



БИОМИКА/BIOMICS

<http://biomics.ru>



ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ТРАНСГЕНЕРАЦИОННЫЕ ЭФФЕКТЫ ИЗБЫТКА ДОНОРОВ МЕТИЛЬНЫХ ГРУПП В ЛАБОРАТОРНЫХ ЛИНИЯХ КОМНАТНОЙ МУХИ

Никоноров Ю.М., Ахметкиреева Т.Т., Беньковская Г.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, Уфа, Россия

Резюме

Исследования эпигенетических механизмов трансгенерационных эффектов, проявляющихся при изменении диеты, удобно вести на модельных объектах, таких как комнатная муха с ее быстрым и синхронным развитием и сравнительно короткой продолжительностью жизни. Избыток в пище метионина, его производного – S-аденозил-метионина и участвующей в регенерации метионина фолиевой кислоты может вызвать целый ряд эффектов, в том числе и обусловленных усилением процессов метилирования различных макромолекул. Установленные в ходе наших экспериментов факты замедления развития на преимагинальной стадии, повышения плодовитости имаго и их продолжительности жизни позволяют предполагать возможность использования части избытка источников метильных групп в цикле метилирования фарнезоевой кислоты в процессе синтеза ювенильного гормона. Работа поддержана грантом РФФИ (№ 15-04-04801-а).

Ключевые слова: комнатная муха, метионин, фолиевая кислота, S-аденозил-метионин, адеметионин, ювенильный гормон, метилирование.

Введение

Качественные и количественные характеристики пищи оказывают определяющее влияние на приспособленность отдельных организмов, конкретных популяций и даже эволюционную судьбу соответствующих видов. Избыточное содержание в пище некоторых ее компонентов, так же как их недостаток, может оказать неблагоприятное воздействие и на сам организм, и на его потомство. В обоих случаях конечный результат является следствием регуляции генной активности, обусловленной присутствием или отсутствием определенных питательных веществ. К сожалению, исследования по влиянию избыточного содержания отдельных аминокислот, в частности метионина, в пище на жизнеспособность и плодовитость у насекомых, а также молекулярные механизмы регуляции по поддержанию его баланса в клетке, проведены на ограниченном числе объектов и носят противоречивый характер (Dadd, 1973; Lee et al., 2014; Obata, Miura, 2015). Его особая роль связана с тем, что метионин является первой аминокислотой для всех белков, и в то же время он способен отдавать метильную группу молекулам низко- и высокомолекулярных соединений. Если эффекты,

вызванные недостатком в пище метионина и фолиевой кислоты, участвующей в его регенерации, изучены достаточно подробно, то результаты экспериментов с добавлением в пищу их избыточных количеств публикуются редко (Волкова и др., 2013; Zajitschek et al., 2013).

Уровень в организме SAM (S-аденозил-метионина), одного из метаболитов метионинового цикла, зависит от характеристик как метионинового, так и фолатного циклов (Птицина, 2010). Метаболическое «напряжение», вследствие поступления с пищей избытка доноров метильных групп, может реализоваться в направлении синтеза дополнительных количеств ювенильного гормона (ЮГ), одной из стадий синтеза которых является реакция трансметилирования фарнезоевой кислоты (Defelipe et al., 2011). С другой стороны, избыток адеметионина может стимулировать повышенную активность гистоновых и ДНК метилтрансфераз, регулирующих генную активность и эпигенетическое наследование (Caudill et al., 2001).

