

Features of Localization of ARG-X Protease-processing in the Suprastructures of Interphase Chromatin under Conditions of Cell Cycle Arrest by Sodium Butyrate, upon Induction of Growth Morphogenesis of Mature Embryos of Winter and Spring Wheat

Ivanov R.S., Ivanova E.A.* , Vafina G.H.

Ufa institute of biology of the Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia

*E-Mail: evilina@anrb.ru

Received June 17, 2016

A fundamental property of many organisms is the ability to feel, to assess direction of the signal action and respond to the environmental conditions. It is known that chromatin plays a major role in organizing the regulation of gene activity. However, our understanding of how state of the suprastructure organization of chromatin and its proteins reacts not only to changes in the environment, but also on the development of specific signals remains largely unclear. In the course of this work, we have analyzed the result of the various ways of chromatin modifications: the regulatory *Arg-X* protease-processing and inhibition of protein deacetylation with sodium butyrate. Sodium butyrate causes cell cycle arrest in the G_0/G_1 phase, and promotes of duration of the transcriptional activity of chromatin. Experiments on molecular-genetic state of the chromatin matrix were carried out at the induction of growth morphogenesis in the physiological period of active water absorption of mature seeds and wheat germs, which were purposefully transformed and formed in different environmental conditions. During focused, long-term transforming of spring wheat Artemovka into winter wheat Mironovskaya 808 and the last of them again into Mironovskaya Spring wheat while stopping of the cell cycle in the G_0/G_1 phase, mainly occurs the active *Arg-X* protease-processing at the level of non-histone proteins, and linker histones of suprastructures chromatin. We assume that the regulatory proteolytic processing and prolongation of acetylation of proteins can be interconnected in the regulation of conformational transitions of chromatin at the different levels of its organization: both suprastructures and at the more profound proteomic level of non-histone and histone blocks, and have its peculiarities during the period of transcriptional activation. We hope that the study peculiarities of locations of regulatory proteolysis in the conditions of inhibition of deacetylation in spring and winter forms of wheat can give a new possibility for understanding the epigenetic code of plants in order to increase crop yields and quality.

Key words: Winter wheat, chromatin, histones, inhibition of deacetylation, protease-processing

Как известно, фундаментальным свойством многих организмов является способность чувствовать, оценивать направление действия сигнала, реагируя на экологические условия окружающей среды. Классическим примером является яровизация пшеницы, где важнейшая роль принадлежит, как считают ученые (Angel, 2015) регуляции транскрипционной активности генов. Однако понимание того, как состояние хроматина изменяется в ответ на действие сигналов изменяющейся окружающей среды, способствуя адаптации развития растений и эпигенетическому сохранению в течение многих клеточных делений, остается во многом неясным (Berry, Dean, 2015). В зависимости от условий окружающей среды, хроматин способен к выбору части информации, которая затем реализуется в признаки, а так же приводит к изменению онтогенетической подпрограммы развития растений. Эти подпрограммы представляют собой строго упорядоченную во времени и пространстве скоординированную экспрессию сотен и тысяч генов (Lutova, 2010). Многократная пространственно-временная реорганизация хроматина происходит при сохранении доступности определенных участков ДНК для регуляторных факторов и ферментов транскрипции в ходе выполнения морфогенетических подпрограмм развития (Razin, 2006). Хроматин может быть модифицирован множеством способов (Ivanova, Giljazetdinov, Ahmetov, 1975; Ivanova, 1977). В совокупности эти механизмы создают набор взаимосвязанных метаболических путей, которые все вместе вызывают изменения гетерополимерной матрицы хроматина. Одной из этих модификаций,

которые остаются во многом недостаточно изученными, является регуляторный протеолиз (Ivanova, Davletova, 1986, Vossaert *et al.*, 2014). Начиная с первых работ проведенных десятилетия назад, протеолиз был обнаружен в широком спектре эукариотических организмов (Dhaenens *et al.*, 2014). В настоящее время протеолиз рассматривается как новый вид необратимых посттрансляционных модификаций (Ivanova, Vafina, 1998; Purohit *et al.*, 2012; Panda *et al.*, 2013; Azad, Tomar 2014). Это приводит к изменению парадигмы от концепции протеаз как белок-разрушающих ферментов, к протеазам как реконструкторам ключевых сигнальных молекул (Turk *et al.*, 2012; Ivanova, Vafina, Ivanov, 2014).

Проведение исследований протеаз заметно увеличилось в последнее десятилетие, главным образом в результате очень быстрого развития новых технологий. Однако основные работы по исследованию протеолиза белков клеточного ядра в настоящее время активно проводятся только на модельных объектах животного происхождения. Работы по исследованию протеазо-процессинга на уровне супраструктурной организации интерфазного клеточного ядра и его транскрипционной активности у растений, в особенности в связи с процессами формирования озимых и яровых форм, в частности у пшеницы, в данный момент являются уникальными как в отечественной, так и в зарубежной науке (Ivanov *et al.*, 2015; Ivanova *et al.*, 2015 a, b, c). Новизна наших данных заключается в том, что мы на модельной системе ярового и выведенного из него озимого сорта,

при инициации ростового морфогенеза зрелых зародышей пшеницы, рассмотрели проявление активности *Arg-X* протеолитического процессинга на уровне отдельных супраструктур хроматина и входящих в их состав негистоновых и гистоновых белков. В ранее опубликованной работе (Ivanova et al., 2015 а) приведены данные по состоянию конформационных изменений молекулярно-генетической основы морфогенеза супраструктур хроматина зрелых зародышей пшениц в период активного семенами водопоглощения.

