

## МАЛОИЗУЧЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПЕРЕДАЧИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ И НАСЛЕДСТВЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ

ВАСИЛЬЕВ В. Б., ПАТКИН Е. Л.

Отдел молекулярной генетики,

ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН»,  
Санкт-Петербург

**Васильев В. Б., Паткин Е. Л.** Малоизученные механизмы передачи генетической информации и наследственная патология // Мед. акад. журн. 2010 Т. 10. № 4. С. 82–94. ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН», Санкт-Петербург, 197376, ул. Академика Павлова, 12.

Последовательность нуклеотидов в ядерной ДНК – не единственный источник информации для формирования фенотипа. На разнообразие организмов в значительной мере влияют признаки, передаваемые с ДНК митохондрий по материнской линии, а также эпигенетические факторы. Известно, что близкие родственники могут иметь различное состояние энергетического обмена в клетках разных тканей, вплоть до наследственных нарушений, и эти различия во многом определяются состоянием унаследованной митохондриальной ДНК. Активность ядерных генов может варьировать в широких пределах под влиянием эпигенетических механизмов регуляции, таких, как инактивация X-хромосомы или родительский импринтинг. К основным механизмам эпигенетической регуляции относят метилирование ДНК, а также размещение сателлитных ДНК (разных по размерам и по числу копий) в областях ядерного генома, изменяющих свои функции в ответ на подобные изменения их структуры.

*Ключевые слова:* митохондриальная генетика, эпигенетика, родительский импринтинг, сателлитные ДНК, митохондриальные болезни, метилирование ДНК, инактивация X-хромосомы.

**Vasilyev V. B., Patkin E. L.** Poorly studied mechanisms of genetic information transmission and hereditary pathology // Med. Acad. Journ. 2010. Vol. 10. № 4. P. 82–94. Institute of Experimental Medicine RAMS, St. Petersburg, 197376.

Nucleotide sequence in nuclear DNA is not the only source of information for phenotype formation. The traits transmitted with mitochondrial DNA along the maternal lineage and epigenetic factors noticeably affect the diversity of organisms. It is known that close relatives may have varying state of energy metabolism in cells of different tissues, up to inherited alterations, such variations resulting largely from the state of inherited mitochondrial DNA. Activity of nuclear genes can vary within broad limits affected by epigenetic mechanisms of regulation, such as X-chromosome inactivation, but also locating satellite DNAs (having different size and copy number) in the nuclear genome regions changing their functions in response to the changes of their structure.

*Key words:* mitochondrial genetics, epigenetics, parental imprinting, satellite DNAs, mitochondrial diseases, DNA methylation, X-chromosome inactivation.

Для корреспонденции: Васильев Вадим Борисович, тел.: (812)-2346675, -2345606, e-mail: vadim@mtdna.ru

В 1909 г. Вильгельм Людвиг Иогансен впервые ввел в научный обиход термин «ген», обозначавший некий фактор, однозначно способствующий или предотвращающий передачу наследственного признака [41]. За несколько лет до этого им же были сформулированы понятия «генотип» и «фенотип» [40]. Сам этот факт указывает на уже утвердившееся к тому времени признание значительной доли ученых существования закономерностей в наследовании биологических признаков и, что особенно важно, на неоднозначность реализации наследственной информации. Толчком к этому признанию послужило повторное открытие законов Менделя на рубеже XIX–XX вв.

Достижения классической генетики первой половины XX столетия и молекулярно-генетические исследования во второй его половине привели к пониманию ключевой роли ядерной ДНК (известной,

кстати, с 1869 г. благодаря работам Иоганна Фридриха Мишера) в индивидуальном и эволюционном развитии многоклеточных организмов. К концу 70-х гг. прошлого века, благодаря развитию молекулярной биологии и привлечению в эту область новейших достижений из области химии, физики и математики, в научном сообществе накопился обширный объем знаний о передаче наследственной информации с помощью триплетного кода, что сместило представление о гене в область физико-химии, сводя концепцию генетической программы к определенной расстановке кодонов на протяжении хромосомной ДНК.

### МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДНК И МАТЕРИНСКОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ

Обнаружение генома митохондрий [59] и последовавшие за этим исследования существенно обога-

тили наши представления о механизмах наследственности. В частности, выяснилось, что генетический код митохондрий отличается от ядерного, поэтому для синтеза белка в них требуется собственный вспомогательный аппарат – тРНК, рибосомы и т. п. (табл. 1).

Митохондриальная ДНК (мтДНК) человека состоит из 16569 нуклеотидных пар [11] и содержит всего 37 генов, из которых только 13 кодируют полипептиды, входящие в состав комплексов дыхательной цепи митохондрий.

Практически все митохондрии человеческого организм получает от матери [19], и поэтому передача признаков, связанных с геномом митохондрий, не подчиняется законам Менделя. При оплодотворении лишь единичные копии мтДНК сперматозоида проникают в яйцеклетку, где содержится примерно 100 тыс. копий собственного митохондриального генома [25, 52]. Помимо того, мтДНК спермиев элиминируется в зародыше уже на первых стадиях дробления [43, 52]. Этими особенностями передачи по наследству признаков, кодируемых мтДНК, обус-

ловлено и то, что и наследственные заболевания, связанные с нарушениями в геноме митохондрий, передаются также по материнской линии [3, 37]. Именно материнское наследование следует считать первой особенностью генетики митохондрий.

Вторая отличительная черта митохондриальной генетики – так называемая «нестрогая репликация» («relaxed replication», [18]). Как известно, ядерный геном удваивается перед делением клетки, а затем каждая из дочерних клеток получает по идентичному набору хромосом. В передаче митохондриального генома подобной точности не наблюдается [18, 20, 28]. Дочерние клетки могут получать неравные количества мтДНК, но с медицинской точки зрения важен не столько этот феномен, сколько то, что и нормальные копии митохондриального генома, и мутантные наследуются согласно неизвестному алгоритму (если таковой вообще существует). В результате в клетках разных тканей сосуществуют как копии неизмененного митохондриального генома, так и мутантная мтДНК. Такое сосуществование обозначается термином *гетероплазмия*.

Таблица 1

Сравнение характеристик ядерного и митохондриального генома человека [3]

Характеристика	Ядерный геном	Митохондриальный геном
Размер	~3,3×10 <sup>9</sup> п.н.	16569 п.н.
Число кодируемых генов	~20–30×10 <sup>3</sup>	37 (13 генов полипептидных цепей; 22 гена тРНК; 2 гена рРНК)
Число молекул ДНК на клетку	23 в гаплоидных клетках; 46 в диплоидных	Несколько тысяч копий
Характер наследования	Менделевское наследование для аутосом и X-хромосомы; отцовское наследование для Y-хромосомы	Материнское наследование
Концентрация генов	~1 на 40×10 <sup>3</sup> п.н.	1 на 450 п.н.
Процент кодирующей ДНК	~3%	~93%
Информационное значение кодонов	Используется универсальный генетический код	АУА кодирует Мен; УГА – Трп; АГА и АГГ – стоп-кодоны
Интроны	В большинстве генов встречаются часто	Отсутствуют
Белки, связанные с ДНК	Гистоны и негистоновые белки, связанные с нуклеосомой	Гистоны отсутствуют; некоторые белки (например, TFAM) связаны с мтДНК и участвуют в формировании нуклеоидов
Репликация	<i>Механизм удвоения нити с помощью ДНК-полимераз α и δ</i>	Механизмы удвоения и смещения нити при участии ДНК-полимеразы γ
Транскрипция	Большинство генов транскрибируются по отдельности	Все гены на обеих нитях транскрибируются как обширные полицистроны*
Рекомбинация	Каждая пара гомологов рекомбинирует в стадии профазы мейоза	Имеются отдельные указания на возможность рекомбинации в пределах клетки, но нет надежных сведений о такой возможности на популяционном уровне

\*Полицистронная форма предполагает транскрипцию с образованием мРНК, кодирующей множество генных продуктов, которые затем транслируются с этой мРНК независимо один от другого.