Одним из способов передачи эпигенетической информации, проявляющейся в форме трансгенерационных эффектов, является метилирование ДНК. Для комнатной мухи *Musca*

domestica L., относящейся к тому же отряду *Diptera*, что и *D. melanogaster*, процессы метилирования, возможно, имеют большее значение, чем для плодовой мушки, в связи с использованием в природе пищевых субстратов, обогащенных незаменимыми аминокислотами и витаминами. Наши эксперименты преследовали цель выявить эффекты от присутствия в пище дополнительных источников метильных групп на прохождение отдельных стадий онтогенеза, продолжительность жизни и плодовитость имаго, также и возможное влияние на онтогенез потомства в лабораторных линиях комнатной мухи, различающихся по продолжительности жизни и срокам массового размножения

Материалы и методы

В качестве объекта исследований использовались личинки в возрасте 7 суток (III возраст) из лабораторных линий *Sh gen* с сокращенной продолжительностью жизни и *L gen* с увеличенной продолжительностью жизни имаго (Никоноров, Беньковская, 2013). В качестве дополнительных источников метильных групп в пищу мы использовали метионин (М), S-аденозилметионин (адеметионин, SAM) в составе фармакологического препарата Гептрал[®], и фолиевую кислоту (Ф) как кофактор трансформации метионина, в концентрациях, соответствующих физиологическим дозам для животных (12 мкг/мл молока для М и SAM, 1,2 мкг/мл для Ф) и в 10-кратных дозах (соответственно, 120 мкг/мл и 12 мкг/мл). Молочную смесь с добавками (1 мл) наносили на ватные диски диаметром 6 см в чашках Петри, затем рассаживали личинок комнатной мухи в 3х-кратной повторности по 15 особей в каждом варианте. В контрольном варианте использована молочная смесь без добавок.

Наблюдения проводились в течение всего онтогенеза и всего периода имагинальной жизни.

Обработку статистических данных проводили с использованием программ Excell 2003 и SPSS Statistics Ver. 17. Достоверность различия средних значений оценивали с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Природа использованных нами в эксперименте соединений позволяет предполагать, что основная роль в утилизации их избытка ложится на действующие элементы метионинового и фолатного циклов.

В наших экспериментах используемое количество добавляемых в пищу соединений не повлияло негативно на выживаемость личинок. До стадии окукливания дожило 100% личинок во всех вариантах. Две очень важные стадии онтогенеза, личиночно-куколичная и куколично-имагинальная трансформации, проходящие при резком изменении баланса ЮГ и экдизона, включают в себя периоды почти полной перестройки соматических тканей и органов и завершаются полной заменой на, соответственно, куколичные и имагинальные структуры. Реакции на избыток М, Ф и SAM при прохождении этих стадий у наших линий отличались. Во всех вариантах с донорами метильных групп количество образовавшихся пупариев в линии *Sh gen* уже через 3 суток превышало значения для контроля не менее чем двукратно, а при высоких дозах в 4-8 раз (табл. 1). В линии *L gen* в те же сроки было заметно отставание в варианте с 10-кратной дозой SAM, а повышение скорости трансформации отмечено только для вариантов с М и Ф. Однако к 7 суткам от начала эксперимента именно для этой линии количество образовавшихся пупариев превышало контрольные значения в 1.5-2 раза. В обеих линиях к 7 суткам от начала эксперимента было количество пупариев существенно выше, чем в контроле – на 5-28% в линии *Sh gen* и на 43-100% в линии *L gen*.

Таблица 1.

Влияние дополнительных источников метильных групп на скорость личиночно-куколичной трансформации в линиях комнатной мухи (отношение количества образовавшихся пупариев в опытных группах к контролю, %)

Соединение, мкг/мл	<i>Sh gen</i>		<i>L gen</i>	
	3 суток	7 суток	3 суток	7 суток
Метионин, 12	203.03 ± 49.31*	127.29 ± 12.03*	209.37 ± 47.76*	142.92 ± 39.93*
Метионин, 120	403.03 ± 66.17*	118.28 ± 7.69*	103.13 ± 63.64	171.67 ± 14.25*
Фолиевая к-та, 1.2	403.02 ± 24.81*	122.78 ± 6.67*	209.4 ± 46.27*	157.51 ± 50.41*
Фолиевая к-та, 12	809.09 ± 12.36*	104.64 ± 4.30	209.3 ± 26.87*	200.43 ± 31.05*
М + Ф, 12 + 0.12	203.00 ± 47.76*	122.78 ± 5.22*	103.12 ± 66.67	185.84 ± 7.62*
М + Ф, 120 + 1.2	303.02 ± 58.00*	118.3 ± 4.49*	312.5 ± 2.11*	157.5 ± 18.26*
SAM, 12	606.06 ± 5.8*	104.64 ± 3.9	103.1 ± 57.58	142.91 ± 27.12*
SAM, 120	506.06 ± 60.48*	113.64 ± 3.72*	0 ± 0*	157.51 ± 6.51*

