

Неоцентромеры

Шилова Н.В.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр»
115478, Москва, ул. Москворечье, д.1; e-mail: nvsh05@mail.ru

Центромера — фундаментальная структура, необходимая для поддержания стабильности генома. Центромерные районы хромосом характеризуются наличием альфа-сателлитной ДНК и белков центромерного комплекса, включая центромерный протеин А — CENP-A (centromere protein-A), которые, в свою очередь, определяют сборку кинетохора. Неоцентромеры — это новые, эктопические, сайты формирования функционально активного кинетохора в районах хромосом, не содержащих высокоповторенную ДНК, возникающие вследствие хромосомных перестроек. Феномен репозиции центромеры и сохранения неоцентромер в популяции является важным механизмом в видообразовании. В обзоре обсуждается значимость неоцентромер в цитогенетике человека и эволюции хромосом.

Ключевые слова: неоцентромера, центромера, малые сверхчисленные маркерные хромосомы (mCMTX) с неоцентромерой

Введение

У всех эукариотических организмов центромера является фундаментальной структурой, которая контролирует сегрегацию генетического материала в мейозе и митозе. В результате многочисленных исследований было показано, что центромерный район имеет структурно и функционально сложную организацию и представляет собой мультидоменный локус размером примерно 10 млн п.н. За редким исключением, все центромеры хромосом характеризуются наличием высокоповторенной сателлитной ДНК. В целом, такие центромерные тандемные повторы ДНК являются видоспецифичными. У человека центромера представлена альфа-сателлитной (или альфоидной) ДНК, т.е. сателлитной ДНК на основе мономера размером 171 п.н., входящего в состав повтора более высокого порядка, который в центромерном локусе может повторяться сотни и тысячи раз, составляя 2—4 млн п.н. [1]. Последовательность α -сателлитной ДНК варьирует у человека от хромосомы к хромосоме. Помимо альфоидной ДНК центромерный район включает также функционально значимые белковые домены, определяющие функцию кинетохора и формирование прицентромерного гетерохроматина. В хромосомах эукариот ДНК всегда представлена в комплексе с гистонами H2A, H2B, H3 и H4, формируя хроматин. В центромерном хроматине гистон H3 заменяется на так называемый центромерный протеин А — CENP-A (centromere protein-A), идентичный гистону H3 в его центральной части и отличающийся по N- и C-концам. Центромерный хроматин также содержит протеины CENP-B и CENP-C, являющиеся обязательными компонентами кинетохора. Центромерный хроматин фланкируется хроматином, обогащенным метилированным лизином 9 (H3K9me), играющим важную роль в центромерной когезии хроматид. Центромерный хроматин, содержащий специализированные протеины, отвечает за формирование кинетохора. Центромерные протеины (CENP-A, CENP-B и CENP-C) или их гомо-

логи представлены у большинства эукариот. Центральным в сборке центромеры является CENP-A, именно он инициирует формирование центромеры в месте своей локализации. Этот белок необходим для вовлечения в структуру организации центромерного района других белков центромеры и кинетохора [2]. Таким образом, обязательными компонентами «классической» центромеры у человека являются наличие альфа-сателлитной ДНК и комплекса центромерных белков.

L. Voullaire с соавторами в 1993 году впервые описали случай спонтанного формирования центромеры, не содержащей альфа-сателлитную ДНК, вне центромерного района хромосомы 10 в кариотипе ребенка с задержкой психомоторного развития, и такая эктопическая центромера получила название «неоцентромера» [3].

Неоцентромеры являются анальфоидными (не содержат альфа-сателлитную ДНК), C-негативны (не окрашиваются СВG-методом дифференциальной окраски), не гибридизуются с ДНК-зондами на центромерные районы хромосом, но, несмотря на отсутствие центромерной альфа-сателлитной ДНК, способны формировать функционально активный кинетохор и первичную перетяжку, что позволяет хромосомам с неоцентромерой быть относительно митотически стабильными. Предпочтительными местами локализации неоцентромер являются C-негативные G-позитивные районы хромосом, содержащие AT-богатую, поздно реплицирующуюся ДНК, бедную генами в непосредственной близости от теломерных и прицентромерных районов хромосом [4—6].

