

## EPIGENETICKÉ MODIFIKÁCIE V RASTLINÁCH – VÝZNAM VO FOSFOLIPIDOVEJ SIGNALIZÁCIÍ A SEKUNDÁRNYM METABOLIZME

EMA BALAŽOVÁ, ANDREA BALAŽOVÁ  
a MAREK OBLOŽINSKÝ

*Katedra bunkovej a molekulárnej biológie liečiv, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Kalinčiaková 8, 832 32 Bratislava, Slovensko  
oblozinsky@fpharm.uniba.sk*

Došlo 27.9.21, prepracované 8.2.22, prijaté 8.3.22.

Kľúčové slová: epigenetika, fosfolipidová signalizácia, sekundárny metabolizmus, environmentálny stres

● <https://doi.org/10.54779/chl20220416>

### Obsah

1. Úvod
2. Epigenetické modifikácie
  - 2.1. Metylácia DNA
  - 2.2. Modifikácie histónov
3. Fosfolipidová signalizácia v sekundárnom metabolizme rastlín
  - 3.1 Signálne fosfolipidy
  - 3.2 Metabolizmus fosfatidylinozitolu vo vyšších rastlinách
4. Špecifiká epigenetickej regulácie v rastlinách
  - 4.1. Regulačná úloha epigenetiky v sekundárnom metabolizme
  - 4.2. Epigenetický výskum sekundárneho metabolizmu rastlín
5. Závěry

### 1. Úvod

Rastliny ako sesilné organizmy nedokážu zmeniť svoju lokalitu v prípade nepriaznivých podmienok prostredia. Klimatické zmeny spolu s biologickými faktormi vytvárajú komplex stresových stimulov, s ktorými sa musí rastlinný organizmus vyrovnat' v danom čase a priestore. Rastliny vykazujú vysoký stupeň vývojovej plasticity, aby zvládli neustále sa meniace environmentálne podmienky. Kým vývojová plasticita rastlín je do značnej miery riadená geneticky, súčasný výskum v tejto oblasti preukázal dôležitosť epigenetických mechanizmov pre reguláciu génov v reakcii na stále sa meniace prostredie. Epigenetické modifikácie sa podieľajú nielen na riadení viacerých aspektov vývinových procesov rastlín, ale významnou

mierou prispievajú aj k formovaniu fenotypových variácií adaptovaných na podmienky lokálneho prostredia (fenotypová plasticita) bez toho, aby došlo k zmene sekvencie DNA a môžu byť potomstvom dedené počas viacerých generácií (transgeneračná epigenetická dedičnosť)<sup>1-3</sup>.

Dôležitú úlohu v interakcii rastlín s biotopom zohrávajú sekundárne metabolity. Hoci priamo neprispievajú k rastu, vývinu a reprodukcii rastlín, zohrávajú významnú úlohu v obranných procesoch pred faktormi životného prostredia a ich tvorba sa často obmedzuje na špeciálne diferencované bunky<sup>4</sup>. Široká štruktúrna variabilita sekundárnych metabolitov vyplýva z veľkého počtu interakcií rastlín s okolitým prostredím<sup>5</sup>. Pri reakcii rastlín na meniace sa environmentálne podmienky je nutné tiež zohľadniť úlohu epigenetických mechanizmov v tvorbe sekundárnych metabolitov a v ich prepojení so signálnymi dráhami.

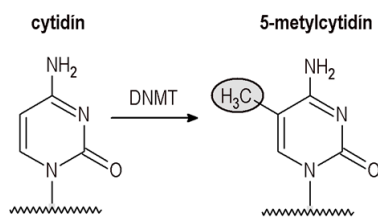
### 2. Epigenetické modifikácie

Je známe, že viaceré aspekty vývinu rastlín sú priamo alebo nepriamo regulované prostredníctvom epigenetických modifikácií<sup>6</sup>. Tieto modifikácie sa uplatňujú aj pri meniacich sa podmienkach životného prostredia. Za udržateľnosť procesu ontogenézy v iných ako optimálnych podmienkach sú zodpovedné ciele zmeny na úrovni epigenómu, ktoré ovplyvňujú expresiu génov<sup>7,8</sup>. Mnohé z epigenetických zmien vyvolaných faktormi prostredia zaniknú počas gametogézy a neprenášajú sa na potomstvo. Avšak nie vždy dochádza k zániku epigenetických znakov a niektoré gény sa u rastlín dedia aj s neporušenou epigenetickou informáciou, ako je to napr. pri paramutácii<sup>9</sup>. V prípade potomstva vzniknutého vegetatívnym rozmnožovaním je predpoklad zachovania epigenetických zmien vysoký a tieto zmeny môžu byť udržateľné počas viacerých generácií<sup>10,11</sup>.