Примечание: * - достоверно отличие от контроля, p ≤ 0.05

Таблица 2.

Влияние дополнительных (экзогенных) источников метильных групп в пище на продолжительность куколочной стадии развития в линиях комнатной мухи (сутки, среднее значение с ошибкой)

Линии	Контроль	М	10 М	Ф	10 Ф	М+Ф	10 М+Ф	SAM	10 SAM
<i>Sh gen</i>	5.78 ±0.40	6.9* ±0.39	6.25 ±0.35	6.5 ±0.36	6.11 ±0.35	7.0* ±0.29	6.12 ±0.27	6.20 ±0.44	6.33 ±0.33
<i>L gen</i>	8.33 ±0.51	9.0 ±0.53	9.5* ±0.43	8.33 ±0.51	8.75 ±0.57	8.25 ±0.56	9.0 ±0.33	8.5 ±0.24	7.5 ±0.43

* - достоверно отличие от контроля, $p \leq 0.05$.

Общей продолжительности преимагинальной стадии в некоторых вариантах была свойственна тенденция к увеличению, причем наиболее достоверные изменения показаны для продолжительности стадии пупария (табл. 2). Метионин замедлял развитие на этой стадии в обеих линиях. Для особей из линии *Sh gen* наибольший эффект проявился в варианте М+Ф, а для линии *L gen* максимальные отличия ($p \leq 0.05$) от контроля - более чем на 1 сутки - были получены в варианте с 10-кратной дозой метионина.

Изменение массы пупариев в опытных вариантах имело более выраженный характер в линии *Sh gen*. В единственном варианте М+Ф средняя масса 1 пупария была достоверно ниже (на 18.7%, $p \leq 0.05$), чем в контроле, тогда как во всех остальных вариантах снижения не отмечено. Более того, М, Ф и обе дозировки SAM вызвали достоверное ($p \leq 0.01$) повышение массы пупариев на 29-47% по сравнению с контролем. В сочетании с эффектами некоторого замедления развития эти результаты, как мы полагаем, свидетельствуют о смещении баланса между ЮГ и экдизоном в пользу первого, чему может

способствовать вовлечение дополнительных источников метильных групп в процесс трансметилирования фарнезоевой кислоты (Defelipe et al., 2011).

Остановка развития в стадии пупария, как показал анализ, может происходить на нескольких этапах: это период лизиса личиночных тканей (до 1 суток), этап формирования куколки (2-3 суток) и этап завершения формирования имагинальных структур (4-6 суток). Кроме того, воздействия, затрагивающие нейроэндокринную систему у Diptera, могут приводить к целому ряду морфогенетических нарушений, и в результате – к гибели имаго в момент выхода из пупария. Аналогичные эффекты для других представителей отряда наблюдались при действии экзогенного ЮГ или его синтетических аналогов (Singh, Kumar, 2015). В наших экспериментах мы наблюдали заметное смещение момента наибольшей смертности под влиянием всех соединений, однако направленность этих сдвигов в линиях отличалась (рис. 1).