Целью данной работы был анализ локализации активности *Arg-X* протеазо-процессинга в условиях ингибирования деацетилирования негистоновых и гистоновых белков супраструктур клеточных ядер: нуклеоплазмы, хроматина, ядерного матрикса; в период остановки клеточного цикла в фазе G_0 / G_1 ; при биологическом покое, инициации активного водопоглощения; и влиянии этого процесса на организацию надмолекулярного ростового морфогенеза при индукции вегетативной фазы зрелых зародышей яровой и озимой пшениц.

MATERIALS AND METHODS

Подробное описание сортов Артемовки (яровой), выведенной из нее Мироновской 808 (озимой) и выведенной из последней Мироновской Яровой представлено в работе (Ivanov et al., 2015). Состояние воздушно-сухого семени и зародыша (находящиеся в состоянии биологического покоя), мы условно приняли за 0ч. Из воздушно-сухих семян (0ч), набухающих под водой («контроль») в течение 3ч, а далее высеянных для прорастания (6ч) («контроль») отделяли от эндосперма зародыши (рис.1-3: «контроль»), из

которых выделяли клеточные ядра, их надмолекулярные супраструктуры: нуклеоплазму (Нп) – “лабильный хроматин” (Konarev, 2001), хроматин непрочно- (Хр-I) и прочно- (Хр-II) связанный с ядерным матриксом (ЯМ) и собственно ЯМ (рис. 1,2: супраструктуры), а также негистоновые (НГБ) и гистоновые (НГ - линкерный, H2A+H2B, H3+H4: коровые) белки (рис. 1, 3: НГБ, гистоны) по способу подробно описанному в работах (Ivanova, 1972; Ivanova, Vafina, 1992; Ivanova, Vafina, 2011). Для замачивания семян и прорастания зародышей в условиях ингибирования деацетилирования белков (рис. 1-3: «опыт») был использован бутират натрия (Ivanova, Vafina, 2010). Активность *Arg-X* протеолиза в супраструктурах клеточных ядер и выделенных из них НГБ и гистонов, оценивали по расщеплению *Arg-X* связей в аргинин-обогащенном белке – протамине-*Salmine-A-I* («Merk»).

RESULTS

В данной работе наша задача заключалась в том, чтобы выявить в надмолекулярных структурах клеточного ядра зоны проявления активности *Arg-X* протеазо-процессинга при условиях ингибирования деацетилирования белков – «опыт», в индуцированных к росту зрелых зародышей пшениц, сформировавшихся в разных условиях окружающей среды (рис. 1-3). Для более наглядного восприятия экспериментальных данных (рис. 1) представлено их схематическое изображение (рис. 2-3). В графическом представлении экспериментальных данных (рис. 1) показатели: 0-5 нмоль аргинина / (с • мг белка) для супраструктур (рис.1: супраструктуры) и 0-2•10⁻³ нмоль аргинина / (с • мг белка) для негистонов (НГБ) и

гистонов (рис.1: НГБ, гистоны) были условно приняты за «фоновую активность», которая отделена горизонтальной линией на каждом графике. Это было сделано с целью выделить наиболее яркие показатели «опытного» эксперимента. Поэтому в схемах (рис. 2, 3) представлены только «качественные» данные, которые были выше фона. Насчет «качественных» показателей уместно привести слова Резерфорда: «качественное соответствие теории и эксперимента – не что иное, как огрубленное количественное» (Том, 2002, p.9).

АРТЕМОВКА (яровая) - исходный сорт пшеницы, для выведения Мироновской 808.

Активность *Arg-X* протеазо-процессинга, в условиях «опыта», при воздействии бутирата натрия, сразу переключается на супраструктуры ядерного матрикса (рис. 1, 2: супраструктуры - «Артемовка-опыт»; ЯМ: 3ч, 6ч). Что касается следующего этапа эксперимента по определению локализации активности *Arg-X* протеазо-процессинга в негистоновых и гистоновых блоках супраструктур клеточных ядер, проведенного в условиях влияния бутирата натрия на индукцию многоуровневого ростового морфогенеза зрелых зародышей пшеницы, то эти данные представлены на рисунке 1 и рисунке-схеме 3. В условиях ингибирования деацетилирования белков, блоки НГБ и гистонов не проявляют *Arg-X* протеазо-процессинга (рис. 1, 3: «Артемовка: НГБ и гистоны» - «опыт»; 3ч, 6ч).

МИРОНОВСКАЯ 808 (озимая). В условиях процесса водопоглощения (3ч, 6ч) в присутствии бутирата натрия (рис. 1, 2: супраструктуры - «озимая-опыт»; Хр-I: 3ч, 6ч) *Arg-X* протеазо-активность

проявляется только в период метаболизма воды в семени (6ч) в супраструктурах Хр-I (рис. 1, 2: супраструктуры - «озимая-опыт»; Хр-I: 6ч). В условиях проращивания в среде бутирата натрия семян озимой пшеницы - Мироновской 808 (рис. 1, 3: «озимая-опыт»; 3ч), при активном водопоглощении семенами, в клеточных ядрах зародышей (3ч) происходит активация *Arg-X* протеазо-процессинга на уровне коровых гистонов Н3+Н4 хроматина прочносвязанного с ЯМ и самого ЯМ (рис. 1, 3: «озимая-опыт»; Хр-I: НГБ; Хр-II: Н3+Н4; ЯМ: Н1, Н3+Н4; 3ч). В период физиологических особенностей метаболизма воды в семени (6ч) (рис. 1, 3: «озимая-опыт»; 6ч) на уровне супраструктур Хр-I дополнительно включается *Arg-X* протеазо-процессинг линкерного гистона Н1, при одновременном протеазо-процессинге гистона Н1 и коровых белков Н2А+Н2В в супраструктурах Хр-II (рис. 1, 3: «озимая-опыт»; Хр-I: НГБ, Н1; Хр-II: Н1, Н2А+Н2В; 6ч). На уровне ЯМ (6ч) *Arg-X* протеазо-процессинг активно проявляется в коровых белках Н2А+Н2В при следовых количествах Н3+Н4 (рис. 1, 3: «озимая-опыт»; ЯМ: Н1, Н2А+Н2В, Н3+Н4; 6ч).