Распределение митохондрий по двум дочерним клеткам в ходе цитокинеза выглядит как пассивный процесс, число копий митохондриального генома велико, и поэтому сегрегация молекул мтДНК до недавнего времени описывалась как феномен, подчиняющийся правилам популяционной генетики, хотя и на клеточном уровне. Эти правила подразумевают принцип панмиксиса (свободного смешивания) любых вариантов мтДНК, в результате чего по окончании деления обе дочерние клетки имели бы строго одинаковые количества разных копий митохондриального генома. Однако все, что сегодня известно об устройстве митохондрий и их поведении при цитокинезе, говорит против самой возможности панмиксиса.

Из-за ряда обстоятельств копии митохондриального генома не могут быть объектами свободного отбора. Во-первых, молекулы мтДНК не перемещаются свободно в пределах отдельно взятой органеллы или всей сети, образованной слившимися митохондриями. Напротив, они прикреплены к внутренней мембране митохондрий. Во-вторых, копии митохондриального генома не существуют поодиночке, а объединены в кластеры из 5–10 молекул мтДНК, получившие название *нуклеоиды*. Митохондрии сливаются и разъединяются несколько раз за время клеточного цикла, и весьма вероятно, что и вне цитокинеза происходит обмен участками внутренней мембраны между органеллами, а значит, и перетасовка нуклеоидов. В-третьих, даже при большом числе митохондрий в клетке, их сегрегация в ходе цитокинеза не может быть случайной и независимой, поскольку они связаны с цитоскелетом [35, 67, 81]. Иными словами, количества митохондрий, получаемых дочерними клетками при цитокинезе, как правило, неравны. Кстати, и размеры органелл в разных клетках одной популяции могут заметно отличаться, что, возможно, сказывается и на числе копий мтДНК, наследуемых при клеточном делении. И, наконец, в-четвертых, сегрегация мтДНК происходит по неизвестным сегодня правилам, и лишь о некоторых факторах, по-видимому влияющих на нее, можно говорить с относительной уверенностью.

Вероятно, самой сложной и интригующей задачей митохондриальной генетики было и остается сегодня решение вопроса о *единице сегрегации* при наследовании мтДНК. Этим термином обозначают число молекул мтДНК, отбираемых при передаче порции митохондрий дочерней клетке в ходе цитокинеза.

Если бы, как обсуждалось выше, при распределении генома митохондрий соблюдался принцип панмиксиса, то единицей сегрегации, скорее всего, являлась бы единичная молекула мтДНК. Однако наблюдения за сохранением или изменением гете-

роплазмии в клетках нескольких поколений коров, проводившиеся с начала 1980-х гг., показали, что пропорции митохондриальных аллелей меняются быстрее, чем это должно быть при панмиксисе [34]. При расчетах получили число единиц сегрегации, находившееся в пределах от 20 до 100 [14].

При изучении сегрегации мутантной мтДНК в культивируемых фибробластах из крови больного с нарушениями энергетического метаболизма был сделан вывод, что единицы сегрегации состояли из многих копий мтДНК. Поскольку структура сегрегированных молекул была различной, т. е. наблюдалась гетероплазмия [53], можно с осторожностью предположить, что, по крайней мере, в описываемых опытах мтДНК сегрегировалась вне зависимости от наличия или отсутствия мутаций.

Характерно, что во всех случаях наблюдалось несоответствие между весьма большим количеством молекул мтДНК в клетке и очевидно малым числом единиц сегрегации. Для объяснения феномена была выдвинута концепция «бутылочного горлышка», серьезно уменьшающего число копий мтДНК на какой-то стадии дифференцировки зародыша [34]. Гипотеза была проверена в экспериментах с трансгенными мышами, в цитоплазму которых были введены митохондрии другой мышинной линии [38]. Результаты подтвердили существование «бутылочного горлышка» при сегрегации мтДНК, что проявляется как существенное уменьшение числа копий мтДНК (100 тыс. в яйцеклетке), попадающих в примордиальные зародышевые клетки формирующегося организма. По расчетам авторов, оогонии мышей содержат небольшое число копий мтДНК, примерно 200 на клетку. В ходе клеточных делений, предшествующих образованию примордиальных зародышевых клеток, происходит резкое сокращение числа копий митохондриального генома, попадающих в каждую клетку. Сегрегация как таковая происходит при делении самих примордиальных клеток, и определяющую роль в ней играет случайный дрейф митохондриальных аллелей.

Для прояснения количественных характеристик процесса сегрегации мтДНК мы поставили модельные эксперименты на ранних мышинных зародышах, развивавшихся из зигот, в которые было введено порядка 500 митохондрий человека. Выяснилось, что сегрегация мтДНК начинается с первого деления зародыша на бластомеры. Всего же в ходе двух-трех первых делений мышинного эмбриона чужеродная мтДНК (игравшая в наших опытах роль мутантной) распределялась по дочерним клеткам в составе примерно 10 единиц сегрегации [17].

Итак, понятно, что в механизм сегрегации мтДНК вовлекаются не единичные молекулы, но все же не совсем ясно, что следует считать единицей сег-

регации – митохондрию, нуклеоид или сочетание их обоих. Как показали наши исследования распределения мтДНК человека, введенной в составе митохондрий в зиготу мыши, по тканям и органам зародышей и родившихся животных, роль целостных митохондрий при сегрегации мтДНК, по-видимому, невелика [1, 17, 80, 84]. После того, как зародыш претерпел несколько делений, найти в его клетках чужеродные митохондрии было невозможно, вероятно, из-за их последовательных слияний с органеллами мыши. Однако мтДНК человека уверенно обнаруживалась на всех стадиях пре- и постнатального развития, хотя и не во всех тканях. Параллельно с мтДНК человека всегда обнаруживалась и мтДНК мыши, т. е. мы получали межвидовую гетероплазму. Не менее чем в 14% случаев чужеродная мтДНК передавалась по материнской линии следующему поколению животных [16, 17]. Можно с осторожностью предположить, что единицами сегрегации в наших опытах являлись не митохондрии, а «пакеты» мтДНК (скорее всего, нуклеоиды), что обусловило повторявшийся характер распределения чужеродной мтДНК. На основании наших результатов ничего нельзя сказать о сочетанном влиянии митохондрий и находящихся в них нуклеоидов на сегрегацию мтДНК [37]. Это допущение подразумевает, что скорость сегрегации при митозе должна зависеть от топологии мтДНК в пределах органеллы и от доли гетероплазмичных нуклеоидов, т. е. содержащих не менее двух вариантов митохондриального генома. Такая гипотеза серьезно упрощает реальную картину, ведь если при сегрегации нет слияния/разделения нуклеоидов и обмена мтДНК между ними, то нестрогая репликация быстро элиминировала бы гетероплазмичные нуклеоиды.

Сложные и плохо изученные особенности митохондриальной генетики практически не оставляют возможности для генетического консультирования семей, в которых отмечены случаи так называемых «митохондриальных болезней» с материнским наследованием. За последние 50 лет описано более сотни синдромов с нарушениями окислительного фосфорилирования (OXPHOS), вызванными точечными мутациями или делециями в мтДНК, когда нарушен синтез белковых цепей, формирующих комплексы дыхательной цепи. Как правило, выраженность расстройства обмена энергии в клетке прямо пропорциональна доле мутантных копий мтДНК в ее митохондриях и варьирует от полного отсутствия нарушений (т. е. нормального уровня обмена энергии) до нулевого уровня OXPHOS. Таким образом, гетероплазмия и репликативный отбор нередко приводят к тому, что индивидуумы с идентичным ядерным геномом (однойцевые близнецы) наследуют различные митохондриальные генотипы и, как результат,

различаются фенотипически – лишь у одного из них развивается болезнь OXPHOS.

