

ՀՈՂՉԱԾՄԵՐ · СТАТЬИ

Биол. ж. Армении, т. 41, № 4, 1988

УДК 577.37

АДСОРБЦИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ И НЕОРГАНИЧЕСКИХ ИОНОВ
НА ГАНГЛИОЗИДСОДЕРЖАЩИХ БИСЛОЯХ

И. С. МАТИНЯН, Г. Б. МЕЛІКՅԱՆ, Վ. Բ. ԱՐԱԿԵԼՅԱՆ, Շ. Մ. ԱՎԱԿՅԱՆ,
Ս. Է. ԿՉԱՐՈՎ, Օ. Լ. ՄԻԼՉՅՈՅԱՆ

Ереванский физический институт ГКАЭ СССР.

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Милджоя АН Арм.ССР

Исследовано взаимодействие неорганических катионов и серотонина с бислоями из ФХ, содержащими ганглиозиды C_{1M} , C_{1D1} , C_{1T1} мозга человека и C_{D3} коровьего молока. Показано, что зависимости изменения разности граничных потенциалов от концентрации различных ионов описываются моделью Гун-Чампера в случае адсорбции однозарядных катионов и моделью Гун-Штерна при адсорбции двухзарядных катионов и серотонина. В обоих случаях необходимо учитывать удаленность зарядов ганглиозидов на неспецифическом расстоянии от поверхности бислоя. Показано также, что ганглиозиды C_{1D3} и C_{1T1} активнее связывают серотонин, чем C_{1M} , C_{1D1} и фосфолипиды.

Նետազոտված է սերոտոնինի և սեօրգանոնիան իոնների փոխազդեցությունը ֆոսֆատիդիլսուլֆին կրկնբաթ մաղակների ձևա, որանք պարունակում էին C_{1M} , C_{1D1} , C_{1T1} մարդու ուղեղի և C_{D3} կաթի փոշու գանգլիոզիդները: Ստացված պոտենցիալների տարբերության կախումը կատիոնների կոնցենտրացիայից նկարագրվում է Գուի-Չամպերի մոդելի շրջանակներում միաիոնը կատիոնների աղտորցիայի դեպքում և Գուի-Շտերնի մոդելով՝ երկիոնը կատիոնների և սերոտոնինի աղտորցիայի դեպքում: Բոլոր դեպքերում անհրաժեշտ է հաշվի առնել, որ գանգլիոզիդների լիցքը ոչուր է գտնվում մաղակների նարմալայոնից:

Ապացուցված է, որ C_{1D3} և C_{1T1} գանգլիոզիդները շատ ավելի ակտիվ են կապվում սերոտոնինի ձևա, րան C_{1M} , C_{1D1} գանգլիոզիդները կամ ֆոսֆոլիպիդները:

The interaction of inorganic cations and serotonin with the phospholipid bilayers, containing gangliosides C_{1M} , C_{1D1} , C_{1T1} from human brain and C_{D3} from buttermilk has been investigated.

Сокращення: ФХ—фосфатидилхолин, ГСХ—тонкослойная хроматография.

The dependences of boundary potential difference on the cation concentration can be satisfactorily described in terms of Gouy—Chapman model for monovalent cations adsorption and in terms of Gouy—Stern model for bivalent ones and serotonin. In both cases we have supposed that the gangliosides charges have been removed from the membrane surface for some distance.

The gangliosides G_{M1} and G_{M2} more actively bind the serotonin than G_{M1} , G_{M3} or phospholipids.

Белковые липидные мембраны ганглиозидов серотонин-адсорбция.

Одной из основных функций ганглиозидов в клетке является рецепторная. Ганглиозиды специфически связывают бактериальные токсины, вирус Сендай, лектины, гормоны и др. физиологически активные вещества [3]. Однако для некоторых веществ, в частности для серотонина, рецепторная функция ганглиозидов однозначно не доказана.