МИРОНОВСКАЯ ЯРОВАЯ выведенная из Мироновской 808. На воздействие бутирата натрия, супраструктуры клеточных ядер не проявили *Arg-X* протеазо-активности выше фоновой (рис. 1, 2: супраструктуры-«Мироновская Яровая-опыт»: 0ч, 3ч, 6ч). При проращивании семян Мироновской Яровой, в условиях бутирата натрия, в клеточных ядрах зрелых зародышей происходит сохранение *Arg-X* протеазо-процессинга на уровне НГБ в Хр-II (рис. 1, 3: «Мироновская Яровая-опыт»; Хр-II: НГБ; 0ч, 3ч, 6ч) и пролонгирование активности на уровне НГБ

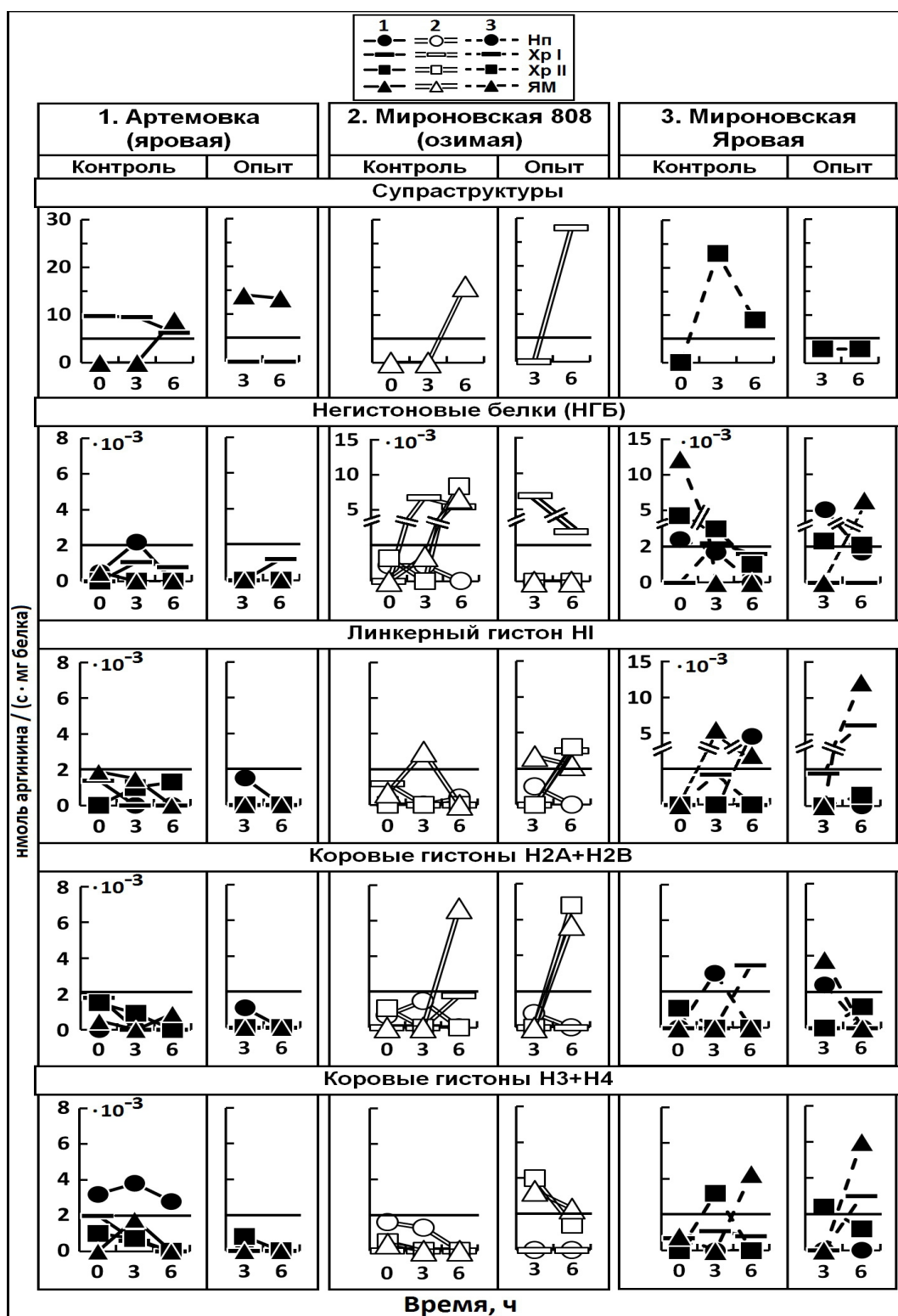


Figure 1. Активность Arg-X протеолиза в нормальных условиях прорастания (Контроль) и в условиях влияния ингибирования деацетилирования белков (Опыт) в супраструктурах и выделенных из них блоков негистоновых и гистоновых белков зародышей пшениц сортов: Артёмовка (яровая) (1), выведенная из неё Мироновская 808 (озимая) (2) и выведенная из последней Мироновская яровая (3). Супраструктуры: Нп – нуклеоплазма (лабильный хроматин), Хр-I – хроматин непрочносвязанный с ЯМ, Хр-II – хроматин прочносвязанный с ЯМ, ЯМ – ядерный матрикс.