Почти каждый из известных синдромов с нарушением OXPHOS определяется какой-либо мутацией следующего типа: *i*) нуклеотидные замены в генах, кодирующих полипептидные цепи (missense-мутации); *ii*) нуклеотидные замены в генах, кодирующих тРНК; *iii*) делеции или вставки в мтДНК; *iv*) мутации, изменяющие число копий мтДНК.

Примером патологии, вызванной точечными мутациями, является наследственная оптическая нейроретинопатия Лебера (LHON), характеризующаяся быстрой потерей зрения, двигательными расстройствами, микроангиопатией сетчатки. Мутации в генах тРНК обуславливают развитие миоклональной эпилепсии с рваными красными волокнами (MERRF), с прогрессирующей атаксией, мышечной слабостью и деменцией. Делеции вызывают синдром Кирнса-Сэйра (KSS) с атаксией, гиперпаратиреоидизмом, ретинопатией. Отдельные симптомы (миопатия, ретинопатия) нередко встречаются при разных митохондриальных болезнях, что усложняет диагноз и прогноз течения заболевания.

Приведенные сведения имеют информационную ценность в двух аспектах. Во-первых, они показывают необходимость интенсивного изучения фундаментальных основ митохондриальной генетики, во-вторых, и это главное, на их примере видно, сколь неверно и рискованно упрощать картину наследования разнообразных признаков, сводя ее к относительно небольшому числу природных комбинаций с последовательностями нуклеотидов.

Фундаментальной парадигмой генетики как науки, ее краеугольным камнем является выяснение взаимоотношений «генотип/фенотип». При этом исследователи лишь сравнительно недавно получили возможность изучать биологический феномен, лежащий в основе формирования всего огромного разнообразия живых организмов и клеток, их составляющих. Речь идет о дифференцировке клеток в эмбриогенезе. В последнее время этот малоизученный процесс стал необычайно привлекательным для исследования, ввиду все большего количества данных, указывающих на его критическую роль в различных патологических процессах, возникающих во взрослом состоянии, и очевидного значения для культивирования эмбриональных стволовых клеток, которые предполагается использовать в терапевтических целях. Именно в раннем эмбриогенезе во взаимодействии между мужским и женским генотипами зиготы и зародыша и окружающей средой закладываются эпигенотипы различных бластомеров, а далее – органов и тканей.

При слиянии половых клеток образуется зигота – единичная клетка, содержащая всю информацию,

необходимую для формирования целого организма, образованного миллиардами клеток, сгруппированных в многочисленные клеточные типы. Гены для создания всех частей тела имеются в каждой клетке нашего организма, но лишь некоторые из этих генов активны. Это происходит благодаря особой системе регуляции генетической активности, обусловленной так называемыми эпигенетическими механизмами. Как и в случае с термином «ген», изначальный смысл понятия «эпигенетика» сильно изменился с 1942 г., когда оно было введено в обиход Уоддингтоном. Тогда под этим термином понималось взаимодействие генотипа и фенотипа. Сегодня одним из определений понятия «эпигенетика» является: «Изучение изменений функции гена, которые наследуются в результате митоза и/или мейоза и не могут быть объяснены изменениями в нуклеотидной последовательности ДНК» [74]. Из такого определения следует, что понятие «ген» выходит за пределы простой последовательности нуклеотидов, и молекулярным биологам было бы неплохо вернуться к исходному пониманию генетики как учения о наследственности и изменчивости, а не методологии исследования химических полимеров.

Итак, эпигенетика – это стабильные изменения в геноме, наследуемые в ходе клеточных делений и, в ряде случаев, между поколениями, но не определяемые последовательностями нуклеотидов в ДНК. Эпигенетическое репрограммирование – это процесс, с помощью которого генотип организма взаимодействует с окружающей средой, образуя фенотип. Этим и объясняются индивидуальные колебания и возникновение уникальности клеток, тканей и органов, несмотря на идентичность генетической информации. Главными эпигенетическими факторами принято считать модификации гистонов, метилирование ДНК и некодирующие РНК [6, 55]. К ним следует отнести также, как показал целый ряд недавних исследований, и такой важный фактор, как пространственная организация ядра [7, 31]. Эти механизмы участвуют в таких клеточных функциях, как геномная стабильность, X-хромосомная инактивация, генный импринтинг, мозаичный эффект положения, парамутации, моноаллельная экспрессии и, в более широком смысле, различия в экспрессии между аллелями. Эпигенетическое репрограммирование придает большую пластичность в развитии организма, благодаря чему в течение определенных критических периодов эндогенные или экзогенные факторы могут изменять функционирование определенных органных систем. Эпигенетические изменения обратимы, по крайней мере, в линии половых клеток, и они часто действуют на расстоянии. Это расстояние может быть относительно небольшим, порядка тысяч пар нуклеотидов, либо большим, по-

рядка миллионов нуклеотидных пар [33]. Весьма вероятно, что эпигенетические изменения выражаются в модификациях хроматина, и один из интригующих вопросов заключается в том, имеются ли общие типы таких модификаций, отвечающие за различные варианты эпигенетических эффектов. В многоклеточном организме именно эпигенетические эффекты обуславливают многообразие типов клеток, идентичных по своему генотипу [65]. Такое фенотипическое разнообразие вызвано различиями в картине генной экспрессии между различными группами клеток, а в случае нейронов – и между отдельными клетками. Стабильное поддержание таких различий зависит от эпигенетического контроля над генной экспрессией, проявляющегося в регулировании ее уровня.

Это регулирование осуществляется благодаря указанной выше системе медиаторов. Контроль над генной экспрессией включает в себя физическую «маркировку» ДНК без изменения последовательности нуклеотидов. Маркировка происходит путем добавления метильных групп к определенным цитозиновым основаниям [2] и/или за счет упаковки ДНК в высоко конденсированный хроматин [76], включая крайнюю степень конденсации – гетерохроматин. Такого рода модификации вмешиваются во взаимодействие между ДНК и белками, обеспечивающими транскрипцию. В результате эпигенетически модифицированные аллели не транскрибируются, что и приводит к изменению фенотипа в отсутствие изменений в нуклеотидных последовательностях. Хорошо известно, что «молчащие» аллели могут наследоваться в течение многих циклов репликации ДНК, а значит, эпигенетическая маркировка может сохраняться на протяжении многих митотических делений.

Эпигенетические модификации действуют подобно переключателям, контролирующим генную активность так, что только гены, действие которых необходимо в данной клетке, фактически включены. Эти модификации обеспечивают «память» о генной активности, передающуюся в ходе каждого клеточного деления, чтобы, например, клетки печени образовывали при делении именно себе подобные, а не нейроны или миоциты. Метилирование ДНК, за некоторыми исключениями, обычно связывают с подавлением генной экспрессии, поскольку промоторы активно экспрессирующихся генов, как правило, не метилированы. Другим важным эпигенетическим механизмом является ремоделирование, т. е. изменение структуры хроматина, также связанное с регуляцией экспрессии генов [79].

Эпигенетические механизмы модулируют экспрессию генов, локализованных на любой хромосоме, но наиболее ярким примером эпигенетической регуляции являются выключение одной из X хромо-

сом, встречающееся у самок млекопитающих [15], а также родительский «импринтинг» [68].

У самок млекопитающих одна из X хромосом выключается для компенсации различий в дозе генов между самцами (XY) и самками (XX). Инактивация X хромосомы у самок протекает в раннем эмбриогенезе, когда любая из двух X хромосом претерпевает цитологически выявляемую гетерохроматинизацию (т. е. ведет себя подобно центромерному гетерохроматину). Такая инактивированная X хромосома (Xi) далее стабильно наследуется в ходе клеточных делений.

Необходимо отметить, что инактивация второй X хромосомы не бывает стопроцентной. Показано, что примерно 15% генов полностью избегают инактивации, а еще 10% инактивируются в весьма различной степени [23]. Первая порция генов, как предполагается, служит основой для «подстраховки» в случае повреждений, несовместимых с жизнью, в одной из аллелей, а вторая – для обеспечения огромной вариативности фенотипов женских особей.