С использованием высокоразрешающих методов иммунопреципитации и микроматричного анализа было показано, что в неоцентромере присутствуют практически все центромерные протеины, за исключением CENP-B. В основном это белок внутреннего кинетохора CENP-A, а также белки проксимального протеинового комплекса CENP-C, CENP-H [7, 8]. Кроме того, в отличие от обычной центромеры, в неоцентромере практически не обнаруживается гетерохроматин, фланкирую-

ший белковый домен хроматина, что определяет недостаточную когезию сестринских хроматид в этом районе и может приводить к преждевременному расхождению хроматид [9].

Неоцентромеры могут быть индуцированы экспериментально у различных организмов. Феномен неоцентромеризации был установлен у дрозофиллы, делящихся дрожжей, некоторых сортов ячменя. Факторы, контролирующие этот феномен, окончательно не установлены. Предполагается, что возникновение неоцентромеры является эпигенетическим феноменом. Например, было показано, что у дрожжей неактивная центромера может активироваться без изменения содержания и структуры ДНК [10]. Примером эпигенетической регуляции активности центромеры у человека могут быть псевдоцентрические хромосомы, которые содержат только одну функциональную центромеру, несмотря на то, что присутствуют два сепаратных домена центромерной альфоидной ДНК. Эти наблюдения четко демонстрируют, что присутствия только центромерной альфа-сателлитной ДНК недостаточно для формирования и функционирования кинетохора и для детерминации центромеры необходимы дополнительные, скорее всего, эпигенетические факторы или маркеры [11]. Поскольку и индуцированные, и спонтанно возникающие неоцентромеры формируются в альфоидных эухроматиновых районах и содержат белки кинетохора, в частности, основной белковый домен CENP-A, предполагается, что основная роль в феномене неоцентромеризации принадлежит именно этому центромерному протеину [12].

Механизмы формирования неоцентромеры

Возможные молекулярные механизмы формирования неоцентромеры в настоящее время широко дискутируются. Известно, что сверхэкспрессия CENP-A в клеточных линиях человека и насекомых приводит к инкорпорации этого белка в плечи хромосом [13, 14]. Поэтому одним из механизмов считается депозиция CENP-A в эктопические (вне центромеры) сайты в геноме во время репликации ДНК, что может приводить к формированию новой центромеры в митозе [2]. По этой гипотезе, каждый ацентрический фрагмент, возникающий после разрыва хромосом, имеет значительный потенциал для формирования неоцентромеры. В случае дицентрических или псевдодицентрических хромосом активная центромера играет роль в сайленсинге альтернативной центромеры [15]. При удалении контролирующей центромеры, например, при хромосомной перестройке, разрыве или эпигенетическом сайленсинге и образовании ацентрического фрагмента в нем происходит формирование неоцентромеры. Возможно, хромосомная перестройка сама по себе индуцирует формирование неоцентромеры путем эпигенетических модификаций хроматина после ДНК-репарации, в частности при ацетилировании гистонов. Было показано, что ги-

перацетилирование гистонов под воздействием трихостатина А индуцирует формирование кинетохора в генно-инженерных искусственных хромосомах человека [16]. Кроме того, было отмечено что гиперацетилирование гистонов при воздействии трихостатина А приводит к сдвигу домена CENP-A из центромерной позиции [17]. Однако при прекращении действия трихостатина А происходит обратный сдвиг CENP-A, что позволяет предположить наличие также и других эпигенетических факторов, таких, как CpG-метилирование. Действительно, при исследовании CpG-метилирования в неоцентромере маркерной делетированной хромосомы 10 было показано гипометилирование CpG-островков в неоцентромерном домене [18].

Неоцентромеры могут формироваться в различных районах практически всех хромосом. Однако имеет место определенная кластеризация сайтов формирования неоцентромер в определенных «горячих точках» — в дистальных районах длинных плеч хромосом 3, 13, 15, Y, а также в терминальном районе короткого плеча хромосомы 8 [4].