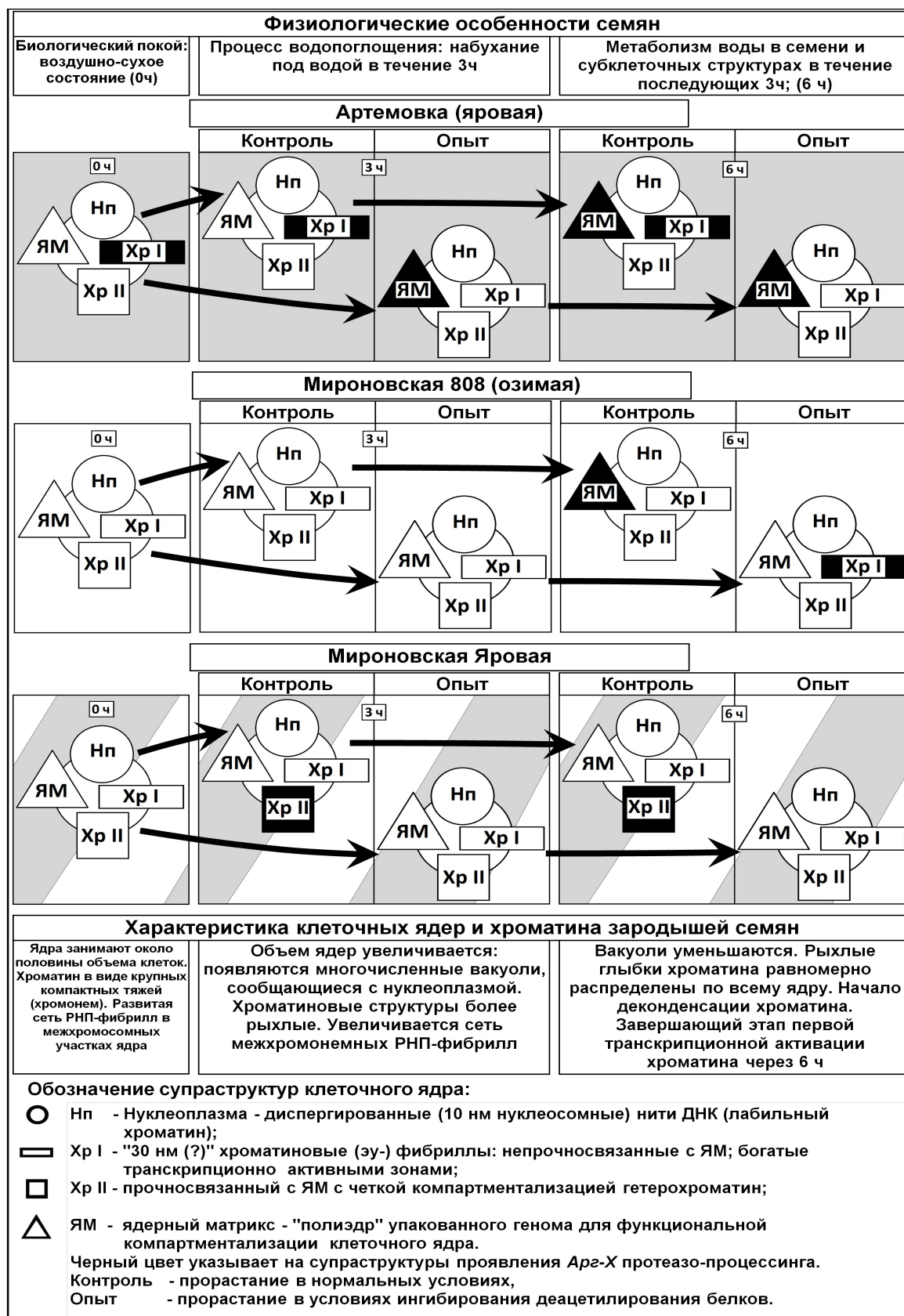


Figure 2. Схема распространения *Arg-X* протеолитической системы на поверхности супраструктур интерфазных клеточных ядер зрелых зародышей пшениц.