Геномный импринтинг – это эпигенетическая модификация индивидуальной родительской хромосомы в гамете или зиготе, приводящая к неодинаковой экспрессии двух аллелей гена в соматических клетках потомства [5]. Дифференциальная экспрессия двух аллелей может происходить либо во всех клетках организма, либо в определенных тканях и/или на определенных стадиях развития. Уже выявлено около 80 таких генов, и их число постоянно растет. Одна из отличительных черт импринтированных участков хромосомы – дифференциальное аллель-специфичное метилирование – обычно обнаруживается в особых, так называемых дифференциально метилированных районах (ДМР).

И при выключении X хромосомы, и в случае родительского импринтинга наблюдается феномен моноаллельной экспрессии генов [45]. Это явление привлекает особое внимание в свете проблемы фенотипического разнообразия на уровне клеток и организмов. Единственная аллель, гены которой экспрессируются (и поэтому называются моноаллельными генами), избирается либо случайно (случайные моноаллельные гены), либо в зависимости от пола родителя [27]. Диапазон моноаллельной экспрессии огромен – от единичных генов (гены некоторых иммуноглобулинов, интерлейкинов, рецепторов природных клеток-киллеров, одорантных рецепторов, рецепторов феромонов) до небольших скоплений или кластеров импринтированных генов и, наконец, целых хромосом, несущих до 3 тыс. генов (X-хромосомная инактивация).

Согласно современным воззрениям, моноаллельная экспрессия во всех перечисленных вариантах представляет собой определенный биологический

риск. Число генов, подверженных такого рода регуляции, в сравнении с их общим числом у человека и других млекопитающих, невелико. Однако все они входят в число генов, наиболее важных для жизнедеятельности организма. Повреждение моноаллельного гена лишает организм определенного признака, связанного с индивидуальным фенотипическим профилем клеток по кодируемым такими генами белкам, ответственным, например, за формирование иммунного ответа или восприятие запахов одорантными рецепторами ольфакторных клеток [58]. Это может приводить к развитию патологии. С другой стороны, моноаллельность ведет к большему числу вариантов экспрессии (как минимум в 2 раза больше, чем в случае биаллельно экспрессирующихся генов), обеспечивая большую фенотипическую гибкость и расширяя возможности адаптации.

То же можно сказать и о моноаллельном характере наследования импринтированных генов, играющих особую роль в раннем развитии зародыша (т. е. в процессе клеточной дифференцировки) и в деятельности клеток мозга [71]. Можно предположить, что в процессе эмбрионального развития действие именно таких генов определяет необходимую комплементарность отцовского и материнского геномов, а их активность в головном мозге обеспечивает индивидуальность различных нейронов. В обоих случаях увеличение числа клеточных фенотипов, вызванное моноаллельностью ключевых генов, играет важнейшую роль.

В последнее время появляются данные о том, что и в биаллельно экспрессирующихся генах интенсивность экспрессии аллелей может быть различной [78]. Это создает огромное число вариантов общей палитры экспрессирующихся белков (возможно, регуляторной РНК), что в значительной степени обуславливает фенотипическое разнообразие. Какие механизмы могут определять либо полное выключение одной из аллелей (группы аллелей) при моноаллельной экспрессии, либо вариации интенсивности при биаллельной экспрессии? Можно предположить, что количество регуляторных генетических элементов существенно превосходит число генов, кодирующих синтез белков. Для эффективной регуляции этим элементам необходимо распределиться по всему геному и не кодировать структурные белки, а, скорее всего, быть ассоциированными с их генами.

В свете сказанного следует рассмотреть особый класс последовательностей ДНК, на первый взгляд не имеющий отношения к эпигенетике, и в частности к регуляции генной экспрессии. Речь идет о *повторяющихся последовательностях* ДНК [24]. Эти элементы разбросаны по всему геному человека и составляют почти 30% его. Сравнительно недавно повторяющиеся последовательности относили к так

называемой «junk DNA» («ДНК-хламу»). Считалось, что они не имеют какой-либо биологической функции и передаются из поколения в поколение просто благодаря «эгоистичной» саморепликации. Однако в последнее время было выяснено, что, по крайней мере, некоторые типы повторов ДНК биологически очень важны [4, 21].

Одним из классов, на которые подразделяют повторы ДНК, является *умеренно повторяющаяся ДНК*.

Обычно эти элементы представляют собой последовательности от 150 до 300 пн (пар нуклеотидов), которые повторяются тысячи раз. К ним относятся повторы с важной функцией, такие, как гены рибосомной РНК и транспортной РНК. Однако функция большей части таких повторов неизвестна. К категории умеренно повторяющейся ДНК относятся *последовательности тандемных повторов*, которые располагаются один после другого и присутствуют в виде кластеров в небольшом числе участков хромосомы. Помимо них, существуют *рассеянные повторы ДНК*, разбросанные по всему геному, как, например, повторы *Alu*, каждый из которых состоит примерно из 300 пн. Эти повторы встречаются в числе около 1 млн копий на геном и могут быть различными по составу. Их общая черта – обогащенность динуклеотидами CpG, которые у эукариот являются основными мишенями для метилирования. В большинстве соматических тканей такие повторы полностью метилированы, но в половых клетках степень их метилирования различна [49]. Напрямую не связанные с транскрипцией эти эпигенетические модификации, привносимые в будущий организм материнскими и отцовскими клетками, играют пока невыясненную роль.

Такие повторы, как *Alu*, называются короткими рассеянными повторами (SINEs, short interspersed repeats), тогда как более длинные рассеянные повторы, состоящие из нескольких тысяч пар оснований, относят к категории LINEs (long interspersed repeats). Большинство рассеянных повторов относятся к транспозабельным генетическим элементам, обладающим свойством мультиплицироваться и менять локализацию в геноме. К рассеянным повторам относятся и элементы, подобные ретровирусам (ретротранспозоны и эндогенные ретровирусы). Их важной особенностью является способность экспрессироваться, хотя эта экспрессия носит «эгоистический» характер, обеспечивая упомянутую тенденцию к амплификации и транспозиции в геноме. Вероятно, они наделены какой-то функцией, иначе эволюция вряд ли позволила бы им сохраниться. В пользу такого предположения говорит то, что количество LINE-1, одного из представителей LINEs, значительно различается в аутосомах при их сравнении с X хромо-

сомой, а также между импринтированными и неимпринтированными генами. В Xi и импринтированных районах других хромосом LINE-1 встречается гораздо чаще [22, 46]. При этом повторы локализованы, в основном, в центре Xi и на границах импринтированных генов [10]. Однако в тех же участках импринтированных генов число SINEs, наоборот, уменьшено [44]. Эти данные пока лишь заставляют думать о вероятной взаимосвязи между присутствием различных рассеянных повторов и исключением экспрессии генов, но не позволяют объяснить, какова роль повторов в осуществлении импринтинга и X-хромосомной инактивации.

На возможную роль LINE-1 в инактивации X хромосомы указывает и анализ корреляции между содержанием и локализацией LINEs и моноаллельной экспрессией [51]. Подсчет LINEs в аутосомных моноаллельных генах (т. е. экспрессирующихся независимо от принадлежности к родительской хромосоме) показал, что количество таких повторов на их границах во много раз больше, чем в тех же участках биаллельных генов. Импринтированные гены, как и моноаллельные, имеют высокое содержание LINEs. Аналогия между импринтированными и моноаллельными генами прослеживалась и при анализе содержания SINEs, которое в обоих случаях было существенно меньше, чем в генах с биаллельной экспрессией. Весьма вероятно, что транспозабельные элементы вовлечены в эпигенетическую регуляцию, хотя и неясно, каким образом.