Появление в хромосомах человека неоцентромер часто связано с задержками и аномалиями развития. Они были обнаружены также при некоторых формах онкологических заболеваний, таких, как атипичная липома, дифференцированная липосаркома [19] карцинома легких [20], острый миелоидный лейкоз [21].

Конституциональные неоцентромеры

Возникновение конституциональных, т.е. формирующихся в гаметогенезе, неоцентромер обычно связано с двумя основными классами хромосомных перестроек. Это либо инвертированные дубликации дистальной части хромосомного плеча, приводящие к формированию несбалансированного кариотипа (класс 1), либо интерстициальные делеции с образованием сбалансированных хромосомных перестроек и формированием линейных и кольцевых хромосом с неоцентромерами (класс 2) (рис. 1). В любом случае модальное число хромосом в кариотипе будет 47 и все нецентрические хромосомы будут сверхчисленными.

Из двух основных форм хромосомных перестроек с неоцентромерой самым частым является класс 1 с образованием малых сверхчисленных маркерных хромосом (mCMX) в виде инвертированной дубликации (inv dup). Они составляют 74% от всех нецентрических хромосом и могут быть представлены либо inv dup mCMX, приводя к частичной тетрасомии по дублицированному району, либо inv dup mCMX в сочетании с делетированной хромосомой, результатом чего является частичная трисомия по дублицированному району [22].

Изучение родительских ДНК-маркеров у пациентов с inv dup mCMX показало, что они могут образовываться как в мейозе, так и в митозе [23]. Если разрывы на хроматидах возникают в митозе, то ацентрический хромо-

сомный фрагмент, возникающий после разрыва, при последующих делениях клетки может сегрегировать либо с интактной, либо с разорванной хроматидой. Репликация разорванных концов ацентрического фрагмента приводит к формированию инвертированной дупликации. Неоцентромера может формироваться либо на стадии репликации, либо на следующих стадиях деления клетки. Сегрегация неоцентрического фрагмента с интактной сестринской хроматидой при клеточном делении приводит к частичной тетрасомии по *inv dup* сегменту. Если же центрический фрагмент разорванной хроматиды сегрегирует с неоцентрическим фрагментом, в разорванной хроматиде происходит репарация двуниевой ДНК с формированием полноценной теломеры («кэппинг» теломеры), позволяя такой структуре быть митотически стабильной и сохраняться при последующих клеточных делениях, что приводит к частичной трисомии по *inv dup* сегменту (рис. 2А).

мСМХ с неоцентромерой в виде инвертированной дупликации могут формироваться также в результате неравного кроссинговера в мейозе I по типу дистального обмена U-типа между сестринскими хроматидами и сегрегировать с нормальной сестринской хроматидой в дальнейшем гаметогенезе. Зигота, происходящая из

такой гаметы, будет иметь тетрасомию по *inv dup* сегменту. Неоцентромера в этом хромосомном сегменте может формироваться как во время мейоза, так и в последующих митотических делениях после оплодотворения [24] (рис. 2Б).

Из всех неоцентрических хромосом класса I примерно 80% случаев составляют *inv dup* мСМХ, приводящие к частичной тетрасомии. Как правило, такие хромосомы присутствуют в кариотипе в мозаичной форме.

Хромосомные перестройки класса 2, в результате которых формируется сбалансированный кариотип (рис. 1), встречаются примерно в 14% случаев всех неоцентрических хромосом [22]. Неоцентромера может образовываться либо на линейной, либо на кольцевой хромосоме в зависимости от того, какой фрагмент остался ацентрическим после хромосомной перестройки. Основным механизмом формирования этого класса неоцентрических хромосом является внутривнутрихроматидная неаллельная гомологичная рекомбинация между блоками сегментных дупликаций в мейозе I [25].