Впервые Вудли и Гомми [19] показали, что обработка мышечной волоски желудка крысы нейрампидазой приводит к потере чувствительности к серотонину, а последующая инкубация ее с ганглиозидами восстанавливает сократительную активность. При этом наибольшей активностью обладал ганглиозид G_{M2} [7]. В работе [5] показано, что свиные эритроциты способны связывать серотонин с высокой константой ассоциации. Однако авторы считают, что серотонин связывается в основном с мембранными гликопротеинами. Бутанольная фракция нервных окончаний связывает серотонин с константой около $10^8 M^{-1}$ [14], но при попытке выделить и очистить рецептор активность утрачивается. Следовательно, рецептор серотонина имеет, скорее всего, комплексную природу и может содержать ганглиозиды в качестве ко-рецептора [11, 16, 18]. Этот вывод подтверждается также исследованиями на модельных системах [7, 10, 13, 18]. Несмотря на противоречивость данных, большая часть их свидетельствует о низких константах связывания серотонина с ганглиозидами. Более того, имеет место неспецифическое электростатическое взаимодействие серотонина с ганглиозидами и катионами фосфолипидов [13].

В свете сказанного представляется целесообразным проведение дополнительного исследования связывания серотонина с ганглиозидоносными плоскими бислоями. Необходимо подчеркнуть, что сами по себе ганглиозидоносные бислои изучены недостаточно. Число работ, посвященных адсорбции простых неорганических катионов на таких бислоях, невелико, а полученные данные противоречивы [4, 9, 12]. Ранее нами было исследовано взаимодействие ганглиозидов с неорганическими катионами (кальцием, натрием, кальцием, магнием), что позволило охарактеризовать свойства плоских бислоев с ганглиозидами [2]. В настоящей работе представлены результаты дополнительного исследования электрохимических свойств ганглиозидоносных бислоев, теоретическая обработка которых позволила описать адсорбцию неорганических ионов на белковых липидных мембранах.

Материал и методика. Для формирования мембран использовали яичный ФХ и ганглиозиды мозга человека G_{M1} , G_{M2} , G_{M3} , выделенные по методу, описанному в работе [13], а также G_{D2} , выделенный по методу [6] из молочного порошка. Все

исследованные фосфолипиды и ганглиозиды, судя по ТСХ, были хроматографически однородными веществами. Серотонин в виде соли с креатинсульфатом («Calbiochem», USA) и гидрохлорид серотонина («Calbiochem», USA) содержали ничтожные количества примесей. В работе использовали соли KCl («хч»), NaCl («осч»), а также перекристаллизованные соли CaCl₂ и MgCl₂.

Растворы неорганических солей готовили на дистиллированной воде. pH растворов электролитов и мяточного раствора серотонина (1 мМ раствор серотонина и 1 мМ растворе KCl) поддерживали около $6,8 \pm 0,2$ введением 1 М раствора KOH. В качестве фонового раствора использовали 1 мМ раствор KCl.

Способ получения липидных бислоев, содержащих ганглиозиды, а также методы измерения граничных потенциалов этих бислоев подробно описаны в [2].

Результаты и обсуждение. На рис. 1а показаны экспериментальная и теоретическая зависимости $\Delta\varphi$ от концентрации K⁺ и Na⁺ для бислоев из смеси ФХ/G_{M1} (5,5 мол % G_{M1} в мембранообразующем растворе). Контрольные эксперименты показали, что связыванием этих