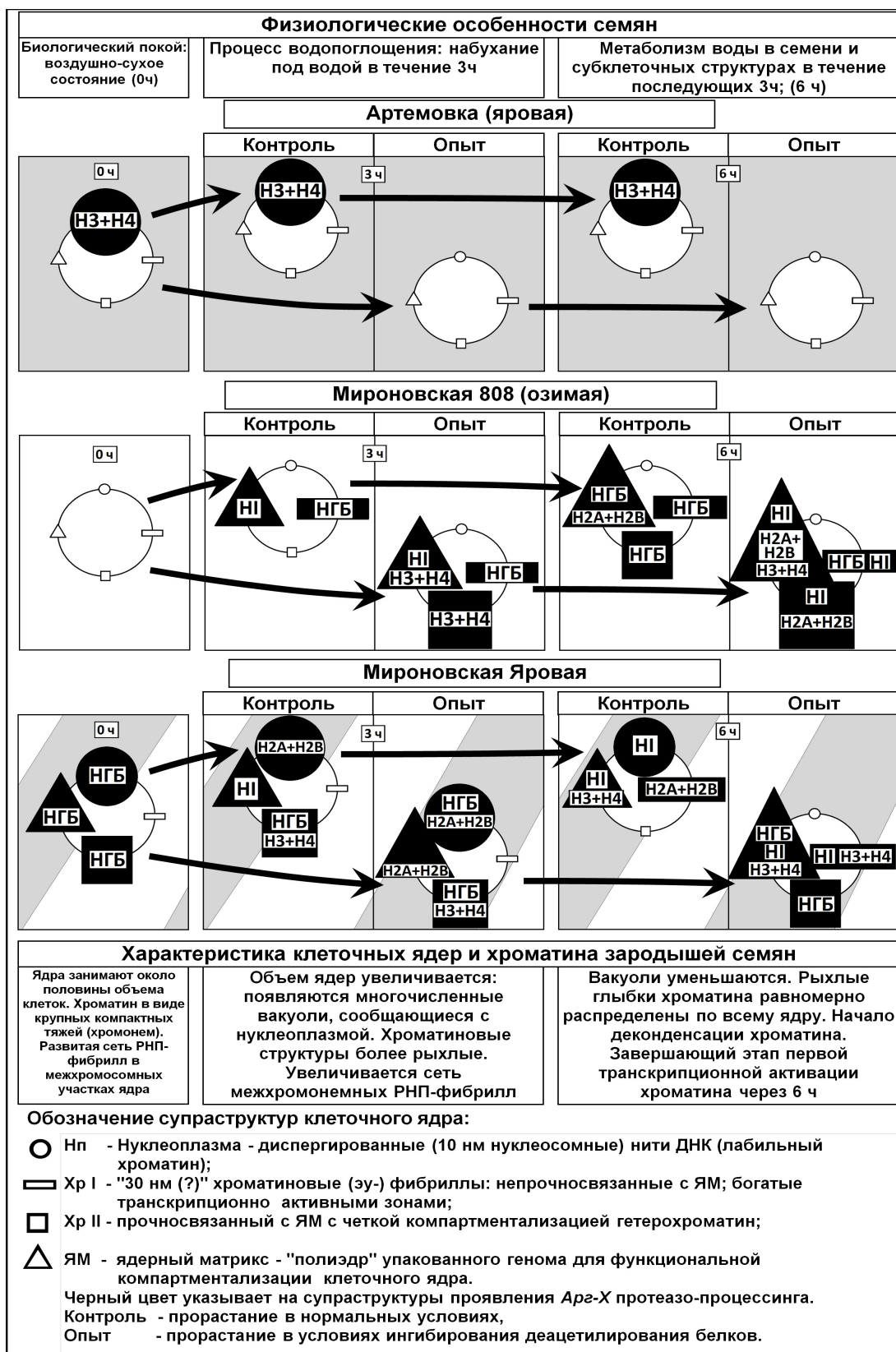


Figure 3. Схема распространения Arg-X протеолитической системы в негистоновых и гистоновых блоках супраструктур интерфазных клеточных ядер зрелых зародышей пшеницы. НГБ – негистоновые белки; Н1 – линкерный гистон; коровые гистоны: H2A+H2B – умеренно лизин богатые, H3+H4 – аргинин богатые.

лабильного хроматина (Зч) и ЯМ (6ч) (рис. 1, 3: «Мироновская Яровая - опыт»; Нп: НГБ, Зч; ЯМ: НГБ, 6ч), кроме того, период водопоглощения (Зч) сопровождается включением в протеазо-процессинг коровых гистонов H2A+H2B лабильного хроматина (Нп), ЯМ и коровых гистонов H3+H4 в Хр-II (рис. 1, 3: «Мироновская Яровая - опыт»; Нп: НГБ, H2A+H2B; Хр-II: НГБ, H3+H4; ЯМ: H2A+H2B; Зч). В период метаболизма воды в семени (6ч) переключение протеазо-процессинга в негистоновых и гистоновых компонентах супраструктур происходит следующим образом: (рис. 1, 3: «Мироновская Яровая-опыт»; Хр-I: HI, H3+H4; Хр-II: НГБ; ЯМ: НГБ, HI, H3+H4; (6ч).

DISCUSSION

В предыдущих работах (Ivanova *et al.*, 2015 a, b, c) дана подробная характеристика физиологических и молекулярно-генетических особенностей зрелых зародышей пшениц, сформировавшихся в условиях экологического стресса, а также представлен анализ экранируемости морфогенетических интерфазных супраструктур хроматиновой матрицы в процессе метаболизма инициации водопоглощения. Анализ проделанной работы позволил предположить, что в условиях многолетней адаптации к холодовому шоку у пшеницы на уровне супраструктур хроматина, главным образом ЯМ (упакованный в ядерный матрикс геном (Razin *et al.*, 2014), происходит тотальная экранируемость поверхностных аргинин-Х сайтов к регуляторному протеазо-процессингу (Ivanova *et al.*, 2015 a).

Весь представленный блок информации о фазах физиологии водопоглощения семенами, о состоянии

гетерополимерных супраструктур хроматиновой матрицы, о лабораторно-долголетнем отборе и динамики выращивания и «перевода» яровой пшеницы в озимую, последнюю вновь в яровую; о состоянии поверхностных супраструктур хроматиновой матрицы и их белков к *Arg-X* протеазо-процессингу, как механизму быстрого реагирования на окружающие условия среды приводит пока к «огрубленному» предположению, что основная роль, во всей выше изложенной динамики молекулярно-генетического морфогенеза, периода остановки клеточного цикла в фазе G₀ / G₁, принадлежит НГБ и HI. Именно в НГБ находятся блоки регуляторных белков и шапероны, участвующие в нуклеосомной организации хроматина (Ellis, 1990) и способствующие взаимодействию с коровыми гистонами (Bondarenko *et al.*, 2015). Что касается HI (линкерный гистон, не входящий в состав нуклеосомного ядра), то это один из основных структурных белков хроматина, известен давно. Считают, что HI участвует в организации хроматиновых структур высшего порядка, в частности 30-нм фибриллы. Наиболее вероятным местом локализации этого белка является область в районе оси симметрии нуклеосомы, которая расположена рядом с участками входа и выхода ДНК с нуклеосомной частицы. Ключевая роль при связывании HI с нуклеосомой принадлежит не точной последовательности аминокислот в его фрагментах, а скорее всего характеру боковых цепей, их размеру, заряду и гидрофобности (Ljubitelev *et al.*, 2016). Доказано, что при потере одного из вариантов линкерного гистона остальные способны его замещать