Murmann A. с коллегами предложили альтернативную версию формирования ацентрических *inv dup* фрагментов, без межхромосомного обмена U-типа. При идентификации ДНК-последовательностей в районах

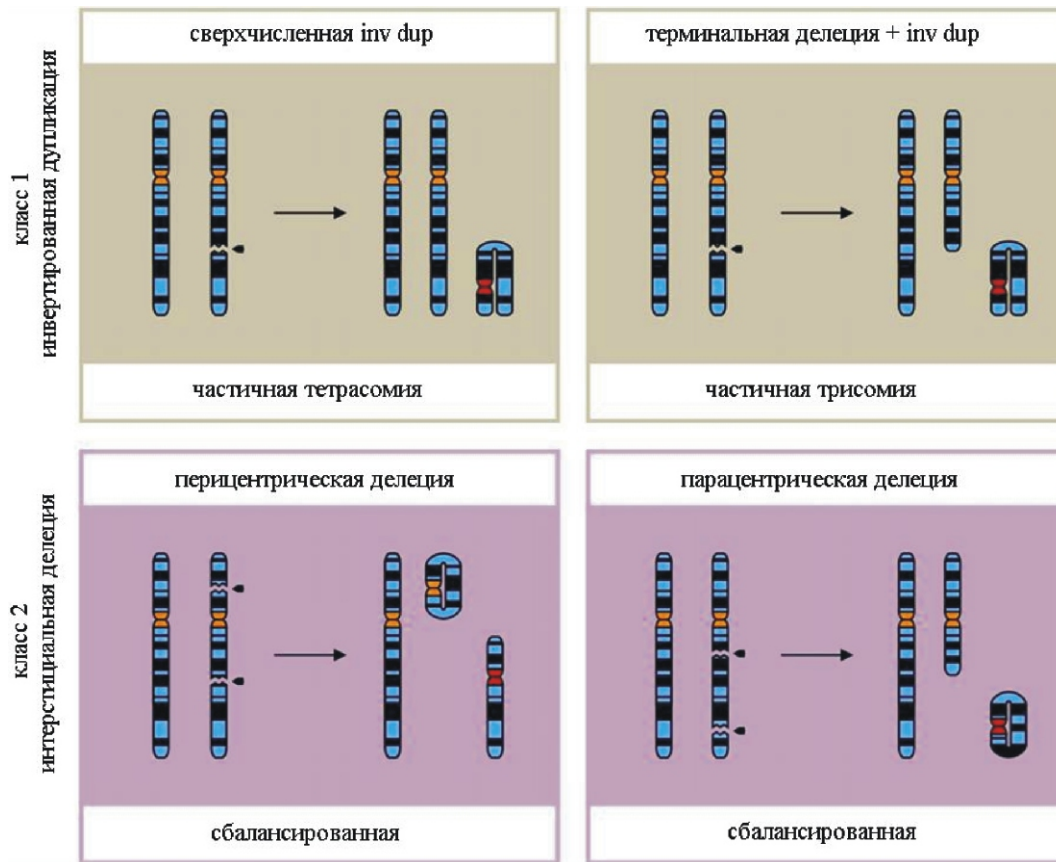


Рис. 1. Хромосомные перестройки, приводящие к формации неоцентромеры. Изображены нереплицированные хроматиды гомологичных хромосом. Точки разрывов указаны маленькими стрелками. Неоцентромеры отмечены красным цветом (адаптировано из [22]).

точек разрывов инвертированных гомологов, они пришли к выводу, что ацентрические *inv dup* мСМХ происходят из одной хроматиды, образующейся вследствие двуцепочечного разрыва ДНК. Ацентрический фрагмент стабилизируется за счет формирования «шпильки» (hairpin) при спаривании единичных палиндромных ДНК-последовательностей или последовательностей с инвертированной гомологией с последующим формированием неоцентромеры после репликации [26].