Rastliny využívajú všetky hlavné epigenetické mechanizmy v takej miere, ktorá nie je prekonaná inými organizmami z dôvodu náchylnosti rastlinného epigenómu na vplyvy životného prostredia. Medzi najvýznamnejšie epigenetické zmeny na úrovni DNA patria metylácia DNA a modifikácie histónov s následnou remodeláciou chromatinu<sup>8</sup>. Ďalšími komponentmi epigenetických mechanizmov sú nekódujúce RNA (ncRNA), ktoré menia génovú expresiu prostredníctvom RNA interferencie<sup>12</sup>.

#### 2.1. Metylácia DNA

Metylácia DNA je chemická modifikácia katalyzovaná DNA-metyltransferázami, ktorá spočíva v naviazaní metylovej skupiny na cytozín v reťazci DNA (cit.<sup>13,14</sup>). Metylácia cytozínu nastáva v polohe C-5 heterocyklu



Obr. 1. Metylácia DNA je katalyzovaná DNA-metyltransferázou (DNMT) a spočíva v naviazaní metylovej skupiny na C5 cytozínového heterocyklu

a vedie k tvorbe 5-metylcytozínu (5-mC) (obr. 1). Táto epigenetická modifikácia reguluje procesy, ako sú génová expresia či stabilita genómu a jej narušenie môže viesť k vývojovým abnormalitám<sup>15</sup>.

Na rozdiel od živočíchov, v rastlinách sa metylácia DNA vyskytuje vo všetkých troch kontextoch; CG a CHG a CHH (H = A, C alebo T)<sup>16</sup>, a to predovšetkým v sekvenciách transpozónov. Metylácia cytozínu v transpozónoch či promótorovej oblasti génu vedie k umlčaniu expresie génov. V sekvenciách kódujúcich proteín je metylácia cytozínu obmedzená predovšetkým na CG oblasti, avšak jej význam nie je do dnešného dňa objasnený<sup>17</sup>. V niektorých prípadoch bolo dokázané, že metylácia DNA môže expresiu génov aj indukovať<sup>18,19</sup>.

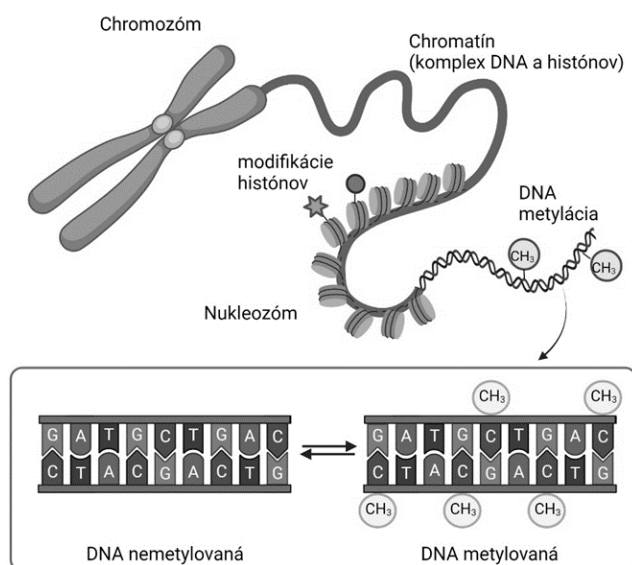
## 2.2. Modifikácie histónov

Okrem metylácie DNA predstavujú aj histónové N-terminálne modifikácie atraktívnu oblasť epigenetiky<sup>20</sup>. V eukaryotických jadrách je DNA organizovaná vo forme

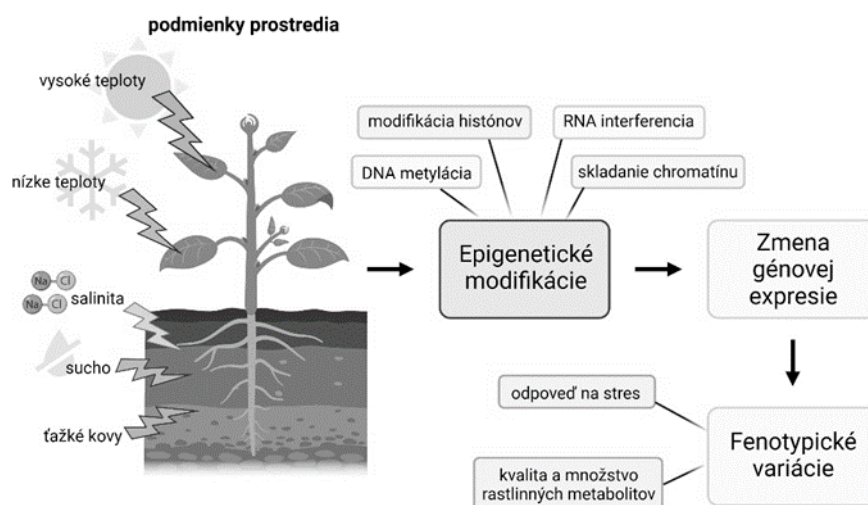
nukleozómov, v ktorých je DNA navinutá na osem histónových proteínov. N-terminálne konce histónov sú orientované smerom k povrchu nukleozómového oktaméru a ponúkajú priestor pre posttranslačné modifikácie<sup>21</sup> (obr. 2). Rovnako ako iné eukaryotické organizmy, aj rastliny obsahujú viaceré enzýmy, ktoré posttranslačne modifikujú históny a ovplyvňujú génovú reguláciu. Tieto enzýmy modifikujúce históny sú v rastlinách, v porovnaní s inými organizmami, častokrát kódované relatívne veľkými rodinami génov<sup>22,23</sup>.