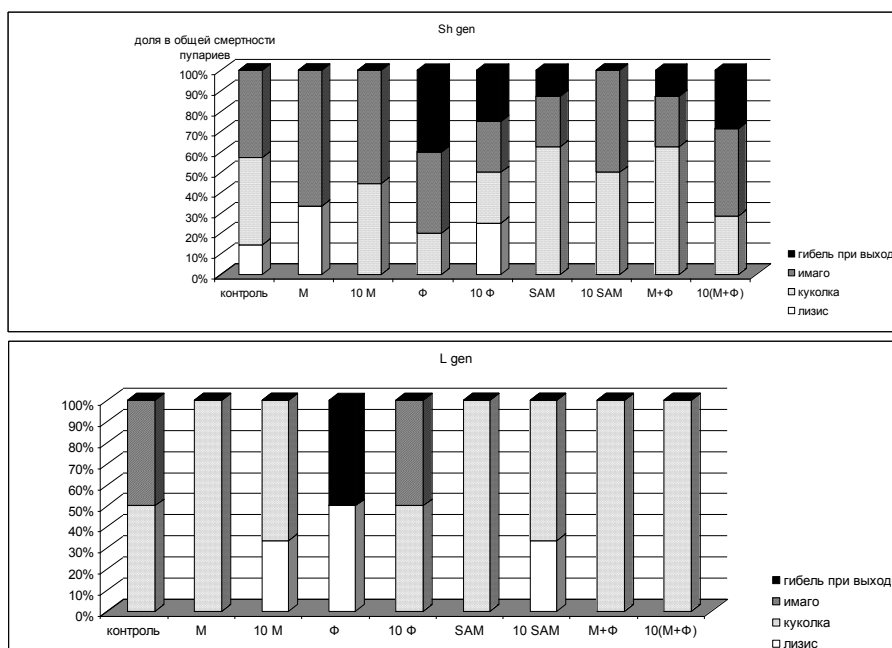


Рисунок 1. Влияние экзогенных источников метильных групп в пище личинок комнатной мухи на структуру смертности в стадии пупария. По оси ординат показана доля смертности на каждом этапе развития пупария относительно общего числа неразвившихся пупариев

Таблица 3.
Влияние доноров метильных групп на успех кукольно-имагинальной трансформации в линиях комнатной мухи

Соединение, мкг/мл	Количество вышедших имаго, % от числа пупариев	
	<i>Sh gen</i>	<i>L gen</i>
контроль	73.3 ± 20.82	55.57 ± 9.64
Метионин, 12	89.27 ± 11.12	72.23 ± 25.46
Метионин, 120	68.9 ± 10.17	78.33 ± 20.21
Фолиевая к-та, 1.2	81.86 ± 7.04	81.65 ± 2.33*
Фолиевая к-та, 12	67.5 ± 20.46	86.67 ± 11.55*
М + Ф, 12 + 0.12	73.3 ± 15.27	76.67 ± 2.89*
М + Ф, 120 + 1.2	70.0 ± 17.32	88.9 ± 19.23*
SAM, 12	60.77 ± 5.59	91.67 ± 14.43*
SAM, 120	73.3 ± 12.83	61.13 ± 9.64

* - достоверно отличие от контроля, $p \leq 0.05$.

Тем не менее, тенденцию к снижению числа вышедших имаго мы отметили только в нескольких вариантах для линии *Sh gen*, тогда как для линии *L gen* необходимо отметить проявление положительного эффекта на успешность прохождения последующей стадии – кукольно-имагинальной трансформации (Табл. 3).

Неоднозначные и противоречивые данные были получены при анализе плодовитости и продолжительности жизни имаго в экспериментальных линиях. Влияние исследуемых соединений ощущается и на этой стадии, хотя значительная часть их избытка, полученного личинками с пищей, уже должна была быть утилизирована в процессе метаболизма в предшествующий период жизни (Табл. 4 и 5).