Как отмечалось ранее, при классе 2 хромосомных перестроек с формированием мСМХ с неоцентромерой кариотип является сбалансированным и не будет сопровождаться аномалиями фенотипа. Поэтому, как правило, такие нецентрические хромосомы выявляются при цитогенетическом исследовании у пациентов с репродуктивными проблемами или привычным невынашиванием беременности [27, 28]. С практической точки зрения, идентификация таких перестроек крайне важна в плане разработки протоколов преимплантационной генетической диагностики после экстракорпорального оплодотворения, поскольку такие пациенты имеют репродуктивные проблемы и, как правило, семьи нуждаются во вспомогательных репродуктивных технологиях.

Частота мСМХ с неоцентромерой в популяции точно не установлена. По данным L. Dalpra с соавторами, нецентрические мСМХ составляют примерно 1% среди всех мСМХ, диагностированных молекулярно-цитогенетическими методами [29]. Учитывая, что мСМХ выявляются в 0,043% случаев среди новорожденных [30], можно считать, что частота мСМХ с неоцентромерой составляет 0,0005–0,0014%, или 1 случай на 70 000–200 000 новорожденных. Однако эта частота скорее всего явно занижена, поскольку в исследовании L. Dalpra с соавторами не рассматривались случаи сбалансированного кариотипа при мСМХ вследствие хромосомных перестроек класса 2, которые не сопровождаются аномалиями фенотипа. В настоящее время в литературе описано немногим более 100 случаев нецентрических мСМХ у человека [9, 31, 32]. Однако можно предположить, что мСМХ с неоцентромерой являются редкой хромосомной аномалией не *a priori*, а вследствие недостаточной их диагностики.

Помимо ассоциации с мСМХ, в редких случаях неоцентромерная формация может быть следствием репозиции центромеры на одной из гомологичных хромосом вследствие инактивации нативной центромеры, а также обусловлена другими хромосомными перестройками [32–34].