Kovalentné modifikácie histónových proteínov, predovšetkým acetylácia, metylácia, ubikvitinácia a fosforylácia, ovplyvňujú štruktúru chromatinu a transkripčnú aktivitu génov<sup>24</sup>. Kým acetylácia, ubikvitinácia a fosforylácia histónov vedie k transkripčnej aktivácii, metylácia resp. sumoylácia môžu viesť buď k transkripčnej aktivácii alebo represii, v závislosti od miesta ich výskytu a úrovne metylácie/sumoylácie<sup>25,26</sup>.

Rastliny uvedené mechanizmy používajú na obranu proti patogénom, ale aj na prežitie a reprodukciu v prítomnosti rôznych stresových faktorov v prostredí<sup>7</sup>. Epigenetické modifikácie meniace úroveň gébovej expresie v rastlinách vedú k tvorbe fenotypových variácií, ktoré sú odolnejšie voči environmentálnym podnetom aj vďaka zmenám na úrovni produkcie sekundárnych metabolitov<sup>27</sup> (obr. 3). Význam rastlinných sekundárnych metabolitov spočíva nielen v ich účasti na obranných a adaptačných procesoch rastlín, ale mnohé z nich si svoju biologickú aktivitu zachovávajú aj mimo rastlinného organizmu. Preto sa niektoré rastliny resp. z nich izolované sekundárne metabolity využívajú v terapii rôznych ochorení. Mnohé z nich sa v súčasnosti pripravujú chemickou syntézou, ale u niektorých komplexnosť ich štruktúry neumožňuje využiť túto cestu, preto sa na ich získavanie využívajú bio-



Obr. 2. Epigenetické modifikácie chromatinu sprostredkované prostredníctvom modifikácií histónov a metylácie DNA. Obrázok bol vytvorený v BioRender<sup>58</sup>



Obr. 3. Rôzne environmentálne podmienky menia epigenetický status rastlín, čo vedie k pozmenenej génovej expresii a k následným zmenám fenotypu, vrátane rozdielov v procesoch tvorby sekundárneho metabolizmu. Obrázok bol vytvorený v BioRender<sup>58</sup>

technologické postupy. Takýmto príkladom sú predovšetkým protinádorové liečivá ako vinblastín, vinkristín, taxol, kamptotecín a podofylotoxín<sup>28</sup>.

### 3. Fosfolipidová signalizácia v sekundárnom metabolizme rastlín

Sekundárne metabolity rastlín hrajú dôležitú úlohu pri adaptácii na prostredie a pri prekonávaní stresových podmienok. Rastliny ich využívajú na boj proti environmentálnemu stresu a chorobám, ale aj na lákanie opeľovačov, či na interakcie s rôznymi organizmami v danom biotope. Mnohé z týchto zlúčenín sa využívajú vo farmaceutickom priemysle, napríklad morfin ako analgetikum, hypericín sa používa ako antidepresívum a kardenolidy ako kardioprotektíva<sup>29</sup>. Sekundárne metabolity našli tiež využitie v oblasti poľnohospodárstva ako biopesticídy alebo v potravinárskom priemysle ako farbivá (antokyany, karotenoidy, polyfenoly, napr. kurkumín), arómy, či príchuť, napríklad vanilín alebo mentol<sup>30</sup>. Preto možnosť zvýšenia rastlinnej produkcie sekundárnych metabolitov predstavuje stále atraktívnu oblasť výskumu.

Vplyv fosfolipidovej signalizácie na produkciu a akumuláciu sekundárnych metabolitov nebol doteraz plne objasnený. Je však preukázané, že metabolizmus fosfatidylinozitolu generuje konštitutívne aj signálne molekuly, ktoré sú rozhodujúce vo viacerých procesoch vyšších rastlín, vrátane adaptácie na abiotické a biotické výkyvy prostredia, ako je sucho, teplotný alebo osmotický stres<sup>31</sup>.