Таблица 4.
Влияние доноров метильных групп на плодовитость имаго в линиях комнатной мухи

Соединение, мкг/мл	Репродуктивный период, сутки		Плодовитость, яиц/самку/сутки	
	<i>Sh gen</i>	<i>L gen</i>	<i>Sh gen</i>	<i>L gen</i>
контроль	14	14	15.29 ± 3.5	25.0 ± 5.2
Метионин, 12	17	18	33.14 ± 3.1**	48.75 ± 4.6**
Метионин, 120	16	–	12.86 ± 2.2	0*
Фолиевая к-та, 1.2	22	12	19.64 ± 4.1	5.4 ± 0.44*
Фолиевая к-та, 12	28	18	21.0 ± 3.1**	8.57 ± 1.7*
М + Ф, 12 + 0.12	20	–	18.0 ± 2.3	0*
М + Ф, 120 + 1.2	7	18	6.0 ± 1.1*	75.83 ± 4.9**
SAM, 12	20	18	11.67 ± 2.5	12.5 ± 3.7*
SAM, 120	20	18	19.0 ± 5.2	41.67 ± 5.4**

*-достоверно снижение относительно контроля ($p \leq 0.01$.)

** -достоверно повышение относительно контроля ($p \leq 0.05$.)

Практически только в одном из вариантов (М, 12 мкг/мл) была получена идентичная реакция у мух из линий *Sh gen* и *L gen*, на стадии личинки получавших с пищей его избыток. В обоих случаях налицо увеличение репродуктивного периода и повышение плодовитости при сохранении нормальной продолжительности жизни. В остальных вариантах проявилась различная реакция у мух из этих линий. Наиболее показательным в этом отношении является вариант с одновременным присутствием в пище избытка М и Ф в 10-кратной дозе. Если мухи из линии *Sh gen* имели в этом варианте самый короткий репродуктивный период, низкий показатель продуктивности и резкое сокращение продолжительности жизни, то линия *L gen* продемонстрировала увеличение периода репродукции, наивысший уровень плодовитости и нормальную продолжительность жизни.

Таблица 5.
Влияние доноров метильных групп на продолжительность жизни имаго в линиях комнатной мухи

Соединение, мкг/мл	продолжительность жизни имаго, сут	
	<i>Sh gen</i>	<i>L gen</i>
контроль	17.00 ± 1.00	29.67 ± 1.53
Метионин, 12	19.00 ± 1.00	30.00 ± 1.58
Метионин, 120	22.00 ± 1.00*	10.5 ± 1.29*
Фолиевая к-та, 1.2	28.00 ± 1.00*	19.67 ± 1.53*
Фолиевая к-та, 12	33.5 ± 1.29*	48.00 ± 1.00*
М + Ф, 12 + 0.12	26.00 ± 1.00*	8.00 ± 1.41*
М + Ф, 120 + 1.2	13.00 ± 1.00*	32.00 ± 1.00
SAM, 12	25.00 ± 1.00*	31.33 ± 1.53
SAM, 120	26.00 ± 1.00*	32.00 ± 1.00

* -достоверно отличие от контроля ($p \leq 0.05$.)

В целом, как устойчивость репродуктивной системы, так и общая жизнеспособность имаго из линии *L gen* оказались более чувствительными к качеству пищи, полученной на более ранней стадии онтогенеза. Для линии *Sh gen* использованные в эксперименте дополнительные компоненты в пище обеспечили в данном поколении, в основном, положительный эффект увеличения репродуктивного периода, плодовитости и продолжительности жизни.

Эффект от использованных соединений оказался на более поздних стадиях онтогенеза даже более выраженным, чем непосредственно сразу после обработки.

А вот судьба поколения F1 в тех вариантах, где были отложены яйца, подтверждает наличие отсроченного эффекта от добавления в пищу дополнительных количеств доноров метильных групп (табл.6).

Таблица 6.