без заметных физиологических изменений (Ljubitelev et al., 2016). Кроме того, глобулярный домен линкерных гистонов имеет структуру типа «спираль с крылом», включающую в себя мотив «спираль—поворот—спираль». Укладка «спираль с крылом» распространена среди белков, взаимодействующих с ДНК. Почти вся поверхность глобул линкерных гистонов заряжена положительно в отличие от большинства других белков с укладкой «спираль с крылом», обладающих дипольным моментом. При этом негистоновые белки с такой укладкой имеют только один сайт связывания с ДНК, тогда как на глобулах линкерных гистонов таких сайтов не менее двух, хотя их точное положение до настоящего момента не определено. Все предложенные модели положения линкерного гистона на нуклеосоме также предполагают наличие, по меньшей мере, двух контактов с ДНК (Ljubitelev et al., 2016). Ранние данные по соотношению содержания K/R в НГБ и НІ соответственно составляло 2,2; 11,2 (Ivanova, 1977; Ivanova, Ahmetov, 1987). То есть, НГБ имеют значительно больше возможностей для *Apr-X* протеазо-процессинга, чем линкерный гистон. Но преимущество последнего заключается в том, что он обладает дипольным моментом. Основательный анализ структуры и функции линкерных гистонов, приведенный в обзорной статье (Ljubitelev et al., 2016) и сопоставление литературных данных с экспериментальными результатами нашей работы по молекулярно-генетическим основам инициации морфогенеза зрелых зародышей пшениц, сформировавшихся в разных условиях экологической среды; позволили предположить, что траектория

эпигенетической памяти вполне может быть, прежде всего, взаимосвязана с функционированием *Apr-X* протеазо-процессинга на уровне НГБ и НІ. Весь объем вышеприведенной экспериментальной работы был проведен в условиях остановки клеточного цикла в фазе G_0 / G_1 бутиратом натрия, который является побочным продуктом углеводного обмена (Dong et al., 2015; Li et al., 2015) и ингибитором деацетилирования белков. Что касается ацетилирования гистонов, то оно наиболее широко исследовано и охарактеризовано как посттрансляционная модификация (Ivanova et al., 1975, Ivanova, Ahmetov, 1987; Wolffe, Hayes, 1999; Telles, Seto, 2012). Молекулярный механизм такой модификации заключается в добавлении ацетильной группы к аминогруппе терминальных остатков лизина в хвостовой области коровых гистонов, главным образом Н3 и Н4, с помощью класса белков названных ацетилтрансферазами гистонов (HATs). Отрицательно заряженные ацетильные фрагменты, добавленные к гистонам, отталкивают отрицательно заряженную фосфатную основу ДНК. Это отталкивание делает ДНК доступной для различных факторов инициации транскрипции (Majdzadeh et al., 2009). Релаксированная и открытая таким способом хроматиновая матрица становится легко доступной для механизма транскрипции, что облегчает связывание и прохождение РНК полимеразы (Schones et al., 2008; Wang et al., 2009, 2014). Таким образом, ацетилированные гистоны выступают в качестве платформы для связывания белков бромодоменов, которые являются активаторами транскрипции и осуществляют поддержание состояния эухроматина (Shogren-Knaak et al., 2006; Parbin et al., 2013). Кроме

того, ингибиторы гистондеацетилаз нацелены и на негистоновые белки, которые могут прямо или косвенно влиять на судьбу клеток, и весьма вероятно, что эти действия пересекаются с каноническими воздействиями ингибиторов гистондеацетилаз на экспрессию генов (Grant, Dai, 2012; Rosato, Grant, 2005; Bose *et al.*, 2014).

Таким образом, в интерфазных клеточных ядрах: яровой и выведенной из неё озимой пшеницы, как в контрольном варианте эксперимента, так и в условиях ингибирования деацетилирования белков; наблюдается реорганизация экранируемости белковых блоков не только на поверхности супраструктур, но и в их внутренней негистоновой и гистоновой реорганизации в течение физиологических особенностей системы водопоглощения семенем. Что вполне может быть связано с активацией элементов LCR (locus control regions), имеющих отношение к гистоновому коду. В гипотезе гистонного кода протеолиз рассматривается как новый вид необратимых пост трансляционных модификаций гистонов. Однако экспериментального подтверждения эта гипотеза ещё не получила (Purohit *et al.*, 2012). Тем не менее, поиск такой протеазы продолжается. Роль аргинина в организации динамики хроматиновой матрицы давно находится в центре внимания ученых (Smith *et al.*, 1970). Длинные боковые гуанидиновые группы аргинина на поверхности надмолекулярных белковых комплексов выполняют роль восприятия как внутренних, так и внешних сигнальных систем, поступающих из окружающей среды. До сих пор не выясненной, интересной особенностью аргинин-богатого гистона H4, как у растений, так и у животных,

является наличие определенных повторяющихся последовательностей, которые предстоит ещё расшифровать (Smith *et al.*, 1970).

Представляя морфогенез как многоуровневый процесс, из всех межуровневых отношений при индукции прорастания яровых и озимых семян, их пространственно-временных периодов, мы для эксперимента выделили уровень организации интерфазной хроматиновой матрицы клеточного ядра и входящих в её архитектурный состав следующих гетерополимерных-надмолекулярных комплексов: нуклеоплазмального (лабильного), непрочно- и прочносвязанного с ядерным матриксом хроматина и собственно ЯМ. Расположение хромосомных территорий имеет важное значение для процессов репликации, транскрипции, репарации и рекомбинации. По всей вероятности филогенетическая принадлежность вида, клеточный цикл, состояние дифференциации влияют на архитектуру интерфазного ядра. Считают, что имеются морфологические ограничения и эпигенетические воздействия на ядерную архитектуру, эволюционную стабильность механизмов хромосомных территорий и изменения ядерной архитектуры (Schubert, Shaw, 2011). Мы предположили, что молекулярный морфогенез на уровне надмолекулярных структур клеточного ядра может быть связан с ослаблением межнадмолекулярных белковых связей, выраженных чувствительностью к *Arg-X* протеолитическому процессингу. Для того чтобы судить о надмолекулярном морфопроцессе, мы выбрали определенный временной интервал эксперимента.