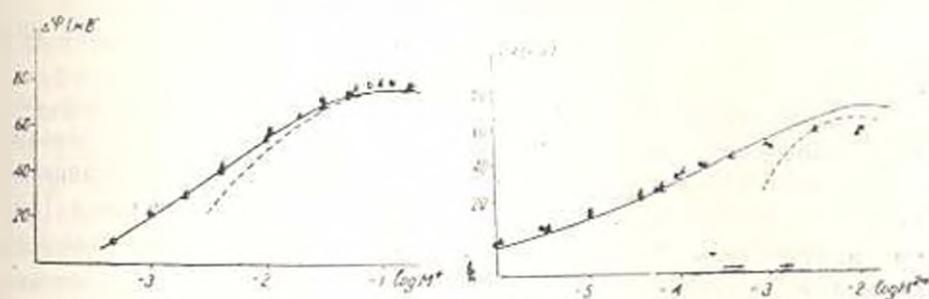


Рис. 1. а) Зависимость разности граничных потенциалов от концентрации K⁺ (▲) и Na⁺ (●) для бислоев из смеси ФХ/G_{M1}. Экспериментальные точки являются средними значениями из 2—3 измерений. Концентрация фонового электролита 1 мМ KCl. Сплошная теоретическая кривая построена в рамках модели Гуи-Чапмена с учетом вынесенности заряда ($a=1,5$ нм), $\sigma=-0,0119$ К/м². Пунктирная кривая рассчитана по формуле (1). Пояснения в тексте. б) Зависимость разности граничных потенциалов от концентрации Ca²⁺ и Mg²⁺ (● и ▲ соответственно) для бислоев из смеси ФХ/G_{M1}. Теоретические кривые получены в рамках модели Гуи-Нтерна с учетом вынесенности заряда $a=1,5$ нм, $\sigma=-0,0119$ К/м², $K=500$ М⁻¹. Зависимость, показанная пунктирной линией, рассчитана по формуле (1).

катионов с ФХ можно пренебречь. Обращает на себя внимание практически полное совпадение зависимостей $\Delta\varphi$ от концентрации K⁺ и Na⁺. Пунктирная теоретическая кривая получена в рамках модели Гуи-Чапмена с учетом удаленности заряда полярных головок ганглиозидов от поверхности мембраны [8, 12], т. е. когда плоскость адсорбции вынесена в раствор на расстояние a . Картина распределения потенциалов в этом случае приведена на рис. 2.

Зависимость $\Delta\varphi$ от концентрации однозначных катионов в области малых потенциалов описывается по формуле (см. также [16]):

$$\Delta\varphi = \varphi_0 - \frac{\sigma C^{-1/2}}{\epsilon \epsilon_0 \kappa} \quad (1)$$

где κ^{-1} — Дебаевская длина в растворе электролита, a — расстояние от поверхности бислоя до заряженной плоскости, σ — плоскость зарядов

на заряженной плоскости ($\sigma = -0.0119 \text{ К/м}^2$), φ_0 — собственный потенциал на поверхности бислоя в 1 мМ растворе KCl ($\varphi_0 = -80 \text{ мВ}$), ϵ_1 и ϵ_2 — диэлектрические проницаемости воды и вакуума соответственно. Формула (1) верна лишь для области малых потенциалов ($\sigma/\epsilon_1\epsilon_2 k < 25 \text{ мВ}$), поэтому при низких концентрациях катионов теоретическая

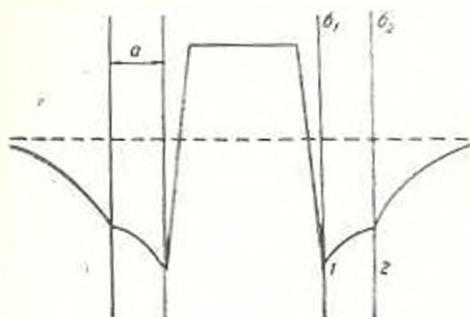


Рис. 2. Распределение потенциала на границе раздела мембрана/раствор для бислоя из смеси фосфолипидов с ганглиозидом: 1 — плоскость локализации головок фосфолипидов, 2 — плоскость локализации головок ганглиозидов, d — расстояние между двумя плоскостями, σ_1 и σ_2 — поверхностные плотности зарядов этих плоскостей. В случае с бислоями из смеси ФХ/СМ $\sigma_1 = 0$, $\sigma_2 = -0.0119 \text{ К/м}^2$.

кривая хуже ложится на экспериментальные точки (пунктирная кривая).