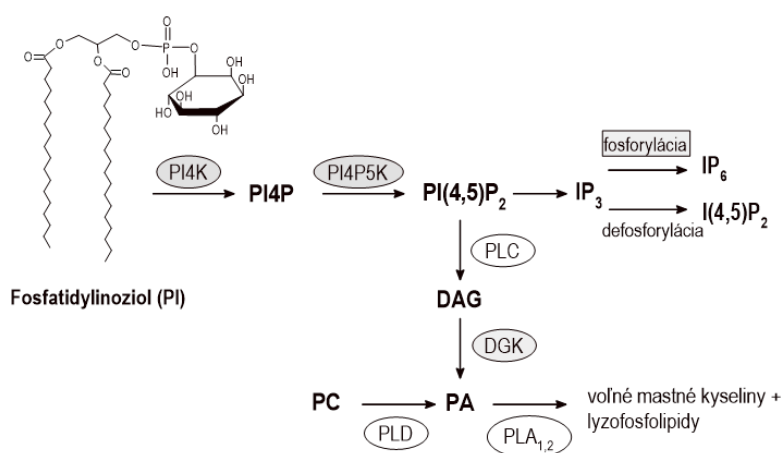
#### 3.1. Signálne fosfolipidy

Lipidy predstavujú majoritné komponenty plazmatickej membrány, ktorá je rozhraním medzi bunkou a prostredím, a slúžia aj ako substráty na tvorbu signálnych molekúl, ako napr. kyselina fosfatidová (PA), fosfoinozitydy, lyzofosfolipidy, oxylipíny, *N*-acyletanolamíny, voľné mastné kyseliny a ďalšie<sup>32</sup>. Tvorba a metabolizmus biologicky aktívnych fosfolipidov sú prísne regulované, pričom môžu byť rýchlo aktivované na základe rôznych podnetov prostredia prostredníctvom lipidových kináz alebo fosfolipáz<sup>33</sup>. Tie sú klasifikované podľa miesta štiepenia fosfolipidov a podľa svojich produktov na fosfolipázy A1, A2, C a D (PLA1, PLA2, PLC a PLD)<sup>34</sup>.

#### 3.2. Metabolizmus fosfatidylinozitolu vo vyšších rastlinách

Fosforylácia inozitolového kruhu fosfatidylinozitolu je uskutočnená pomocou špecifických kináz, za vzniku fosfatidylinozitol-4,5-bisfosfátu, ktorý sa pomocou PLC hydrolyzuje na inozitol-1,4,5-trifosfát a diacylglycerol (DAG)<sup>35</sup>. Inozitolpolyfosforečnany môžu byť fosforylované za vzniku *myo*-inozitol-hexakisfosfátu (IP<sub>6</sub>) alebo defosforylované a DAG môže byť pôsobením kináz zmenený na PA. Okrem toho PLD hydrolyzuje fosfolipidy ako napríklad fosfatidylcholín na terminálnej fosfodiesterovej väzbe a generuje vznik PA (cit.<sup>33</sup>, obr. 4).

Fosfolipidová signalizácia sa podieľa na bunkových odpovediach na stresové stimuly vrátane osmotických, teplotných a patogénnymi spôsobených stresov a predpokladá sa, že viaceré biologicky aktívne molekuly fosfatidylinozitolovej metabolickej dráhy sprostredkovávajú rôznymi mechanizmami reakcie na tieto podnety<sup>31</sup>.



Obr. 4. **Metabolická dráha fosfatidylinozitolu vo vyšších rastlinách.** DAG – diacylglycerol, DGK – diacylglycerol-kináza, IP<sub>3</sub> – inozitoltrifosfát, I(4,5)P<sub>2</sub> – inozitol-4,5-bisfosfát, IP<sub>6</sub> – *myo*-inozitol-hexakisfosfát, PA – kyselina fosfatidová, PC – fosfatidylcholín, PI4K – fosfatidylinozitol-4-kináza, PI4P – fosfatidylinozitol-4-fosfát, PI(4,5)P<sub>2</sub> – fosfatidylinozitol-4,5-bisfosfát, PI4P5K – fosfatidylinozitol-4-fosfát-5-kináza, PLA – fosfolipáza A, PLC – fosfolipáza C, PLD – fosfolipáza D. Obrázok bol modifikovaný podľa Ruelland a spol.<sup>36</sup>

Je známe, že abiotický stres, ako je nedostatok vody, teplotný, či osmotický stres, ovplyvňuje epigenetickú reguláciu a tiež spúšťa signálne kaskády závislé od lipidov, ktoré vedú k aktivácii obranných a adaptačných procesov rastlín<sup>32,36</sup> s dosahom na produkciu sekundárnych metabolitov. V práci Mousavi a spol. bola zistená pozitívna korelácia medzi mierou metylácie DNA a expresiou génu pre fosfatidylinozitol-4-kinázu v rôznych kultivaroch *Olea europea* v podmienkach salinického stresu<sup>37</sup>. Štúdia Zhao a spol. popisuje vzťah medzi modifikáciami na histónoch a expresiou génov zapojených do obrannej odpovede sprostredkovanej jasmonátovou signálnou dráhou pri biotickom strese<sup>38</sup>. Avšak vzájomný vzťah medzi epigenetickými modifikáciami, signálnymi fosfolipidmi a produkciou sekundárnych metabolitov v rastlinách je v súčasnosti málo zdokumentovaný a následky biotického/abiotického stresu v uvedenom kontexte komplexne hodnotené neboli.