Проявление эффектов избытка доноров метильных групп в онтогенезе потомства комнатной мухи

Соединение, мкг/мл	% вышедших имаго F1		Продолжительность жизни имаго F1, сутки	
	<i>Sh gen</i>	<i>L gen</i>	<i>Sh gen</i>	<i>L gen</i>
контроль	56.3 ± 10.43	48.8 ± 12.43	13	28
Метионин, 12	50.0 ± 4.6	71.4 ± 7.7	11	6*
Метионин, 120	63.9 ± 3.3	-	15	-
Фолиевая к-та, 1.2	95.1 ± 5.1*	-	24*	-
Фолиевая к-та, 12	0	0	-	-
М + Ф, 12 + 0.12	70.63 ± 6.3	-	23*	-
М + Ф, 120 + 1.2	91.3 ± 4.9*	94.0 ± 5.5*	18*	21
SAM, 12	70.9 ± 6.5	33.3 ± 6.5	19*	2*
SAM, 120	66.2 ± 7.8	57.33 ± 10.1	24*	14*

* - достоверно отличие от контроля

** - достоверно отличие от контроля (больше)

В варианте с высокой дозой Ф (12 мг/мл) в поколении F1 доживших до стадии имаго не было в обеих линиях, хотя в родительском поколении фолиевая кислота в данной концентрации способствовала повышению продолжительности жизни у имаго из линий *L gen* и *Sh gen*. Во всех вариантах с добавками в поколении F1 линии *L gen* наблюдалось резкое снижение продолжительности жизни имаго. У имаго линии *Sh gen*, напротив, добавки (за исключением М) увеличили продолжительность жизни следующего поколения. Во многом противоположные результаты для линий *Sh gen* и *L gen* могут быть вызваны генетически определенными особенностями механизма регуляции баланса между ЮГ и эрдистероидами. В пользу этого предположения указывают установленные в ходе наших экспериментов факты влияния на продолжительность развития на преимагинальной стадии и плодовитость имаго, поскольку наряду с основной функцией по регуляции онтогенетического развития, ЮГ и 20-Э играют у имаго насекомых гонадотропную роль. Для насекомых с полным превращением характерным является наличие многократных линек на стадии личинки и метаморфоза, сопровождающегося превращением личинки в куколку (пупарий), а затем и куколки в имаго. Регуляция процессов линьки и трансформации осуществляется, главным образом, под контролем гормона экдизона (20-ГЭ), биологическое действие

которого в значительной мере зависит от баланса с ювенильными гормонами (Раушенбах, 1990). Экдизон, стероидный гормон, в форме α-экдизона и/или 20-гидроксиэкдизона (β-экдизона), стимулирует у насекомых линьку и метаморфоз. Ювенильный гормон определяет характер протекания линьки, инициированный у личинок насекомого экдизоном, и препятствует метаморфозу. При высоком титре ЮГ возможна только личиночная линька, а вот при резком его падении происходит метаморфоз, и при полном его отсутствии – имагинальная линька. Характерный эффект нарушения баланса между ЮГ и 20-Э в пользу первого проявляется на стадии личинки в виде увеличения временных интервалов между линьками, увеличения веса и размеров личинок, и появления дополнительных линек у насекомых с недетерминированным их числом (Грунтенко, 2008).

Упрощенно схема их взаимодействия выглядит следующим образом: 1) ЮГ стимулирует синтез желточных белков (ЖБ) и эрдистероидов в яичниках; 2) эрдистероиды, продуцируемые в основном фолликулярными клетками яичника, стимулируют синтез ЖБ в жировом теле; 3) оба гормона регулируют поглощение ЖБ развивающимися ооцитами (Simonet et al., 2004). Часть полученных с пищей SAM и М в организме личинок может быстро включиться в путь биосинтеза фарнезоевой кислоты и ювенильного гормона, а Ф стимулировать в какой-то мере этот процесс, что

вызовет нарушение гормонального баланса и проявится в виде эффектов, зафиксированных и в нашем эксперименте.