Другим классом повторяющихся ДНК является *высокоповторяющаяся ДНК*. Это короткие последовательности, часто менее 10 пн в длину, присутствующие в количестве от сотен и тысяч до миллионов копий на геном и повторяющиеся тандемно. В зависимости от размера, такие повторы относят к *микросателлитам*, *минисателлитам* и *макросателлитам* [9]. Секвенирование ДНК человека выявило такие повторы как в экзонах, так и в регуляторных (некодирующих белки) участках различных генов, а именно: в 5'- или 3'-нетранслируемых районах, либо внутри интронов.

Микросателлиты – это тандемные повторы последовательностей из 1–7 нуклеотидов, тогда как минисателлиты состоят из 10–100 азотистых оснований. Сосредоточенные в центромерных и теломерных районах хромосом макросателлиты имеют большую длину и гетерогенны по составу. Все эти повторы привлекли к себе внимание, когда выяснилось, что различные болезни человека связаны с экспансиями и сокращениями длины микро- и минисателлитов по сравнению с обычными вариациями протяженности подобных коротких последовательностей ДНК. Во всех случаях существенное удлинение (экспансия) или укорочение таких регуляторных микро- и мини-

сателлитов приводит к аномальной экспрессии генов, с которыми они ассоциированы и, как следствие, к патологии [26, 29]. Но, что особенно интересно, изменение длины таких повторов зависит от пола родителя, напоминая импринтинг, хотя точно не известно, в какой из периодов гаметогенеза и/или эмбриогенеза происходят сами изменения. Сокращение или экспансия зависят и от уровня метилирования ДНК на данном участке, что также указывает на явные эпигенетические механизмы явления.

Между аллелями импринтированных генов также найдено различие в числе небольших кластерированных повторов, но, в отличие от транспозабельных элементов, не на флангах, а в ДМР. У человека уменьшение длины повтора D4Z4 в одном из гомологов определенного района хромосомы 4q ведет к распространенному заболеванию – плече-лопаточно-лицевой дистрофии (FSHD) [82]. При этом болезнь может проявиться у одного из монозиготных близнецов мужского пола, имеющих одинаковый генотип. Ген или гены, вовлеченные в возникновение патологии, не определены. Ясно только, что уменьшение числа копий повтора D4Z4 ниже 11 на одной из гомологичных хромосом, по сравнению с 11–100 копиями в норме, связано с проявлениями болезни. Предполагается, что укорочение приводит к исчезновению гетерохроматина в одном из гомологов, и, как следствие, к дополнительной экспрессии пока не установленных генов, локализованных близко к D4Z4. Эта последовательность является GC-обогащенной, поэтому можно было ожидать, что к вариациям в ее протяженности имеет отношение метилирование ДНК. Сравнительно недавние исследования показали, что повтор D4Z4 у больных с FSHD не только укорочен, но и деметилирован [83].

Было также установлено, что снижение уровня метилирования по сравнению с нормой ведет к резкому увеличению нестабильности ряда тринуклеотидных повторов, минисателлитов и макросателлитов [60]. Интересно, что потеря стабильности зависит от того, какова длина повтора в норме. При этом как увеличение, так и укорочение сателлитной последовательности может быть связано с возникновением патологии. Кроме того, очень важно, что в таких случаях отклонения от нормы наблюдаются лишь в одной из гомологичных хромосом, как и в случае различий по количеству ретротранспозонов на флангах (границах) импринтированных генов.

Поскольку большая часть генов экспрессируется с обеих аллелей, трудно понять, почему при наличии «запасной» аллели нестабильность повторов способствует возникновению патологии. Нельзя исключить, что это обусловлено еще одной, возможно, самой важной функцией повторов, а именно: их ролью в поддержании архитектуры ядра и, в особенности,

пространственного взаиморасположения гомологичных хромосом. Это предположение основано на хорошо известном факте, что многократно повторяющиеся гомологичные последовательности ДНК гораздо эффективнее гибридизуются между собой. На обоснованность нашего предположения указывают все накапливающиеся данные о локализации активных и неактивных в транскрипционном отношении участков хромосом и отдельных генов в различных ядерных компартментах [61, 62]. В пользу этого говорят и данные о преимущественном спаривании импринтированных кластеров в интерфазе и о нарушении такого спаривания при потере импринтинга, об упорядоченном характере репликации таких районов [48, 72]. Физическое спаривание гомологичных последовательностей ДНК может обеспечивать «переговоры» хромосом между собой перед тем, как одна из аллелей будет выключена (моноаллельная экспрессия) или экспрессия ее генов (биаллельные гены) будет понижена. Повторяющиеся последовательности ДНК и РНК в таком случае вызывают формирование «молчащего» хроматина, что влечет за собой выключение импринтированных генов [54].

Из сказанного ясно, насколько необходимы исследования межхромосомных (межаллельных) различий, включая локализацию хромосом, хромосомных доменов и отдельных генов в ядре, и характера репликации различающихся участков. Очень важно также исследовать организацию гомологичных метафазных хромосом и сестринских хроматид как носителей всей информации при клеточных делениях.

Таким образом, природная вариабельность повторов, хотя и в определенных пределах для каждого их конкретного представителя, может использоваться для обеспечения вариабельности экспрессии генов как между клетками, так и между индивидами, участвуя в эпигенетической регуляции формирования фенотипа. Молекулярный механизм такой регуляции в целом остается неясным. Скорее всего, имеет место как цис-регуляция (воздействие на гены, расположенные на той же хромосоме, что и повторы), так и транс-регуляция (действие посредством установления межхромосомных контактов, влияния на пространственную структуру ядра и т. д.).

Приведенные примеры связи собственно нестабильности повторов с факторами эпигенетической регуляции (метилированием ДНК, укладкой хроматина) дают основания предполагать, что стабильность повторов закладывается в процессе гаметогенеза и эмбриогенеза, когда происходит репрограммирование и ремоделирование. Эпигенетическая природа двух последних процессов, предусматривающая определенную обратимость, может вести к патологическим изменениям при некоторых условиях окружающей среды (например, при изменении характера питания),

а также при старении (возникновение рака). Влияние питания родителей и бабушек на эпигенетическое маркирование обусловлено, в основном, колебаниями в источниках металльных групп, необходимых для метилирования ДНК как в ходе формирования ППК, так и в раннем эмбриогенезе. Но эпигенетические механизмы дают основания и для определенного оптимизма, так как они по определению обратимы, и мы должны найти способы их обращать в случае необходимости.

Наиболее важной и в значительной степени неясной остается проблема передачи эпигенетических модификаций как между клетками в ходе репликации, так и между поколениями. Очевидно, что любое утверждение относительно наследования предрасположенности к заболеванию требует рассмотрения возможных механизмов передачи паттерна (характера) эпигенетического маркирования как между клетками при митозе, так и между поколениями организмов. Имеются два основных пути наследования эпигенетического маркирования. Один из них присутствует в делящихся клетках, второй прослеживается между поколениями всего организма. Доказательств переноса маркирования в ходе митоза достаточно, тогда как аргументов в пользу передачи маркирующих признаков между поколениями значительно меньше.

### МИТОТИЧЕСКАЯ НАСЛЕДУЕМОСТЬ

Проблема митотического наследования эпигенетического маркирования тесно переплетается с так называемым «gene bookmarking». Под этим термином понимают процесс генетического и эпигенетического запоминания паттернов активных генов в ходе митоза для последующей передачи дочерним клеткам [42, 75]. Достаточно много исследований указывает на способ наследования таких эпигенетических маркеров, как модификации гистонов. Такого рода феномен обнаружен для нескольких генов [85, 88, 89]. Такое маркирование достигается за счет того, что в ходе митоза определенные в отличие от более ранних взглядов с митотическим хромосома остаются связанными ТФ, ТАТА-binding protein (ТВР), белки модификации гистонов. Особенно надо отметить обнаруженный недавно в митотических хромосомах белок NP95, связывающийся с метилированной ДНК и рекрутирующий DNMT1 в соответствующие сайты после выхода из митоза [77].