#### 4. Špecifiká epigenetickej regulácie v rastlinách

Pre všetky živé organizmy platí, že ich fenotyp nie je výsledkom výlučne genetických procesov, ale je ovplyvňovaný a modifikovaný podmienkami, životným prostredím a jednotlivými interakciami<sup>39</sup>. Epigenetické zmeny môžu teda viesť k fenotypovej variácii vo vlastnostiach rastlín nezávislej od genotypu<sup>40</sup>. Pojem „fenotyp“ nereprezentuje iba morfológiu rastlín, ale aj bunky, ich veľkosť a štruktúry, počet a štruktúry chromozómov, ale aj zloženie a množstvo sekundárnych metabolitov, ktoré sú práve predmetom nášho záujmu.

Princípy rastlinnej fytotherapie sú založené na metabolitoch produkovaných rastlinami, z ktorých sa niektoré využívajú ako účinné liečivá. Epigenetické štúdie demon-

štrujú význam environmentálnych faktorov v epigenetických reguláciách génových expresií a popisujú metyláciu DNA ako pravdepodobne najvýznamnejší epigenetický mechanizmus, ktorý sa podieľa na vzniku farmaceuticky zvýhodnených fenotypov liečivých rastlín<sup>41</sup>. Tradičná čínska medicína už dávno potvrdzuje, že účinnosť a kvalita jedného typu liečivých rastlín nie je jednotná, pričom do značnej miery záleží na lokalite výskytu. Dokonca existujú prípady, kedy liečivé vlastnosti mali iba konkrétne jedince (napr. len určité stromy). Tieto rozdiely boli pozorované v tradičných medicínach v Afrike a v Číne (napr. *Panax ginseng* CA Mey v severovýchodnej časti Číny je jediný svojho druhu oficiálne uznaný v Číne za liečivo)<sup>42</sup>. V ďalšom výskume sa navyše ukázalo, že aj produkty sekundárneho metabolizmu sú významnou mierou ovplyvnené environmentálnymi faktormi<sup>43</sup>, ktoré sú implikované do procesov metabolických dráh fosfatidylinozitolov<sup>31</sup>.

Jedným z alternatívnych zdrojov rastlinných sekundárnych metabolitov sú *in vitro* kultúry liečivých rastlín. Paklitaxel je jedným z komerčne získavaných biologicky aktívnych zložiek produkovaných *in vitro* kultúrami *Taxus* spp. v bioreaktoroch. S pokrokom v oblasti molekulovej biológie a vývojom metód na detekciu epigenetických modifikácií bola zistená priama korelácia medzi produkciou taxánov a úrovňou metylácie DNA v bunkových líniiach rôzneho veku. Bolo zistené, že pokles produkcie taxánov v desaťročnej bunkovej línii je spôsobený hypermetyláciou promótorovej oblasti regulujúcej expresiu génu pre 13-*O*-3-amino-3-fenylpropanoyltransferázu<sup>44</sup>. Epigenetické regulácie biosyntézy sekundárnych metabolitov v *in vitro* kultúrach otvárajú novú kapitolu v stratégii genetického inžinierstva smerom k stabilným a vysoko-produkčným bunkovým líniiam.

#### 4.1. Regulačná úloha epigenetiky v sekundárnom metabolizme

Pri štúdiu súčasnej literatúry je nemožné nepovšimnúť si, že väčšina poznatkov o vplyve epigenetickej regulácie na sekundárny metabolizmus bola nadobudnutá práve pri skúmaní húb<sup>45</sup>. Huby, podobne ako rastliny, produkujú veľké množstvo biologicky aktívnych sekundárnych metabolitov, ktoré je možné použiť vo farmaceutickom priemysle. Najznámejší z nich je penicilín – antibiotikum produkované druhmi rodu *Penicillium*. Pfannenstiel a Keller<sup>46</sup> nedávno napísali komplexný prehľad o epigenetickej regulácii sekundárneho metabolizmu húb, pričom ďalšie literárne prehľady sa zameriavali na reguláciu biosyntézy sekundárnych metabolitov húb závislú od chromatinu<sup>47,48</sup>. Štúdie zameriavajúce sa na chemickú alternáciu epigenetickej regulácie húb preukázali, že biosyntéza sekundárnych metabolitov sa môže rýchlo zmeniť pomocou inhibítorov DNA-metyltransferáz alebo históndeacetylázy<sup>49</sup>. Napríklad výskum na endofytických hubách rastlín (*Pestalotiopsis crassiuscula*) preukázal, že prídanie 5-azacytidínu, inhibítora DNA-metyltransferázy, narušilo rovnováhu medzi hypometylovanou a hypermetylovanou DNA, čo výrazne pozmenilo metabolický profil endofytickej huby a viedlo k produkcii nového kumarínu, ktorý bol izolovaný a identifikovaný ako 4,6-dihydroxy-7-formyl-3-metylkumarín<sup>50,51</sup>. Tieto zistenia, spolu s mnohými ďalšími<sup>52</sup>, poskytujú neustále narastajúce množstvo dôkazov o význame epigenetiky v regulácii biosyntézy sekundárnych metabolitov.

