediate early gene expression in oncogene-transformed mouse fibroblasts. *Cancer Res.* 62 : 75—78.
- Suka N., Carmen A. A., Rundlett S. E., Grunstein M. 1998. The regulation of gene activity by histones and the histone deacetylase RPD3. *Cold Spring Harbor. Symp. Quant. Biol.* 63 : 391—399.
- Sullivan W. J., Naguleswaran A., Angel S. O. 2006. Histone and histone modifications in protozoan parasites. *Cell Microbiol.* 8 : 1850—1861.
- Tariq M., Paszkowski J. 2004. DNA and histone methylation in plants. *Trends Genet.* 20 : 244—251.
- Taverna S. D., Ilin S., Rogers R. S., Tanny J. C., Lavender H., Li H., Baker L., Boyle J., Blair L. P., Chait B. T., Patel D. J., Aitchison J. D., Tackett A. J., Allis C. D. 2006. Yng1 PHD finger binding to H3 trimethylated at K4 promotes NuA3 HAT activity at K14 of H3 and transcription at a subset of targeted ORFs. *Mol. Cell.* 24 : 785—796.
- Timmers H. T., Tora L. 2005. SAGA unveiled. *Trends Biochem. Sci.* 30 : 7—10.
- Toh G. W., O'Shaughnessy A. M., Jimeno S., Dobbie I. M., Grenon M., Maffini S., O'Rourke A., Lowndes N. F. 2006. Histone H2A phosphorylation and H3 methylation are required for a novel Rad9 DSB repair function following checkpoint activation. *DNA Repair.* 5 : 693—703.
- Uiley R. T., Ikeda K., Grant P. A., Cote J., Steger D. J., Eberhart A., John S., Workman J. L. 1998. Transcriptional activation direct histone acetyltransferase complexes to nucleosomes. *Nature.* 394 : 498—502.
- Van Dijk K., Marley K. E., Jeong B. R., Xu J., Hesson J., Cerny R. L., Waterborg J. H., Cerutti H. 2005. Monomethyl histone H3 lysine 4 as an epigenetic mark for silenced euchromatin in *Chlamydomonas*. *Plant Cell.* 17 : 2439—2453.
- Van Hooser A., Goodrich D. W., Allis C. D., Brinkley B. R., Mancini M. A. 1998. Histone H3 phosphorylation is required for the initiation, but not maintenance, of mammalian chromosome condensation. *J. Cell Sci.* 111 : 3497—3506.
- Van Nuland T. A., Capowski E. E., Karrer K. M. 1995. Position effect for adenine methylation in the macronuclear DNA of *Tetrahymena*. *Gene.* 157 : 235—237.
- Vergnes B., Sereno D., Madjidian-Sereno N., Lemesre J. L., Ouaisi A. 2002. Cytoplasmic SIR2 homologue overexpression promotes survival of *Leishmania* parasites by preventing programmed cell death. *Gene.* 296 : 139—150.
- Veron M., Zou Y., Yu Q., Bi X., Selmi A., Gilson E., Defossez P. A. 2006. Histone H1 of *Saccharomyces cerevisiae* inhibits transcriptional silencing. *Genetics.* 173 : 579—587.
- Waterborg J. H. 1998. Dynamics of histone acetylation in *Chlamydomonas reinhardtii*. *J. Biol. Chem.* 273 : 27 602—27 609.
- Wei Y., Mizzen C. A., Cook R. G., Gorovsky M. A., Allis C. D. 1998. Phosphorylation of histone H3 at serine 10 is correlated with chromosome condensation during mitosis and meiosis in *Tetrahymena*. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 95 : 7480—7484.
- Wiley E. A., Myers T., Parker K., Braun T., Yao M. C. 2005. Class I histone deacetylase Thd1p affects nuclear integrity in *Tetrahymena thermophila*. *Eukaryot. Cell.* 4 : 981—990.
- Wiley E. A., Ohba R., Yao M. C., Allis C. D. 2000. Developmentally regulated rpd3p homolog specific to the transcriptionally active macronucleus of vegetative *Tetrahymena thermophila*. *Mol. Cell. Biol.* 20 : 8319—8328.
- Wolffe A. P. 1996. Histone deacetylase: a regulator of transcription. *Science.* 272 : 371—372.
- Wolffe A. P., Khochbin S., Dimitrov S. 1997. What to linker histones do in chromatin? *Bioessays.* 19 : 249—255.
- Yamada T., Fischle W., Sugiyama T., Allis C. D., Grewal S. I. 2005. The nucleation and maintenance of heterochromatin by a histone deacetylase in fission yeast. *Mol. Cell. Biol.* 20 : 173—185.
- Zhang Z., Reese J. C. 2005. Molecular genetic analysis of the yeast repressor Rfx1/Crt1 reveals a novel two-step regulatory mechanism. *Mol. Cell. Biol.* 25 : 7399—7411.

Поступила 14 V 2007

## POSTTRANSLATION REGULATION OF PROGRAMMABLE CELL EVENTS IN UNICELLULAR EUKARYOTES

I. V. Shemarova

I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS, St. Petersburg;  
e-mail: shem@iephb.ru

The review considers the up to date achievements about posttranslational regulation of programmable cell events: growth, development, and apoptosis in unicellular eukaryotes mediated by histone modifications and DNA methylation. Special attention is given to the evolution aspects of the problem.

Key words: unicellular eukaryotes, DNA methylation, histone modifications, Sir2, cell stress.