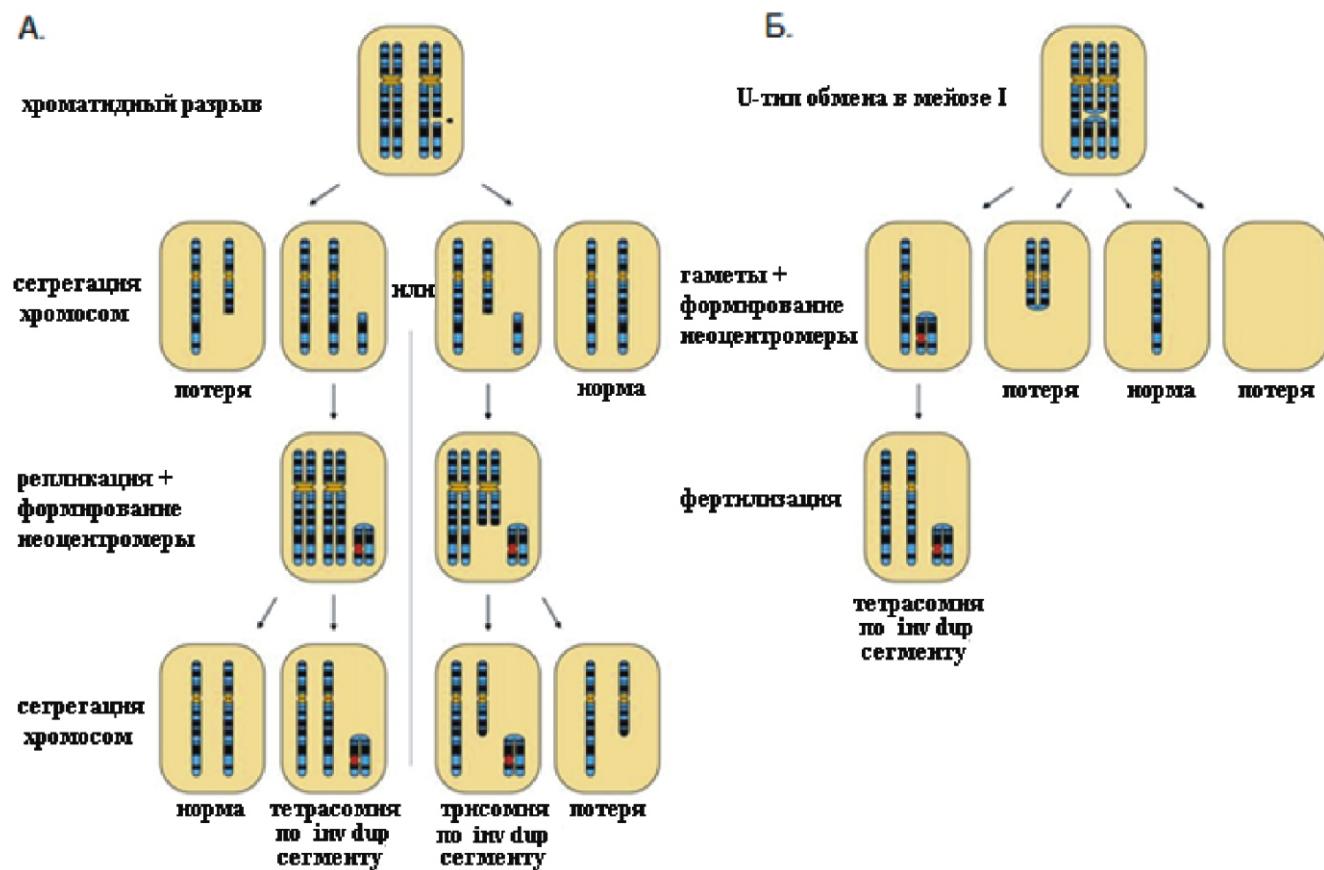


Рис. 2. Возможные варианты сегрегации *inv dup* нецентрических маркерных хромосом. Неоцентромера отмечена красным цветом (адаптировано из [22]).

Эволюционная значимость неоцентромер

Репозицию центромеры можно рассматривать как потенциальную движущую силу эволюции, обеспечивающую видообразование и репродуктивную изоляцию вида. Эволюционная история центромер у человека и других приматов характеризуется экстраординарной пластичностью, которая привела к существенной дивергенции как в последовательности, так и локализации центромерной ДНК на филогенетически родственных хромосомах у различных видов приматов [35]. Дивергенцию последовательности центромерной ДНК можно объяснить беспрецедентно высоким уровнем перестроек в ней, таких как амплификация, дупликация, транспозиция, инверсия и делеция, по сравнению с ДНК эухроматиновых районов хромосом [36].

Различная локализация центромер в филогенетически родственных хромосомах обусловлена именно возникновением неоцентромер. Шесть хромосом человека имеют эволюционно новые центромеры [37]. Например, настоящая локализация центромеры на хромосоме 6 является следствием репозиции центромеры общего предка семейства гоминид [38]. Показано, что имеет место достаточно большое число хромосом с неоцентромерой, сформировавшихся в ходе эволюции современного человека и некоторых приматов, например, макаки Старого Света. В течение 25 миллионов лет с момента дивергенции человека и макаки возникло 14 эволюционно новых центромер, зафиксированных либо в геноме макаки, либо в геноме человека, что свидетельствует о том, что неоцентромеризация является относительно частым событием в масштабах эволюции [39].

У человека конституциональные неоцентромеры как правило выявляются у пациентов с множественными врожденными аномалиями и умственной отсталостью, формируя несбалансированный кариотип. И в этих случаях появление неоцентромер может рассматриваться лишь как механизм, создающий митотическую стабильность анальфоидного фрагмента и его сохранение в кариотипе. Однако описаны семейные случаи формирования наследуемых неоцентромерных хромосом при сбалансированном кариотипе у нормальных индивидуумов и феномен неоцентромеризации в этих случаях является механизмом репозиции центромеры и возможным потенциальным фактором дальнейшей эволюции кариотипа человека [40, 41].

Наблюдая случаи репозиции центромер и формирование новых центромер в *de novo* сайтах (неоцентромеры), стабилизирующих хромосомные фрагменты, можно сделать вывод о непрерывности эволюции кариотипа человека [42]. Механизмы, сформировавшие современный геном миллионы лет назад, продолжают действовать и сегодня, модифицируя его посредством структурной вариабельности.