Napriek skutočnosti, že väčšina doteraz uskutočnených výskumných prác bola uskutočnená na hubách, niektoré nové štúdie začali v poslednej dobe zhromažďovať poznatky o úlohe epigenetických mechanizmov a ich regulácii pri biosyntéze a akumulácii sekundárnych metabolitov aj v rastlinách<sup>53</sup>.

V spojitosti s odpoveďou rastlín na environmentálny stres zostáva otvorená otázka, akým spôsobom sa epigenetické modifikácie môžu implementovať do cieľových génov a ako sú kontrolované/regulované prostredníctvom signálnych dráh spúšťajúcich obrannú odpoveď rastliny.

#### 4.2. Epigenetický výskum sekundárneho metabolizmu rastlín

Epigenetické štúdie monitorujúce rastliny potvrdili, že jednotlivé epigenetické modifikácie korelujú s odchýlkami vo fenotypových vlastnostiach rastlín<sup>54</sup>. Okrem toho sa ukázalo, že tieto epigenetické alternácie sú zväčša lokalizované v transpozónoch. Bolo zistené, že tlak environmentálnych stresov v lokusoch transpozónov ovplyvňuje génovú expresiu, a teda spôsobuje rozdiely vo fenotype. Spolu s variáciami vo fenotype dochádza aj k zmene fytochemického profilu rastlín<sup>55</sup>, čo v niektorých prípadoch môže mať za následok rozdiely v účinnosti rastlinných produktov. Molekuloví biológovia a ekológovia už dávnejšie dokumentovali účinky rôznych biotopov na sekundárne metabolity produkované v rastlinách. Peñuelas a Llusia<sup>56</sup>

ukázali, že určité rastlinné metabolity môžu byť syntetizované iba v konkrétnych biotopoch a za určitých podmienok, a teda že ich obsah a podmienky rastu rastliny sú od seba závislé.

V štúdií vykonanej Guptom a spol. bola preukázaná nezanedbateľná úloha metylácie DNA pri regulácii biosyntézy a akumulácie izoflavonoidov<sup>57</sup>. Izoflavonoidy v sóji sa považujú za veľmi hodnotné molekuly s niekoľkými liečivými vlastnosťami, ich obsah v semenách je však zanedbateľný. Štúdia naznačuje spôsob, akým by pestovatelia mohli v budúcnosti kultivovať sóju obohatenú o izoflavonoidy. Výsledky demonštrovali pozitívnu úlohu 5-mC v kódujúcej oblasti génu, čo viedlo k jeho zvýšenej expresii a následnej syntéze izoflavonoidov<sup>57</sup>. Výsledky tejto štúdie nepochybne zvyšujú pochopenie epigenetickej regulácie biosyntetickej dráhy izoflavonoidov prostredníctvom metylácie cytozínu a môžu pomôcť získať genotypy sóje so zlepšeným výťažkom účinných metabolitov.

V inom výskume bol panel epigenetických rekombinantov *Arabidopsis thaliana* v šľachtených línách použitý na vyhodnotenie vplyvu epigenetických variácií na zmeny v produkcii sekundárnych metabolitov. Výsledky prezentované v štúdií naznačujú, že epigenetické mechanizmy sa aspoň čiastočne podieľajú na kontrole sekundárneho metabolizmu rastlín v listoch a kvetoch *Arabidopsis*<sup>27</sup>.

## 5. Závery

Na základe dostupných informácií možno konštatovať, že epigenetické mechanizmy a ich regulačné funkcie v rastlinách sú ovplyvňované biotopom a podmienkami prostredia. Rozdielne podmienky môžu viesť k epigenetickým modifikáciám, následkom ktorých dochádza k zmene vo fenotype rastlín, čo okrem iných zmien zahŕňa aj variácie v biosyntéze sekundárnych metabolitov. Presná súvislosť medzi epigenetickými modifikáciami a sekundárnym metabolizmom nebola dodnes objasnená a mohla by byť cieľom záujmu budúcich štúdií, nakoľko sa zdá byť prínosné priniesť viac svetla do spomínanej problematiky. Predmetom záujmu by mohlo byť tiež objasnenie súvislostí medzi epigenetickej reguláciou a fosfolipidovou signalizáciou rastlín v kontexte sekundárneho metabolizmu a nielen v ňom.