Аналитическое решение уравнения Пуассона-Больцмана для случая с вынесенным зарядом в общем виде отсутствует [8, 17]. Численное решение этого уравнения связано с громоздкими вычислениями [17], поэтому мы воспользовались подходом, предложенным в [16]: при построении сплошной кривой на рис. 1 вынесенность заряда приближенно учитывали по формуле

$$\varphi = \varphi_0 - \varphi_{\text{эк}} \quad (2)$$

где φ_0 — потенциал на заряженной плоскости. Иными словами, мы делали поправку на уменьшение потенциала на поверхности мембраны относительно φ_0 за счет экранирования заряда в растворе. Сплошная кривая на рис. 1 описывает экспериментальную зависимость во всем диапазоне концентраций достаточно хорошо.

Заметим, что в нашем случае $\varphi_0 > 25 \text{ мВ}$ и определяется из обычного уравнения, связывающего потенциал с плоскостью заряда σ

$$\sigma = 2 \sum_i z_i RT C_i (\exp(-z_i \varphi) - 1)^{1/2},$$

где $x = F\varphi/RT$; C_i , z_i — концентрация и заряд i -го иона, а суммирование производится по всем присутствующим в среде ионам. При $\varphi_0 < \text{мВ}$ формула (2) совпадает с формулой (1).

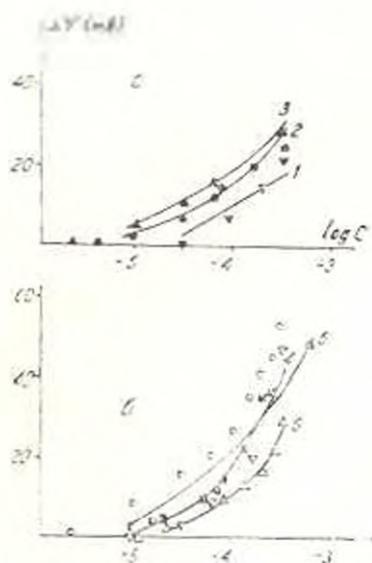
На рис. 1 б показаны зависимости $\Delta\varphi$ от концентрации Ca^{2+} и Mg^{2+} для бислоев из смеси ФХ/СМ, а также теоретические кривые адсорбции этих катионов. При теоретическом описании зависимостей, представленных на рис. 1 б, в рамках модели Гун-Штерна, мы пренебрегали адсорбцией на ФХ. При стехиометрии связывания $\text{Ca}^{2+}/(\text{СМ})$ 1:1, $\sigma = -0.0119 \text{ К/м}^2$, $\varphi_0 = -80 \text{ мВ}$, $a = 1.5 \text{ нм}$ константа связывания равна 500 М^{-1} . Пунктирная кривая получена по формуле (1) с учетом специфического связывания с константой $K = \sigma_0 / (K C_{\text{Ca}} - 1) K C_{\text{Ca}} + 1$, где $-C_{\text{Ca}}$ — объемная концентрация Ca^{2+} в растворе. Сплошная кривая получена по вышеуказанному методу пересчета измеренного потенциала φ_0 в

потенциал вынесенной в раствор заряженной плоскости φ_0 по формуле (2). Первый способ описания адсорбции позволяет достоверно определить константу связывания, но описывает экспериментальные данные лишь в узком диапазоне концентраций (область малых потенциалов). Метод пересчета потенциала при том же значении константы удовлетворительно описывает экспериментальные точки во всем диапазоне концентраций.

Константы связывания G_{M1} с Ca^{2+} и Mg^{2+} , судя по рис. 1б, практически совпадают. Это означает отсутствие Ca/Mg -специфичности. Отметим, что значения констант связывания, определенные по методу изоэлектрических точек [2], несколько выше. Теоретическая обработка всей зависимости $\Delta\varphi(\log C)$ позволила уточнить константы связывания и, скорее всего, более адекватно описать адсорбцию на ганглиозидсодержащих бислоях.