Заключение

Феномен образования неоцентромер является удивительным примером эпигенетических изменений в геноме человека. Изучение этого феномена у человека крайне затруднительно. Различные экспериментальные модельные генно-инженерные системы, обеспечивающие возможность индуцировать неоцентромеры и манипулировать ими (например у патогенных грибов *Candida albicans*), могут позволить проверить любую гипотезу, возникающую при наблюдении феномена неоцентромеризации у человека при клинических наблюдениях [43]. Артифициальные генно-инженерные неоцентромерные хромосомы рассматриваются также как потенциальные векторы для генотерапии, поскольку имеют некоторые преимущества по сравнению с артифициальными хромосомами, содержащими альфа-сателлитную ДНК, вследствие меньших размеров, что позволяет обеспечить лучшие условия для экспрессии введенных в них терапевтических генов [44]. Диагностика и описание каждого случая формирования неоцентромеры на различных хромосомах человека вносят дополнительный вклад в изучение и понимание структуры и функции центромеры человека.

Список литературы

1. Choo K. The centromere. Oxford University Press, New York, 1997; 304 pp.
2. Рубцов НБ Хромосомы человека. Наследственные болезни: Национальное руководство. Под ред. Бочкова Н.П., Гинтера Е.К., Пузырева В.П. ГЭОТАР-Медиа. 2012. Глава 2. С. 33-68.
3. Voullaire L, Slater H, Petrovic V, Choo K. A functional marker centromere with no detectable alpha-satellite, satellite III, or CENP-B protein: Activation of a latent centromere? *Am J Hum Genet.* 1993; 52(6):1153-1163.
4. Amor D, Choo K. Neocentromeres: role in human disease, evolution and centromere study. *Am J Hum Genet.* 2002; 71(4):695-714.
5. Cardone M, Alonso A, Paziienza M et al. Independent centromere formation in a capricious, gene-free domain of chromosome 13q21 in Old World monkeys and pigs. *Genome Biol.* 2006; 7(10):R91.
6. Olzak AM, van Essen D, Pereira AJ et al. Heterochromatin boundaries are hotspots for *de novo* kinetochore formation. *Nature Cell Biology.* 2011; 13(7):799-808.
7. Craig J, Earle E, Canham P et al. Analysis of mammalian proteins involved in chromatin modification reveals new metaphase centromeric proteins and distinct chromosomal distribution patterns. *Hum Mol Genet.* 2003a;12(23):3109-3121.
8. Alonso A, Fritz B, Hasson D et al. Co-localization of CENP-C and CENP-H to discontinuous domains of CENP-A chromatin at human neocentromeres. *Genome Biol.* 2007;8(7):R148.
9. Alonso A, Hasson D, Cheung F, Warburton P. A paucity of heterochromatin at functional human neocentromeres. *Epigenetics chromatin.* 2010; 3(1):6. doi:10.1186/1756-8935-3-6.
10. Steiner N, Clarke L. A novel epigenetic effect can alter centromere formation in fission yeast. *Cell.* 1994;79(5):865-874.
11. Maggert K, Karpen G. Acquisition and metastability of centromere identity and function: sequence analysis of a human neocentromere. *Genome Res.* 2000; 10:725-728.
12. Black B, Bassett E. The histone variant CENP-A and centromere specification. *Curr Opin Cell Biol.* 2008;20(1):91-100.