Doterajšie štúdie naznačujú, že existuje súvislosť medzi epigenetickými modifikáciami a lipidovou signalizáciou v nádorových bunkách, ale ako je to v rastlinách, zatiaľ známe nie je. V tom všetkom vidíme priestor pre mladých vedeckých pracovníkov, ktorí by svojimi výskumami pomohli priniesť viac porozumenia do vplyvu epigenetiky na fosfolipidovú signalizáciu a sekundárny metabolizmus rastlín.

*Vypracované s finančnou podporou Vedeckej grantovej agentúry (VEGA) Ministerstva školstva, vedy, výskumu a športu Slovenskej republiky (1/0394/18, 1/0226/22) a grantu Univerzity Komenského pre mladých vedeckých pracovníkov (UK/242/2021, Nr. UK/272/2022).*

## Zoznam skratiek

5-mC	5-metylcytozín
DAG	diacylglycerol
IP <sub>6</sub>	myo-inozitol-hexakisfosfát
PA	kyselina fosfatidová
PLA	fosfolipáza A
PLC	fosfolipáza C
PLD	fosfolipáza D

## LITERATÚRA

- Miryeganeh M., Saze H.: *Popul. Ecol.* 62, 17 (2020).
- Thiebaut F., Hemery A. S., Ferreira P. C. G.: *Front. Plant Sci.* 10, 246 (2019).
- Gallusci P., Dai Z., Génard M., Gauffretau A., Leblanc-Fournier N., Richard-Molard C., Vile D., Brunel-Muguet S.: *Trends Plant Sci.* 22, 610 (2017).
- Yang L., Wen K. S., Ruan X., Zhao Y. X., Wei F., Wang Q.: *Molecules* 23, 762 (2018).
- Kooke R., Keurentjes J. J. B.: *J. Exp. Bot.* 63, 3353 (2012).
- Feng S., Jacobsen S. E.: *Curr. Opin. Plant Biol.* 14, 179 (2011).
- Pikaard C. S., Scheid O. M.: *Cold Spring Harbor Perspect. Biol.* 6, a019315 (2014).
- Lämke J., Bäurle I.: *Genome Biol.* 18, 124 (2017).
- Haring M., Bader R., Louwers M., Schwabe A., van Driel R., Stam M.: *Plant J.* 63, 366 (2010).
- Baulcombe D. C., Dean C.: *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 6, a019471 (2014).
- Rendina González A. P., Preite V., Verhoeven K. J. F., Latzel V.: *Front. Plant Sci.* 9, 1677 (2018).
- Wang J., Meng X., Dobrovolskaya O., Orlov Y., Chen M.: *Genomics, Proteomics Bioinf.* 15, 301 (2017).
- Bewick A. J. a 18 spoluaurov: *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 113, 9111 (2016).
- Niederhuth C. E., Schmitz R. J.: *Biochim. Biophys. Acta, Gene Regul. Mech.* 1860, 149 (2017).
- Zhang H., Lang Z., Zhu J.-K.: *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 19, 489 (2018).
- Miura A., Yonebayashi S., Watanabe K., Toyama T., Shimada H., Kakutani T.: *Nature* 411, 212 (2001).
- Bewick A. J., Schmitz R. J.: *Curr. Opin. Plant Biol.* 36, 103 (2017).
- Harris C. J. a 20 spoluaurov: *Science* 362, 1182 (2018).
- Xiao X., Zhang J., Li T., Fu X., Satheesh V., Niu Q., Lang Z., Zhu J.-K., Lei M.: *J. Integr. Plant Biol.* 61, 110 (2019).
- Berger S. L., Kouzarides T., Shiekhhattar R., Shilatifard A.: *Genes Dev.* 23, 781 (2009).
- Kouzarides T.: *Cell* 128, 693 (2007).
- Berr A., Shafiq S., Shen W.-H.: *Biochim. Biophys. Acta, Gene Regul. Mech.* 1809, 567 (2011).
- Deal R. B., Henikoff S.: *Curr. Opin. Plant Biol.* 14, 116 (2011).
- Zhao T., Zhang Z., Jiang D.: *J. Genet. Genomics* 46, 467 (2019).
- Kumar S.: *Epigenomes* 2, 6 (2018).
- Han D., Chen C., Xia S., Liu J., Shu J., Nguyen V., Lai J., Cui Y., Yang C.: *Plant Commun.* 2, 100091 (2021).
- Kooke R., Morgado L., Becker F., van Eekelen H., Hazarika R., Zheng Q., de Vos R. C. H., Johannes F., Keurentjes J. J. B.: *Genome Res.* 29, 96 (2019).
- Verpoorte R., Contin A., Memelink J.: *Phytochem. Rev.* 1, 13 (2002).
- Wink M.: *Medicines* 2, 251 (2015).
- Jacobo-Velázquez D. A., González-Aguero M., Cisneros-Zevallos L.: *Sci. Rep.* 5, 8608 (2015).
- Xue H.-W., Chen X., Mei Y.: *Biochem. J.* 421, 145 (2009).
- Hou Q., Ufer G., Bartels D.: *Plant, Cell Environ.* 39, 1029 (2016).
- Meijer H. J. G., Munnik T.: *Annu. Rev. Plant Biol.* 54, 265 (2003).
- Wang G., Ryu S., Wang X.: *Methods Mol. Biol.* 861, 123 (2012).
- Munnik T., Irvine R. F., Musgrave A.: *Biochim. Biophys. Acta, Lipids Lipid Metab.* 1389, 222 (1998).
- Ruelland E., Kravets V., Derevyanchuk M., Martinec J., Zachowski A., Pokotylo I.: *Environ. Exp. Bot.* 114, 129 (2015).
- Mousavi S. a 11 spoluaurov: *Sci. Rep.* 9, 1093 (2019).
- Zhou C., Zhang L., Duan J., Miki B., Wu K.: *Plant Cell* 17, 1196 (2005).
- Hsieh H.-Y., Chiu P.-H., Wang S.-C.: *Evid.-Based Complement. Alternat. Med.* 2011, 816714 (2011).
- Richards C. L., Schrey A. W., Pigliucci M.: *Ecol. Lett.* 15, 1016 (2012).
- Hao D.-C., Xiao P.-G.: *Chin. Herb. Med.* 10, 239 (2018).
- China Pharmacopoeia Committee: *Chinese Pharmacopoeia of People's Republic of China*. Chemical Industry Press, Beijing 2010.
- Latzel V., Allan E., Bortolini Silveira A., Colot V., Fischer M., Bossdorf O.: *Nat. Commun.* 4, 2875 (2013).
- Sanchez-Muñoz R., Bonfill M., Cusidó R. M., Palazón J., Moyano E.: *Plant Cell Physiol.* 55, 2255 (2018).
- Cichewicz R. H.: *Nat. Prod. Rep.* 27, 11 (2010).
- Pfannenstiel B. T., Keller N. P.: *Biotechnol. Adv.* 37, 107345 (2019).
- Collemare J., Seidl M.-F.: *FEMS Microbiol. Rev.* 43, 591 (2019).
- Strauss J., Reyes-Dominguez Y.: *Fungal Genet. Biol.* 48, 62 (2011).
- Aldholmi M., Wilkinson B., Ganesan A.: *J. Antibiot.* 73, 410 (2020).
- Yang X. L., Huang L., Ruan X.-L.: *J. Asian Nat. Prod. Res.* 16, 412 (2014).