Мы исследовали связывание серотонина с бислоями из смесей ФХ с ганглиозидами. Серотонин, добавленный в виде соли с креатининсульфатом и в виде гидрохлорида, дает совпадающие зависимости $\Delta\varphi$ от его концентрации (данные не приводятся). Следовательно, можно считать, что креатинин специфически не взаимодействует с ганглиозидами. Контрольные эксперименты показали, что серотонин специфически адсорбируется на ФХ. Теоретическая обработка зависимости, показанной на рис. 3а (∇ , кр. 1), в рамках модели Гуи-Чапмена дает значение константы связывания $40 M^{-1}$. Сложность теоретического описания одновременной адсорбции на вынесенной в раствор плоскости и поверхности бислоя, а также низкое значение константы связывания на ФХ вынудили нас пренебречь адсорбцией на ФХ при описании взаимодействия серотонина с ганглиозидами.

Рис. 3. Экспериментальные и теоретические зависимости разности граничных потенциалов от концентрации серотонина: а) для бислоев из ФХ (∇ , кр. 1) и смесей ФХ/ГИИ (\bullet , кр. 2), ФХ/ГДВ (\blacktriangle , кр. 3); б) для бислоев из смесей ФХ/СТВ (σ , кр. 4), ФХ/СДЗ (\blacksquare , кр. 5), ФХ/кардиоллин (Δ , кр. 6) и ФХ/смесь ганглиозидов мозга (\circ). Плотность поверхностного заряда для всех ганглиозидсодержащих бислоев считали равной $-0,0119 K/m^2$, за исключением ФХ/СДЗ, ($\sigma = -0,006 K/m^2$, а для ФХ/кардиоллин $\sigma = -0,028 K/m^2$).



Как видно из рис. 3а, зависимости $\Delta\varphi$ от концентрации серотонина для бислоев, содержащих G_{M1} и $(G_{M1})_2$, практически совпадают. Теоретическая обработка экспериментальных данных дает значения $K = 150 M^{-1}$ для G_{M1} и $K = 200 M^{-1}$ для $(G_{M1})_2$ при стехиометрии связыва-

ния 1:1 в обоих случаях (кр. 2 и 3). Экспериментальную зависимость адсорбции серотонина не удастся описать при стехиометрии связывания 2:1 (т. е. 1 молекула серотонина на 1 сигналовую кислоту).

Существенно большее сродство обнаружено при взаимодействии серотонина с G_{D3} и G_{T15} (рис. 36, ■ и □). Характер зависимостей, приведенных на рис. 36, свидетельствует о кооперативном связывании серотонина с этими ганглиозидами и кардиолипином (Δ). Действительно, теоретические кривые 4 и 5 наилучшим образом описывают экспериментальные точки при стехиометрии связывания серотонин/ G_{T15} 3:1 ($K = 10^8 M^{-1}$) и серотонин/ G_{D3} 2:1 ($K = 10^8 M^{-1}$), если предположить возможность кооперативного связывания трех или двух молекул серотонина соответственно. Расчет аналогичной зависимости для мембран из смеси ФХ кардиолипина (5 мол. %) дает $K = 500 M^{-1}$ при стехиометрии 2:1 (кр. 6). На рис. 36 приведена также зависимость Δp от концентрации серотонина для бислов из смеси ФХ со смесью G_{M1} , G_{D1} и G_{T15} , которая имеет форму, аналогичную кривым 4 и 5.

Результаты изложенных выше экспериментов свидетельствуют об отсутствии специфического связывания однозарядных катионов с ганглиозидами, что согласуется с данными других авторов [8, 12]. Константа связывания ганглиозидов с двухзарядными катионами невысока: $500 M^{-1}$. Это значение близко к величине $0-100 M^{-1}$, полученной для Ca^{2+} в работе [12]. Определенная нами константа связывания Ca^{2+} с ганглиозидами даже ниже, чем соответствующая константа связывания с кислотами фосфолипидов [1]. Это обстоятельство, наряду с отсутствием Ca-Mg-специфичности, противоречит предположению о рецепторной функции ганглиозидов по отношению к Ca^{2+} [14].