Значительно раньше было описано подобное митотическое маркирование в хромосомах дробящихся зародышей мышей, основанное на различном метилировании сестринских хроматид [63, 64, 73] и, видимо, связанное с происходящей в этот период первичной дифференцировкой бластомеров. В пользу такой роли говорят и данные о неравном паттерне

метилования между бластомерами уже на двухклеточной стадии, что наиболее ярко демонстрируется упомянутым выше неравным паттерном общегеномного метилирования у монозиготных близнецов. Очевидными примерами этого являются феномены поддержания X-хромосомной инактивации и геномного импринтинга [65].

### НАСЛЕДОВАНИЕ МЕЖДУ ПОКОЛЕНИЯМИ

Может ли вообще эпигеном передаваться между поколениями? В настоящее время появляется все больше указаний на возможность межгенерационной эпигенетической наследуемости и при этом, как ожидают, точно регулируемой [57]. Один из возможных механизмов, как представляется, может быть основан на передаче между поколениями молекул малых РНК (возможно, микроРНК) [70]. Такой механизм не противоречил бы хорошо установленному «стиранию» метилирования ДНК в первичных половых клетках, т. е. утратой точной «карты» расположения метилированных цитозинов. В пользу такого предположения говорит то, что инъекция в яйцеклетку молекул микроРНК, специфичных для гена CDK9, связанного с развитием сердца, приводила к кардиомиопатии у потомства, т. е. наследуемая патология была по сути эпигенетически опосредована [86]. Обработка исходного поколения крыс деструкторами эндокринной функции вела к дефициту сперматогенеза, опосредованного изменениями метилирования ДНК, и это передавалось трем последующим поколениям [13]. Имеется несколько примеров наследуемости статуса метилирования ретротранспозона IAP (intracisternal A particles). Это LTR ретротранспозоны, экспрессия которых сильно зависит от метилирования. Получены мыши, у которых IAP находится в промоторном районе гена агутти (viable yellow agouti ( $A^y$ )). Экспрессия неметилированного промотора IAP ведет к изменениям в цвете, метаболизме кальция, ожирению и восприимчивости к раку. Изменения метилирования IAP наследуются и могут быть индуцированы уменьшением в рационе доноров металльных групп [57]. Регуляторная роль ретротранспозонов, зависящая от метилирования, была показана и для гена  $Axin^{Fu}$  [69].

Изменения в метилировании  $A^y$  IAP, индуцированные изменением источника метильных групп в пище, могут передаваться следующему поколению. Таким образом, по крайней мере, у животных-моделей было показано, что индуцируемые внешними факторами эпигенетические изменения способны наследоваться и включают восстановление эпигенетического маркирования после репликации с участием упомянутых выше механизмов, включающих

передачу РНК, как для гена CDK9. В этом контексте нельзя не вспомнить и данные о том, что некоторые типы повторов ДНК избегают стирания метилирования при межгенерационной передаче [49]. Это также указывает на особую роль повторов ДНК как возможных эпигенетических регуляторов экспрессии.

Что касается эпигенетического наследования у человека, то наиболее убедительны данные относительно связанной с раком эпимутации, заключающейся в аномальном метилировании и выключении одной из аллелей гена *MLH1*, переданной от матери одному из трех сыновей [36, 57].

Ряд эпидемиологических фактов непрямо свидетельствует об эпигенетической наследуемости у человека. Так, при анализе трех поколений семей было показано, что питание дедушки было связано с риском смерти внуков, а бабушкино питание было сцеплено с риском для внучек [66]. Эти эффекты, как предполагают, связаны с эпигенетическим нарушением генов, имеющих отношение к деятельности эндокринных желез [13]. Введение в организм в период эмбриональной закладки гонадного пола винклозолина, нарушающего развитие эндокринной системы, вело к эпигенетическому репрограммированию линии мужских первичных половых клеток. В поколениях F1–F3 это приводило к развитию заболевания в более позднем возрасте при нарушении работы 196 генов. Наиболее разительные нарушения наблюдались для генов, кодирующих метилазы *Dnmt3A* и *Dnmt3L* [13].

Таким образом, сегодня накопилось достаточно сведений, позволяющих пересмотреть концепцию о том, что восприимчивость к заболеваниям определяется исключительно наследственной информацией, записанной в первичной последовательности ДНК. Индивиды обладают различными генотипами, диктующими, как они будут реагировать на эндогенные влияния, такие, как факторы развития, гормоны и цитокины, или на экзогенные воздействия, включающие доступность продуктов питания, инфекции, физическую активность, социальное поведение и другие условия окружающей среды. С течением времени такое взаимодействие с указанными факторами формирует основу для генетической варибельности в восприимчивости к заболеванию. Аберрантные изменения в линейной последовательности ДНК приводят к мутациям, делециям, слиянию генов, тандемным дупликациям и/или генной амплификации, что ведет к нарушению регуляции экспрессии генов, лежащей в основе возникновения и развития заболеваний [47, 50, 56].

Однако становится все более ясно, что эпигенетические нарушения генной экспрессии играют, как минимум, не менее важную роль в развитии заболевания [30, 32, 39], и, скорее всего, этот процесс

даже более восприимчив к внешним колебаниям. Предполагается, что эпигенетические модификации – изменения в генной экспрессии, протекающие без изменений в последовательности ДНК, могут наследоваться митотически и передаваться между поколениями [8, 12, 69]. При этом необходимо отметить, что если митотическое наследование установлено достаточно твердо, то факт передачи эпигенетических модификаций между поколениями пока ограничен лишь несколькими примерами [87].

Суммируя все изложенное, следует признать, что освоенность некоторых областей современной молекулярной генетики – успокаивающая иллюзия. Несомненно, достижения последних лет впечатляют, но они же показывают, насколько мы далеки от понимания многих фундаментальных основ передачи информации в живой природе и как много предстоит сделать, чтобы хотя бы частично закрыть эти пробелы. Уже понятно, что простое наращивание парка высокотехнологичных инструментов и все более точных приборов не приведет к сколько-нибудь быстрому, а главное, кардинальному прорыву в понимании стоящих перед исследователями проблем. Некоторые надежды можно связывать с разработкой и применением новых концепций о генерировании и распознавании трехмерных образов на молекулярном уровне как способе передачи и хранения молекулярно-генетической информации. В случае успешного развития молекулярных дисциплин в этом направлении можно ожидать и существенного улучшения понимания нами большего числа вариантов кодирования и расшифровки информации на молекулярном уровне. На этой оптимистической ноте и хочется закончить настоящий обзор.

## Литература

1. Басе М.Т., Соколова В.А., Кустова М.Е. и др. Анализ эффективности получения трансмитохондриальных мышей путем микроинъекции митохондрий человека в зиготу мыши // Мед. акад. журн. 2005. Т. 5. С. 55–61.
2. Ванюшин Б.Ф. Энзиматическое метилирование ДНК – эпигенетический контроль за генетическими функциями клетки // Биохимия. 2005. Т. 70. С. 598–611.
3. Васильев В.Б. Генетические основы митохондриальных болезней. СПб.: Нестор-История, 2006.
4. Гайццоки В.С. и Паткин Е.Л. Сателлитные ДНК и болезни – возможные механизмы. Тринуклеотидные повторы // Генетика. 2000. Т. 36. С. 869–886.
5. Конюхов Б.В. и Платонов Е.С. Геномный импринтинг у млекопитающих // Генетика. 2001. Т. 37. С. 5–18.
6. Паткин Е.Л. Эпигенетические механизмы распространенных заболеваний человека. СПб.: Нестор-История, 2008. 200 с.