51. Yang X. L., Huang L., Li H. Y., Yang D. F., Li Z. Z.: *J. Asian Nat. Prod. Res.* 17, 333 (2015).
52. Pfannenstiel B. T., Greco C., Sukowaty A. T., Keller N. P.: *Fungal Genet. Biol.* 120, 9 (2018).
53. Lindermayr C., Rudolf E. E., Durner J., Groth M.: *Mol. Metab.* 38, 100951 (2020).
54. Reinders J., Wulff B. B. H., Mirouze M., Marí-Ordóñez A., Dapp M., Rozhon W., Bucher E., Theiler G., Paszkowski J.: *Genes Dev.* 23, 939 (2009).
55. Dubin M. J., Mittelsten Scheid O., Becker C.: *Curr. Opin. Plant Biol.* 42, 23 (2018).
56. Peñuelas J., Llusià J.: *J. Chem. Ecol.* 23, 979 (1997).
57. Gupta O. P., Dahuja A., Sachdev A., Jain P. K., Kumari S., Vinutha T. V., Praveen S.: *DNA Cell Biol.* 38, 510 (2019).
58. <https://biorender.com/>

**E. Balažová, A. Balažová, and M. Obložinský**  
(*Department of Cell and Molecular Biology of Drugs, Faculty of Pharmacy, Comenius University Bratislava, Slovakia*): **Epigenetic Modifications in Plants – Impact on Phospholipid Signaling and Secondary Metabolism**

Plants are considered as the "masters" of epigenetic regulation. Being exposed to many environmental factors

during the vegetation period, they have developed mechanisms on the molecular level that help them rapidly and reversibly change their epigenetic status and survive environmental stress. Recent studies document the importance of epigenetic control in plant responses to environmental stress through changes in gene activity and expression, resulting in metabolic pathways modifications as well. This brief review focuses on epigenetic modifications induced by an abiotic stress and on the effects of changes in phospholipid signalling, especially concerning the formation of secondary metabolites in plants.

**Keywords:** epigenetics, secondary metabolites, phospholipid signalling, environmental stress

- Balažová E., Balažová A., Obložinský M.: *Chem. Listy* 116, 416–422 (2022).
- <https://doi.org/10.54779/chl20220416>

#### *Acknowledgements*

*This work was supported by the Scientific Grant Agency (VEGA) of the Ministry of Education, Science, Research and Sport of the Slovak Republic (Nr. 1/0394/18, Nr. 1/0226/22) and by the Grant of Comenius University (Nr. UK/242/2021, Nr. UK/272/2022).*