Возможно, наши экспериментальные данные будут полезны для тех, кто занимается разработкой логико-математических схем теории биологической специфичности, о которых писали Ж-М Лен (1998), Р.Том (2002), в области сложной проблемы динамики молекулярного и супрамолекулярного морфогенеза.

REFERENCES

- Angel A., Song J., Yang H., Questa J.I., Dean C. and Howard M. (2015) Vernalizing cold is registered digitally at FLC. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, **112**(13), 4146-4151. doi: 10.1073/pnas.1503100112.
- Azad G.K. and Tomar R.S. (2014) Proteolytic clipping of histone tails: the emerging role of histone proteases in regulation of various biological processes. *Mol Biol Rep.*, **41**(5), 2717-2730. doi: 10.1007/s11033-014-3181-y.
- Berry S. and Dean C. (2015) Environmental perception and epigenetic memory: mechanistic insight through FLC. *Plant J.*, **83**(1), 133-148. doi: 10.1111/tpj.12869.
- Bondarenko M. T., Maljuchenko N. V., Valieva M. E., Gerasimova N. S., Kulaeva O. I., Georgiev P. G. and Studitskij V. M. (2015) Struktura i funkcii shaperona gistonov FACT. *Molekuljarnaja biologija*, **49**(6), 891-904. (in Russian).
- Bose P., Dai Y. and Grant S. (2014) Histone deacetylase inhibitor (HDACI) mechanisms of action: emerging insights. *Pharmacol Ther.*, **143**(3), 323-336. doi:10.1016/j.pharmthera.2014.04.004.
- Dhaenens M., Glibert P., Meert P., Vossaert L. and Deforce D. (2014) Histone proteolysis: A proposal for categorization into clipping and degradation. *Bioessays*, **37**(1), 70-79. doi: 10.1002/bies.201400118.
- Dong K, Zhen S, Cheng Z, Cao H, Ge P. and Yan Y. (2015) Proteomic Analysis Reveals Key Proteins and Phosphoproteins upon Seed Germination of Wheat (*Triticum aestivum* L.). *Front Plant Sci.*, **6**, 1017. doi: 10.3389/fpls.2015.01017.
- Ellis R. (1990) Molecular chaperones: the plant connection. *Science*, **250**(4983), 954-959.
- Grant S. and Dai Y. (2012) Histone deacetylase inhibitors and rational combination therapies. *Adv Cancer Res.*, **116**, 199-237. doi: 10.1016/B978-0-12-394387-3.00006-9.
- Ivanov R.S., Tereshchenko L.M., Vafina G.H. and Ivanova E.A. (2015) Molecular mechanisms of processing proteome reorganization of interphase chromatin during stress and adaptation to winter in wheat. *Journal of stress physiology & biochemistry*, **11**(2), 5-15. (in Russian).
- Ivanova E.A. (1972) Frakcionirovanie rastitel'nyh gistonov na kolonkah s amberlitom IRC-50. *Materialy III-j nauchnoj konferencii molodyh uchenyh*. Ufa, 54-55. (in Russian).
- Ivanova E.A., Giljazetdinov S.Y. and Ahmetov R.R. (1975) Modifikacija gistonov rastenij i vlijanie fitogormonov na intensivnost' jetogo processa. *Rastitel'nye belki i ih biosintez*. M.: Nauka, 301-305 (in Russian).
- Ivanova E.A. (1977) Modifikacija gistonov u rastenij i ee fiziologicheskoe znachenie: *Dis. Kand. Biol. Nauk*. M.: IFR AN SSSR. 150. (in Russian).
- Ivanova E.A. and Davletova R.G. (1986) Aktivnost' tripsinopodobnyh proteinaz i ih ingibitorov v kletochnyh jadrah prorostkov ozimyh i jarovyh

- pshenic. *Jekologicheskie aspekty gomeostaza v biocenoze*. Ufa. 34-43. (in Russian).
- Ivanova E.A. and Ahmetov R.R. (1987) Modifikacija negistonovyh belkov v prorostkah rastenij. *Fiziologija rastenij*, **34(3)**, 507-512. (in Russian).
- Ivanova E.A. and Vafina G.H. (1992) Sposob poluchenija jadernyh frakcij, obladajushhih proteinaznoj i ingibirujushhej aktivnost'ju. *Avtorskoe svidetel'stvo* № 1733471. (in Russian).
- Ivanova E.A. and Vafina G.H. (1998) Fiziologicheskaja rol' proteoliticheskoy aktivnosti kletocnyh jader v period geterotrofnoj fazy ontogeneza pshenicy. *Fiziologija i biohimija kul'turnyh rastenij*, **30(6)**, 472-475. (in Russian).
- Ivanova E.A. and Vafina G.H. (2010) Sposob ocenki vlijanija inhibitora deacetilirovanija belkov na indukciju rostovogo morfogeneza rastenij. *Patent* № 2404585. (in Russian).
- Ivanova E.A. and Vafina G.H. (2011) Sposob preparativnogo vydelenija osnovnyh belkov iz suprastruktur kletocnyh jader rastenij. *Patent* № 2408602. (in Russian).
- Ivanova E.A., Vafina G.H. and Ivanov R.S. (2014) Analiz lokalizacii proteazochuvstvitel'nyh sajtoev Arg-X v dinamike suprastruktur interfaznogo hromatina pri indukcii rostovogo morfogeneza zrelyh zarodyshej jarovoj i ozimoj pshenicy. *Fiziologija rastenij i genetika*, **46(3)**, 202-211. (in Russian).
- Ivanova E.A., Vafina G.H. and Ivanov R.S. (2015a) Initial morphogenetic features of proteome of suprastructures of interphase chromatin for germination of mature germs in conditions of adapting to winter in wheat. *Journal of stress physiology & biochemistry*, **11(4)**, 29-42. (in Russian).
- Ivanova E.A., Vafina G.H. and Ivanov R.S. (2015b) Supramolekuljarno-biohimicheskij podhod k analizu reorganizacii interfaznogo hromatina pshenicy v uslovijah stressa. *Izvestija ufimskogo nauchnogo centra RAN*, **3**, 36-42. (in Russian).
- Ivanova E.A., Vafina G.H. and Ivanov R.S. (2015c) Fiziologicheskie i molekuljarno-geneticheskie osobennosti zrelyh zarodyshej pshenic sformirovavshihsja v uslovijah jekologicheskogo stressa. *Izvestija ufimskogo nauchnogo centra RAN*, **4(1)**, 60-64. (in Russian).
- Konarev V.G. (2001) *Morfogenez i molekuljarno-biologicheskij analiz rastenij*. SPb.: VIR., 370s. (in Russian).
- Len Zh-M. (1998) *Supramolekuljarnaja himija: Konceptii i perspektivy*: Per. s angl. Novosibirsk: Nauka (In Russian), 334. (in Russian).
- Li M, An F, Li W, Ma M, Feng Y, Zhang X. and Guo H. (2015) DELLA Proteins Interact with FLC to Repress the Flowering Transition. *J Integr Plant Biol.*, **20**. doi: 10.1111/jipb.12451.
- Ljubitelev A.V., Nikitin D.V., Shajtan A.K., Studitskij V.M. and Kirpichnikov M.P. (2016) Struktury i funkcii linkernyh gistonov. *Biohimija*, **81(3)**, 329-338.
- Lutova L.A. (2010) *Genetika razvitija rastenij: dlja biologicheskikh special'nostej universitetov*. 2-e izd. pererab. i dop. SPb.: Izd-vo N-L. 432 s. (in Russian).
- Majdzadeh N., Morrison B.E. and D'Mello S.R. (2009) Class IIA HDACs in the regulation of neurodegeneration. *Front Biosci.* **13**, 1072-1082.