7. Паткин Е.Л., Сучкова И.О. Регуляторные механизмы импринтинга у млекопитающих // Цитология. 2006. Т. 48. С. 578–594.
8. Сломинская Н.А., Сучкова И.О., Клинская Т.А. и др. Особенности межгенерационной передачи экзогенной сателлитной ДНК быка у трансгенных мышей // Цитология. 2006. Т. 48. С. 522–552.
9. Хемлебен В., Беридзе Т.Г., Бахман Л., Коварик Я. и Торрес Р. Сателлитные ДНК // Усп. биол. хим. 2003. Т. 43. С. 267–306.
10. Allen E., Horvath S., Tong F. et al. High concentrations of long interspersed nuclear element sequence distinguish monoallelically expressed genes // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003. Vol. 100. P. 9940–9945.
11. Anderson S., Bankier A.T., Barrell B.G. et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome // Nature. 1981. Vol. 290. P. 457–465.
12. Anway M.D., Cupp A.S., Uzumcu M., Skinner M.K. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility // Science. 2005. Vol. 308. P. 1466–1469.
13. Anway M.D., Rekow S.S., Skinner M.K. Transgenerational epigenetic programming of the embryonic testis transcriptome // Genomics. 2008. Vol. 9. P. 30–40.
14. Ashley M.V., Laipis P.J. and Hauswirth W.W. Rapid segregation of heteroplasmic bovine mitochondria // Nucleic Acids Res. 1989. Vol. 17. P. 7325–7331.
15. Avner P. and Heard E. X chromosome inactivation: counting, choice and initiation // Nat. Rev. Genet. 2001. Vol. 2. P. 59–67.
16. Bass M.G., Sokolova V.A., Kustova M.E. et al. Assaying the probabilities of obtaining maternally inherited heteroplasmy as the basis for modeling OXPHOS diseases in animals // Biochim. Biophys. Acta. 2006. Vol. 1757. P. 679–685.
17. Bass M.G., Sokolova V.A., Kustova M.E. et al. Trans-mitochondrial mice in studying mtDNA distribution and transmission // Horizons in DNA Research. 2010. Vol. 1; Jason R. Chesterton, ed., Nova Publ. N.Y. P. 44–51.
18. Birky C.W., Jr. Relaxed and stringent genomes: Why cytoplasmic genes don't obey Mendel's laws // J. Hered. 1994. Vol. 85. P. 355–365.
19. Birky C.W., Jr. Uniparental inheritance of mitochondrial and chloroplast genes: Mechanisms and evolution // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1995. Vol. 92. P. 11331–11338.
20. Birky C.W., Jr. The inheritance of genes in mitochondria and chloroplasts: laws, mechanisms, and models // Ann. Rev. Genet. 2001. Vol. 35. P. 125–148.
21. Bois P. R.J. Hypermutable minisatellites, a human affair? // Genomics 2003. Vol. 81. P. 349–355.
22. Boyle A., Ballard G., and Ward D. Differential distribution of long and short interspersed element sequences in the mouse genome: chromosome karyotyping by fluorescence in situ hybridization // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1990. Vol. 87. P. 1151–1161.
23. Carrell I. and Willard H.F. X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females // Nature. 2005. Vol. 434. P. 279–280.
24. Catasti P., Chen X., Mariappan S.V., Bradbury E. M. and Gupta G. DNA repeats in the human genome // Genetica. 1999. Vol. 106. P. 15–36.
25. Chen X., Prosser R., Simonetti S. et al. Rearranged mitochondrial genomes are present in human oocytes // Am. J. Hum. Genet. 1995. Vol. 57. P. 239–247.
26. Chen J.-M., Stenson P.D., Cooper D.N. and Ferec C. A systematic analysis of LINE-1 endonuclease-dependent retrotranspositional events causing human genetic disease // Hum. Genet. 2005. Vol. 117. P. 411–427.
27. Chess A. Monoallelic expression of protocadherin genes // Nat. Genet. 2005. Vol. 37. P. 120–121.
28. Chinnery P.F. and Samuels D.C. Relaxed replication of mtDNA: a model with implications for the expression of disease // Am. J. Hum. Genet. 1999. Vol. 64. P. 1158–1165.
29. Cleary J.D. and Pearson C.E. The contribution of cis-elements to disease-associated repeat instability: clinical and experimental evidence // Cytogenet. Genome Res. 2003. Vol. 100. P. 25–55.
30. Dolinoy D.C., Weidman J.R., Jirtle R.L. Epigenetic gene regulation: linking early developmental environment to adult disease // Reprod. Toxicol. 2007. Vol. 23. P. 297–307.
31. Fraser P., Bickmore W. Nuclear organization of the genome and the potential for gene regulation // Nature. 2007. Vol. 447. P. 413–441.
32. Godfrey K.M., Lillycrop K.A., Burdge G.C. et al. Epigenetic mechanisms and the mismatch concept of the developmental origins of health and disease // Pediatr. Res. 2007. Vol. 61. P. 5R–10R.
33. Grewal S.I.S. and Moazed D. Heterochromatin and epigenetic control of gene expression // Science. 2003. Vol. 301. P. 798–802.
34. Hauswirth W.W. and Laipis P.J. Mitochondrial DNA polymorphism in a maternal lineage of Holstein cows // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1982. Vol. 79. P. 4686–4690.
35. Hermann G.J., King E.J. and Shaw J.M. The yeast gene, MDM20, is necessary for mitochondrial inheritance and organization of the actin cytoskeleton // J. Cell Biol. 1997. Vol. 137. P. 141–153.
36. Hitchins M.P., Wong J.J., Suthers G. et al. Inheritance of a cancer-associated MLH1 germ-line epimutation // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. P. 697–705.
37. Howell N. Human mitochondrial diseases: answering questions and questioning answers // Intern. Rev. Cytol. 1999. Vol. 186. P. 49–116.
38. Jenuth J.P., Peterson A.C., Fu K. and Shoubridge E.A. Random genetic drift in the female germline explains the rapid segregation of mammalian mitochondrial DNA // Nature Genet. 1996. Vol. 14. P. 146–151.
39. Jiang Y.H., Bressler J., Beaudet A.L. Epigenetics and human disease // Ann. Rev. Genomics Hum. Genet. 2004. Vol. 5. P. 479–510.