Аномальная активность метионинового цикла, вследствие поступления избыточных количеств М, Ф и SAM с пищей, может иметь своим следствием и повышенную активность гистоновых и ДНК-метилтрансфераз, предопределяя возможность различных трансгенерационных эффектов в последующих поколениях. У насекомых существует несколько таксономических групп (в том числе и отряд *Diptera*), у которых системы метилирования ДНК сильно редуцированы, и их проявление ограничивается эмбриональной стадией или же связано с регуляцией активности отдельных фракций генома (Glactad et al., 2011). Мы провели определение уровня метилирования ДНК соматических клеток комнатной мухи в кодирующих областях некоторых генов методом количественной ПЦР. Нам удалось установить, что присутствие в пище избытка доноров метильных групп практически не отражается на уровне метилирования рДНК в соматических тканях имаго мух в родительском и последующем поколениях. По всей видимости, это определяется отсутствием в геноме комнатной мухи (по аналогии с дрозофилой) генов DNMT1 и 3, отвечающих за «поддерживающее» и *de novo* метилирование ДНК в CG-мотивах (Никоноров и др., 2016).

Заключение

Итак, мы предполагаем, что некоторая часть избыточных количеств доноров метильных групп в пище, предоставленной личинкам комнатной мухи, по всей вероятности, была использована в цикле синтеза ювенильного гормона. Это повлекло за собой нарушение гормонального баланса, что сказалось на нормальном прохождении последующих стадий онтогенеза в родительском поколении и проявлении отсроченных эффектов (в основном, отрицательно сказывающихся на плодовитости и продолжительности жизни) в следующем поколении. Результаты экспериментов с донорами метильных групп позволяют нам предположить, что в основе всех фенотипических различий между линиями лежит разница в балансе гормонов – ЮГ и 20E. Полученные ранее данные показали, что для долгоживущих особей характерна низкая представленность копий мРНК гена рецептора 20E – *EcR*, чему может соответствовать низкий уровень титра эндогенного 20E (Никоноров и др., 2015). Наши результаты укладываются в следующую схему: баланс ЮГ-20E в линии *Sh gen* поддерживается, и его смещение за счет повышенного уровня биосинтеза ЮГ при вовлечении в цикл экзогенного метионина либо других источников метильных групп становится заметным только в

случае использования 10-кратных доз метионина, кофактора биосинтеза – фолиевой кислоты и их смеси, а также адеметионина. Именно эти дозы вызывали в наших экспериментах все негативные эффекты, характерные для избытка ЮГ (Груntenко, 2008) – снижение жизнеспособности в онтогенезе, сокращение репродуктивного периода, снижение плодовитости и продолжительности жизни имаго. Трансгенерационные эффекты, характерные для избытка ЮГ, в этой линии проявлялись как снижение жизнеспособности потомства только при применении 10-кратной дозы фолиевой кислоты; метионин дал снижение продолжительности жизни имаго в первом поколении потомства.

В линии *L gen*, судя по многим признакам, в т.ч. высокой доле стерильных самцов, неоплодотворенных яиц в кладках смещение гормонального баланса – постоянное явление. Нам представляется, что существует какой-то генетически обусловленный дефект (либо эпигенетический супрессор), приводящий к дефициту 20E и, соответственно, к снижению уровня экспрессии гена *EcR*. Титр ЮГ у особей этой линии может быть таким же, как у *Sh gen*, но сниженный титр 20E создает дисбаланс гормонов, и этот дисбаланс усиливается даже под действием относительно невысоких доз экзогенных источников метионина.

Благодарности.

Работа поддержана грантом РФФИ № 15-04-04801-а и выполнена с использованием материалов ЦКП «Коллекция лабораторных насекомых» ИБГ УНЦ РАН.