В отличие от двухзарядных неорганических катионов сродство серотонина к исследованным в данной работе ганглиозидам существенно отличается. Так, G_{M1} и G_{D1} связывают серотонин с константами 150 и $200 M^{-1}$, тогда как для G_{T15} и G_{D3} константы равны $10^8 M^{-1}$ и $5 \cdot 10^8 M^{-1}$ соответственно. В основе теоретического описания адсорбции серотонина на G_{T15} (стехиометрия 3:1) лежит тетрамолекулярная, а на G_{D3} (стехиометрия 2:1) — трехмолекулярная реакция. В результате размерность соответствующих констант отличается от обычной размерности констант связывания — M^{-1} . Для того, чтобы иметь возможность сравнить полученные константы, мы теоретически оценили концентрацию серотонина, при которой он свяжется с половиной молекул ганглиозидов при данном значении констант связывания, т. е. когда плотность заряда уменьшается вдвое. Обратная этой концентрации величина может, на наш взгляд, характеризовать сродство G_{T15} и G_{D3} к серотонину и позволит сравнить с константами прочих ганглиозидов. Такая оценка дает для G_{T15} $K = 4000 M^{-1}$, а для G_{D3} $K = 7800 M^{-1}$. В случае с кардиолипином получается низкая константа $100 M^{-1}$.

Таким образом, специфичность связывания серотонина в значительной степени зависит от положения сигналовых кислот в октасахаридной части их молекул. Дистальная сигналовая кислота ганглиозида G_{D1} , по-видимому, не связывается с серотонином, поэтому стехиометрия его связывания с G_{M1} и G_{D1} совпадает. Однако более высокая константа ассоциации с G_{D3} свидетельствует скорее всего в пользу уча-

ствия дистальной сialовой кислоты в связывании серотонина с проксимальной сialовой кислотой.

Высокие константы связывания серотонина с G_{D1b} и G_{D3} позволяют предположить, что наибольшим сродством к нему обладают связанные друг с другом сialовые кислоты, присутствующие в полярных головках обоих ганглиозидов.

Обращает на себя внимание существенное различие в константах связывания серотонина с G_{D1a} и G_{D2} , которые отличаются как раз положением сialовых кислот в полярной головке. Было бы интересно сравнить полученные данные с адсорбцией серотонина на бислоях, содержащих G_{D1b} . Это дало бы информацию об участии остатков концевой галактозы и N-ацетилгалактозамина в связывании серотонина.

Интересно, что обработка нейраминидазой не влияет на связывание серотонина с синаптическими мембранами [5]. Это означает, что дистальные остатки сialовых кислот ганглиозидов и сialogликопротеинов, по-видимому, не участвуют в связывании серотонина, но неизвестным пока способом могут быть необходимы для проявления его физиологического эффекта [5, 18].

Согласно нашим оценкам, наибольшим сродством к серотонину обладает G_{D1} ; это согласуется с данными Вулли и Гомми [19]. К сожалению, G_{D1} по-видимому, плохо экстрагируется в плоские бислои из ФХ и заметно снижает их электрическое сопротивление при повышении ионной силы окружающей мембрану раствора. Поэтому для уточнения данных по адсорбции серотонина и Ca^{2+} на бислоях с G_{D3} необходимы дальнейшие исследования. Известно, что G_{D1} повышает также проницаемость мембран *in vivo* [16]. Это свойство может быть непосредственно связано с его функциями в клеточной мембране. Что касается рецепторной роли ганглиозидов и, в частности G_{D3} , то полученные нами значения констант свидетельствуют скорее всего против такого предположения, так как эти константы не достаточно высоки.