40. Johannsen W. (1903) Om arvelighed i samfund og i rene linier. Oversigt over det Kongelige Danske Videnskabernes Selskabs Forhandlinger. Vol. 3. P. 247–270. German ed. Erbllichkeit in Populationen und in reinen Linien (1903) Gustav Fischer, Jena
41. Johannsen, W. (1909) Elemente der exakten Erblchkeitslehre. Gustav Fischer, Jena.
42. John S., Workman J.L. Bookmarking genes for activation in condensed mitotic chromosomes // *BioEssays*. 1998. Vol. 20. P. 275–279.
43. Kaneda H., Hayashi J.-I., Takahama S. et al. Elimination of paternal mitochondrial mtDNA in intraspecific crosses during early mouse embryogenesis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1995. Vol. 92. P. 4542–4546.
44. Ke X., Thomas N.S., Robinson D.O., and Collins A. The distinguishing sequence characteristics of mouse imprinted genes // *Mamm. Genome*. 2002. Vol. 13. P. 639–645.
45. Knight J.C. Allele-specific gene expression uncovered // *Trends Genet*. 2004. Vol. 20. P. 113–116.
46. Korenberg J.R. and Rykowski M.C. Human genome organization: Alu, lines, and the molecular structure of metaphase chromosome bands // *Cell*. 1988. Vol. 53. P. 391–400.
47. Kroll T.G. Molecular events in follicular thyroid tumors // *Cancer Treat. Res*. 2004. Vol. 122. P. 85–105.
48. La Salle J.M. and Lalonde M. Homologous association of oppositely imprinted chromosomal domains // *Science*. 1996. Vol. 272. P. 725–728.
49. Lees-Murdock D.J., De Felici M., Walsh C.P. Methylation dynamics of repetitive DNA elements in the mouse germ cell lineage // *Genomics*. 2003. Vol. 82. P. 230–237.
50. Liu Y., Freedman B.I. Genetics of progressive renal failure in diabetic kidney disease // *Kidney Int. Suppl*. 2005. P. S94–97.
51. Lyon M.F. X-chromosome inactivation: a repeat hypothesis // *Cytogenet. Cell Genet*. 1998. Vol. 80. P. 133–137.
52. Manfredi G., Thyagarajan D., Papadopoulou L.C. et al. The fate of human sperm-derived mtDNA in somatic cells // *Am. J. Hum. Genet*. 1997. Vol. 61. P. 953–960.
53. Matthews P.M., Brown R.M., Morten K. et al. Intracellular heteroplasmy for disease-associated point mutations in mtDNA: Implications for disease expression and evidence for mitotic segregation of heteroplasmic units of mtDNA // *Hum. Genet*. 1995. Vol. 96. P. 261–268.
54. Matzke M., Matzke A. and Kooter J. RNA: guiding gene silencing // *Science*. 2001. Vol. 293. P. 1080–1083.
55. Mehler M.F. Epigenetic principles and mechanisms underlying nervous system functions in health and disease // *Progr. Neurobiol*. 2008. Vol. 86. P. 305–341.
56. Moore M.A. Converging pathways in leukemogenesis and stem cell self-renewal // *Exp. Hematol*. 2005. Vol. 33. P. 719–737.
57. Morgan D.K., Whitelaw E. The case for transgenerational epigenetic inheritance in humans // *Mamm. Genome*. 2008. Vol. 19. P. 394–397.
58. Murphy S.K. and Jirtle R.L. Imprinting evolution and the price of silence // *BioEssays*. 2003. Vol. 25. P. 577–588.
59. Nass S. and Nass M.M.K. Intramitochondrial fibres with DNA characteristics // *Cell. Biol*. 1963. Vol. 19. P. 593–629.
60. Nichol K. and Pearson C.E. CpG Methylation Modifies the Genetic Stability of Cloned Repeat Sequences // *Genome Res*. 2002. Vol. 12. P. 1246–1256.
61. Osborn C.S., Chakalova T., Brown K. et al. Active genes dynamically colocalize to shared sites of ongoing transcription // *Nat. Genet*. 2004. Vol. 36. P. 1065–1071.
62. Parada L.A., Sotiriou S. and Misteli T. Spatial genome organization // *Exp. Cell Res*. 2004. Vol. 296. P. 64–70.
63. Patkin E.L. Asymmetry of sister chromatids methylation of preimplantation mouse embryo chromosomes as revealed by nick translation in situ // *Cytogenet. Cell Genet*. 1997. Vol. 77. P. 82–83.
64. Patkin E.L., Kustova M.E., Peticone P. The influence of demethylation agents on the preimplantation mouse development // *Zygote*. 1998. Vol. 6. P. 351–358.
65. Patkin E.L. Epigenetic mechanisms for primary differentiation in mammalian embryos // *Internat. Rev. Cytol*. 2002. Vol. 216. P. 81–130.
66. Pembrey M.E., Bygren L.O., Kaati G. et al. ALSPAC Study Team. Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans // *Eur. J. Hum. Genet*. 2006. Vol. 14. P. 159–166.
67. Penman S. Rethinking cell structure // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1995. Vol. 92. P. 5251–5257.
68. Rakyan V.K., Preis J., Morgan H. D. and Whitelaw E. The marks, mechanisms and memory of epigenetic states in mammals // *Biochem. J*. 2001. Vol. 356. P. 1–10.
69. Rakyan V.K., Chong S., Champ M.E. et al. Transgenerational inheritance of epigenetic states at the murine Axin(Fu) allele occurs after maternal and paternal transmission // *PNAS USA*. 2003. Vol. 100. P. 2538–2543.
70. Rassoulzadegan M., Grandjean V., Gounon P. et al. RNA-mediated non-mendelian inheritance of an epigenetic change in the mouse // *Nature*. 2006. Vol. 441. P. 469–474.
71. Reik W. and Walter J. Genomic imprinting: parental influence on the genome // *Nat. Rev. Genet*. 2001. Vol. 2. P. 21–32.
72. Riesselmann L. and Haaf T. Preferential S-phase pairing of the imprinted region on distal mouse chromosome 7 // *Cytogen. Cell Genet*. 1999. Vol. 86. P. 39–42.
73. Rougier N., Bourc'his D., Gomes D.M. et al. Chromosome methylation patterns during mammalian preimplantation development // *Genes Dev*. 1998. Vol. 12. P. 2108–2113.

74. Russo V.E.A., Martienssen R.A. and Riggs A.D. Epigenetic mechanisms of gene regulation // Cold Spring Harbor Laboratory Press. 1996. Cold Spring Harbor. NY.
75. Sarge K.D., Park-Sarge O.K. Mitotic bookmarking of formerly active genes: keeping epigenetic memories from fading // Cell Cycle. 2009. Vol. 8. P. 818–823.
76. Schubeler D. and Elgin S.C.R. Defining epigenetic states through chromatin and RNA // Nat. Genet. 2005. Vol. 37. P. 917–918.
77. Sharif J., Muto M., Takebayashi S. et al. The SRA protein Np95 mediates epigenetic inheritance by recruiting Dnmt1 to methylated DNA // Nature. 2007. Vol. 450. P. 908–913.
78. Shastry B.S. Genetic diversity and new therapeutic concepts // J. Hum. Genet. 2005. Vol. 50. P. 321–328.
79. Shiota K. DNA methylation profiles of CpG islands for cellular differentiation and development in mammals // Cytogenet. Genome Res. 2004. Vol. 105. P. 325–334.
80. Sokolova V.A., Kustova M.E., Arbuzova N.I. et al. Obtaining mice that carry human mitochondrial DNA transmitted to the progeny // Mol. Reprod. Dev. 2004. Vol. 68. P. 299–307.
81. Tourte M., Besse C. and Mounolou J.-C. Cytochemical evidence of an organized microtubular cytoskeleton in *Xaenopus laevis* oocytes: Involvement in the segregation of mitochondrial populations // Mol. Reprod. Dev. 1991. Vol. 30. P. 353–359.
82. Tupler R. and Gabellini D. Molecular basis of facioscapulohumeral muscular dystrophy CMLS, Cell // Mol. Life Sci. 2004. Vol. 61. P. 557–566.
83. Van Overveld P.G.M., Lemmers R.J.F.L., Sandkuijl L.A. et al. Hypomethylation of D4Z4 in 4q-linked and non-4q-linked facioscapulohumeral muscular dystrophy // Nat. Genet. 2003. Vol. 35. P. 315–317.
84. Vasilyev V.B., Sokolova V.A., Sorokin A.V. et al. Persistence of human mitochondrial DNA throughout the development to the blastocyst of mouse zygotes microinjected with human mitochondria // Zygote. 1999. Vol. 7. P. 279–283.
85. Verdeguer F., Le Corre S., Fischer E. et al. A mitotic transcriptional switch in polycystic kidney disease // Nat. Med. 2010. Vol. 16. P. 106–110.
86. Wagner K.D., Wagner N., Ghanbarian H. et al. RNA induction and inheritance of epigenetic cardiac hypertrophy in the mouse // Dev. Cell. 2008. Vol. 14. P. 962–969.
87. Whitelaw N.C., Whitelaw E. Transgenerational epigenetic inheritance in health and disease // Curr. Opin. Genet. Develop. 2008. Vol. 18. P. 273–279.
88. Wilkerson D.C., Murphy L.A., Sarge K.D. Interaction of HSF1 and HSF2 with the Hspalb promoter in mouse epididymal spermatozoa // Biol. Reprod. 2008. Vol. 79. P. 283–288.
89. Xing H., Wilkerson D.C., Mayhew C.N. et al. Mechanism of hsp70i Gene Bookmarking // Science. 2005. Vol. 307. P. 421–423.