Литература

1. Волкова Н.Е., Филиппоненко Н.С., Красовская В.В. и др. Влияние фолиевой кислоты и метионина на приспособленность *Drosophila melanogaster* // Вестник Харьковского нац. Ун-та им. В.Н. Каразина. Сер. Биология. 2013. Т.17. № 1056. С. 69-83.
2. Груntenко Н.Е. Стресс и размножение насекомых: гормональный контроль // Евразийский энтомологический журнал. 2008. Т.7. Приложение 1. С.3-46.
3. Никоноров Ю.М., Беньковская Г.В. Механизмы поддержания полиморфизма по продолжительности жизни в лабораторных линиях комнатной мухи // Успехи геронтологии. 2013. Т. 26. С. 594–600.
4. Птицина С.Н. Уникальная роль адеметионина в метаболизме клетки и его фармакологический потенциал // Фарматека. М.: Бионика Медиа, 2010. №20. С.26-34.
<http://www.pharmateca.ru/ru/archive/article/8007>.

5. Раушенбах И.Ю. Нейроэндокринная регуляция развития насекомых в условиях стресса. Новосибирск: Наука. 1990. 159 с.
6. Caudill M., Wang J., Melnyk S. et al. Intracellular S-adenosylhomocysteine concentrations predict global DNA hypomethylation in tissues of methyl-deficient cystathionine β -synthase heterozygous mice // *J. Nutr.* 2001. V. 131. P.2811-2818.
7. Dadd R.H. Insect nutrition: current development and metabolic implications // *Annu. Rev. Entomol.* 1973. V.18. P. 381-420.
8. Defelipe L.A., Dolgih E., Roitberg A.E., Nouzova M., Mayoral J.G., Noriega F.G. and Turjanski A.G. Juvenile Hormone Synthesis: “esterify then epoxidize” or “epoxidize then esterify”? Insights from the Structural Characterization of Juvenile Hormone Acid Methyltransferase // *Insect Biochem Mol Biol.* 2011. V.41. P. 228–235.
9. Glastad K.M., Hunt B.G., Yi S.V. and Goodisman M.A.D. DNA methylation in insects: on the brink of the *epigenomic era* // *Insect Mol. Biol.* 2011. Vol. 13. P. 117–123.
10. Lee B.C., Kaya A., Ma S. et al. Methionine restriction extends lifespan of *Drosophila melanogaster* under conditions of low amino acid status // *Nat. Commun.* 2014. V.5. P. 3592-3614. doi:10.1038/ncomms 4592.
11. Obata F., Miura M. Enhancing S-adenosyl-methionine catabolism extends *Drosophila* lifespan // *Nat. Commun.* 2015. V.6. P. 8332-8341. doi:10.1038/ncomms 9332.
12. Simonet G., Poels J., Clayes I., Van LoyT., Franssens V., De Loof A., Vanden Broeck J., Neuroendocrinological and molecular aspects of Insect reproduction // *J. Neuroendocrinol.* 2004. V. 16. P. 649-659.
13. Zajitschek F., Zajitschek S.R.K., Friberg U., Maklakov A.A. Interactive effects of sex, social environment, dietary restriction, and methionine on survival and reproduction in fruit flies // *Age.* 2013. V. 35. P.1193-1204. doi: 10.1007/s11357-012-9445-3.

DEVELOPMENTAL TRANSGENERATIONAL EFFECTS OF METHYL GROUP DONORS REDUNDANCY IN THE LABORATORY STRAINS OF HOUSE FLY

Nikonorov Y.M., Akhmetkireeva T.T., Benkovskaya G.V.

Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Centre of RAS, Ufa, e-mail: nikonorov@anrb.ru

Resume

Investigations of epigenetic mechanisms of transgenerational effects manifesting under the diet change are conveniently realizing with model objects such as the house fly having fast end synchronous development end rather short life span. Nutritional redundancy of methionine, its derivate S-adenosylmethionine end taking part in methionine regeneration folic acid are able to cause the set of effects including ones determined by intensification of different macromolecules methylation processes. Adjusted during our experiment facts of development retardation at the preimaginal page, rising of adult fecundity end life span allowing us to suggest the opportunity of employment of methyl groups redundancy share for methylation of farnesoic acid in juvenile hormone biosynthesis. Investigations funded by RFBR 15-04-04801-a.

Key words: house fly, methionine, folic acid, S-adenosylmethionine, juvenile hormone, methylation