Авторы выражают глубокую признательность И. Г. Абидору, Л. В. Черномордику, С. А. Татуляну и Г. М. Авакяну за ценные обсуждения и помощь в работе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абидор И. Г., Матикян Н. С. Биолет мембраны, 2, 1029—1048, 1987.
2. Матикян Н. С., Меликян Г. Б., Арменян В. Б., Авакян И. М., Кочарян С. Л., Мнджоян О. А. Биол. ж. Армении, 40, 3, 179—183, 1987.
3. Adv. Exp. Med. Biol. Structure and function of ganglioside ed. L. Svennerholm, 120, Plenum Press, N. Y., London, 1985.
4. Behr G. A., Lehn J. FEBS. Lett. 31, 297—299, 1973.
5. Dette G. A., Wesemann W. Experimenta, 31, 9, 1152—1153, 1974.
6. Hauttecoeur B., Sournia S., Chindent R. Biochim. et Biophys. Acta, 833, 303—317, 1985.
7. van Heyningen W. E. Nature, 249, 416, 115—117, 1974.
8. Hill M. W., Lester R. Biochim. et Biophys. Acta, 282, 15—20, 1972.
9. Maggìo B., Cummar C., Caputi R. Biochim. et Biophys. Acta, 51, 10, 69—80, 1981.
10. Marcus A. J., Hildman H. L., Safier L. B. J. Cell. Invest. 51, 10, 2612—2612, 1972.
11. Marchbanks R. M. J. Neurochem., 13, 12, 1481—1491, 1966.

12. McDaniel R., Sharp K., Eriocks D., McLaughlin A. C., Wlinski A. P., Cafiso D., McLaughlin S. *Biophys. J.*, 49, 741—752. 1986.
13. Geho E. L. M., Bangham A. D. *J. Neurochem.*, 29, 6, 1103—1195. 1976.
14. Rahmann H., Rosner H., Breer U. *J. J. Theoret. Biol.*, 57, 231—237. 1976.
15. Seyfried T., Ando F., Yu R. K. *J. Lipid Res.*, 19, 538—543. 1978.
16. Seyfried T. N., Yu R. K. *Mol. and Cell Biochem.*, 68, 1, 3—10. 1985.
17. Sharp K. A., Brooks D. E. *Biophys. J.*, 41, 563—566. 1985.
18. Tamir H., Bruner W., Casper D., Raffort M. M. *J. Neurochem.*, 34, 6, 1719—1724. 1980.
19. Woolley D. W., Gommi B. W. *PNAS USA*, 54, 3, 959—963. 1967.

Получено 19.VI 1987 г.

Биол. ж. Армения, т. 41, № 4, 1988

УДК 591.813:612.018

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ ХРОМАТИНА L-КЛЕТОК МЫШИ, ОБРАЗУЮЩЕГОСЯ НА НЕДОМЕТИЛИРОВАННОЙ ДНК

В. О. АИРАПЕТЯН, Т. А. МАНАМШЬЯН, Г. В. КИРЬЯНОВ

Московский Государственный университет им. М. В. Ломоносова, межфакультетская проблемная научно-исследовательская лаборатория молекулярной биологии в биоорганической химии им. А. Н. Белозерского

Показано, что на недометилованной в ходе репликации ДНК формируется хроматин с аномально повышенной нуклеазочувствительностью и нарушенным межнуклеосомным взаимодействием. Эти особенности структуры сохраняются и после репликации.

Ցույց է տրվում, որ սեպտիկացիայի ընթացքում թերմեթիլացված ԳՆԻ-ի վրա համապատասխան է կոդիվածները նկատմամբ անսովոր բարձր զգայնություն ցուցաբերող քրոմատին, որում բախտված է ներնուկլեոսոմալին փոխազդեցությունները: Գրանցանքի կատարվածության շրջանում նախնական հատկությունները պահպանվում են նաև սեպտիկացիայից հետո:

The chromatin assembled on DNA, undermethylated during replication, is demonstrated to have an abnormally high sensitivity to nucleases. These peculiarities are still maintained after replication.

Хроматин—5-азациитидин—метилирование ДНК.

В последние десятилетие получены многочисленные экспериментальные свидетельства вовлеченности энзиматического метилирования ДНК эукариотических клеток в процессы регуляции экспрессии генов. На примере ряда генов показано, что недометилованность отдельных сайтов гена, прежде всего в 5-области, является необходимым условием экспрессии гена [1]. Характер метилирования тотальной ДНК клетки и определенных последовательностей генома моделируется в онтогенезе, обладает выраженной тканевой и клеточной специфичностью. Главным, хотя, вероятно, и не единственным, механизмом изменения характера метилирования ДНК является модуляция уровня метилирования

Сокращения: 5-азас-С—5-азациитидин