- Panda P., Chaturvedi M.M., Panda A.K., Suar M. and Purohit J.S. (2013) Purification and characterization of a novel histone H2A specific protease (H2Asp) from chicken liver nuclear extract. *Gene*, **512**, 47–54. doi: 10.1016/j.gene.2012.09.098.
- Parbin S., Kar S., Shilpi A., Sengupta D., Deb M., Rath S.K. and Patra S.K. (2013) Histone Deacetylases: A Saga of Perturbed Acetylation Homeostasis in Cancer. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, **62(1)**, 11–33. doi: 10.1369/0022155413506582.
- Purohit J.S., Chaturvedi M.M. and Panda P. (2012) Histone Proteases: The tale of tail clippers. *Int. J. Int sci. Inn. Tech. Sec. B*, **1(1)**, 51–60.
- Razin S.V. (2006) Prostranstvennaja organizacija jeukarioticheskogo genoma i rabota jepigeneticheskikh mehanizmov. *Genetika*, **42(12)**, 1605–1614. (in Russian)
- Razin S.V., Borunova V.V., Jarovaja O.V. and Vaseckij E.S. (2014) Jadernyj matriks i strukturno-funkcional'naja kompartmentalizacija jadra jeukarioticheskoy kletki. *Biohimija*, **79(7)**, 770–781. (in Russian)
- Rosato R.R. and Grant S. (2005) Histone deacetylase inhibitors: insights into mechanisms of lethality. *Expert Opin Ther Targets*, **9(4)**, 809–824.
- Schones D.E., Cui K., Cuddapah S., Roh T.Y., Barski A., Wang Z., Wei G. and Zhao K. (2008) Dynamic regulation of nucleosome positioning in the human genome. *Cell*, **132**, 887–898. doi: 10.1016/j.cell.2008.02.022.
- Schubert I. and Shaw P. (2011) Organization and dynamics of plant interphase chromosomes. *Trends in Plant Science*, **16(5)**, 273–281.
- Shogren-Knaak M., Ishii H., Sun J.M., Pazin M.J., Davie J.R. and Peterson C.L. (2006) Histone H4-K16 acetylation controls chromatin structure and protein interactions. *Science*, **311**, 844–847.
- Smith E.L., De Lange R.J. and Bonner J. (1970) Chemistry and biology of histones. *Physiol. Revs.*, **50(2)**, 159–170.
- Telles E. and Seto E. (2012) Modulation of Cell Cycle Regulators by HDACs. *Front Biosci (Schol Ed)*, **4**, 831–839.
- Tom R. (2002) *Strukturnaja ustojchivost' i morfogenez*. M.: Logos (In Russian), p. 9, 280.
- Turk B., Turk D. and Turk V. (2012) Protease signalling: the cutting edge. *The EMBO Journal*, **31**, 1630–1643. doi: 10.1038/emboj.2012.42.
- Vossaert L., Meert P., Scheerlinck E., Glibert P., Van Roy N., Heindryckx B., De Sutter P., Dhaenens M. and Deforce D. (2014) Identification of histone H3 clipping activity in human embryonic stem cells. *Stem Cell Res.*, **13(1)**, 123–134. doi: 10.1016/j.scr.2014.05.002.
- Wang Z., Zang C., Cui K., Schones D.E., Barski A., Peng W. and Zhao K. (2009) Genome-wide mapping of HATs and HDACs reveals distinct functions in active and inactive genes. *Cell*, **138(5)**, 1019–1031. doi:10.1016/j.cell.2009.06.049.
- Wang Z., Cao H., Chen F. and Liu Y. (2014) The roles of histone acetylation in seed performance and plant development. *Plant Physiol Biochem.*, **84**, 125–33. doi: 10.1016/j.plaphy.2014.09.010.
- Wolffe A.P. and Hayes J.J. (1999) Chromatin disruption and modification. *Nucleic Acids Res.*, **27(3)**, 711–720.