13. Van Hooser A, Ouspenski I, Gregson H et al. Specification of kinetochore-forming chromatin by the histone H3 variant CENP-A. *J Cell Sci.* 2001;114(Pt19):3529-3542.
14. Heun P, Erhardt S, Blower M et al. Mislocalization of the Drosophila centromere-specific histone CID promotes formation of functional ectopic kinetochores. *Dev Cell.* 2006;10(3):303-315.
15. Sullivan B, Willard H.F. Stable dicentric X chromosomes with two functional centromeres. *Nat Genet.* 1998;20(3):227-228.
16. Nakano M, Okamoto Y, Ohzeki J, Masumoto H. Epigenetic assembly of centromeric chromatin at ectopic alpha-satellite sites on human chromosomes. *J Cell Sci.* 2003;116(Pt19):4021-4034.
17. Craig J, Wong L, Lo A et al. Centromeric chromatin pliability and memory at a human neocentromere. *EMBO J.* 2003b;22(10):2495-2504.
18. Wong N, Wong L, Quach J et al. Permissive transcriptional activity at the centromere through pockets of DNA hypomethylation. *PLoS Genet.* 2006; 2(2):e17.
19. Sirvent N, Forus A, Lescaut W et al. Characterization of centromere alterations in liposarcomas. *Genes Chromosomes Cancer.* 2000; 29(2):117-129.
20. Italiano A, Attias R, Aurias A et al. Molecular cytogenetic characterization of a metastatic lung sarcomatoid carcinoma: 9p23 neocentromere and 9p23-p24 amplification including JAK2 and JMJD2C. *Cancer Genet Cytogenet.* 2006;167(2):122-130.
21. Abeliovich D, Yehuda O, Ben-Neriah S et al. dup(10q) lacking alpha-satellite DNA in bone marrow cells of a patient with acute myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet.* 1996;89(1):1-6.
22. Marshall O, Chueh C, Wong L, Choo K. Neocentromeres: new insights into centromere structure, disease development and karyotype evolution. *Am J Hum Genet.* 2008;82(2):261-282.
23. Ventura M, Mudge J, Palumbo V et al. Neocentromeres in 15q24-26 map to duplicons which flanked an ancestral centromere in 15q25. *Genome Res.* 2003;13(9):2059-2068.
24. Voullaire L, Saffery R, Earle E et al. Mosaic inv dup(8p) marker chromosome with stable neocentromere suggests neocentromerization is a post-zygotic event. *Am J Med Genet.* 2001; 102(1):86-94.
25. Gu W, Zhang F, Lupski J. Mechanisms for human genomic rearrangements. *PathoGenetics.* 2008 Nov 3; 1(1):4.
26. Murmann A, Conrad D, Mashek H. et al. Inverted duplication on acentric markers: mechanism of formation. *Hum Mol Genet.* 2009;18(12):2241-2256.
27. Chuang L, Wakui K, Sue W et al. Interstitial deletion 11(p11.12p11.2) and analphoid marker formation results in inherited Potocki-Shaffer syndrome. *Am J Med Genet A.* 2005;133(2):180-183.
28. Knecht A, Li S, Engelen J et al. Prenatal diagnosis of a karyotypically normal pregnancy in a mother with a supernumerary neocentric 13q21 ->13q22 chromosome and balancing reciprocal deletion. *Prenat Diagn.* 2003;23(3):215-220.
29. Dalpra L, Giardino D, Finelli P et al. Cytogenetic and molecular evaluation of 241 small supernumerary marker chromosomes: Cooperative study of 19 Italian laboratories. *Genet Med.* 2005;7(9):620-625.
30. Liehr T, Weise A. Frequency of small supernumerary marker chromosomes in prenatal, newborn, developmentally retarded and infertility diagnostics. *Int. J. Mol. Med.* 2007; 19:719-731.
31. Liehr T. Small supernumerary marker chromosomes (sSMC). <http://www.fish.uniklinikum-jena.de/sSMC.html> (accessed on December 12, 2011)
32. Klein E, Rocci M, Jvems-Raeder A et al. Five novel locations of neocentromeres in human: 18q22.1, Xq27.1-27.2, Acro p12, and heterochromatin of unknown origin. *Cytogenet Genome Res.* 2012;136(3):163-166.
33. Liehr T, Kosyakova N, Weise A et al. First case of neocentromere formation in an otherwise normal chromosome 7. *Cytogenet Genome Res.* 2010;128(4):189-191.
34. Warburton P. Chromosomal dynamics of human neocentromere formation. *Chromosome Research.* 2004;12(6):617-626.
35. Warburton P, Haaf T, Gosden J et al. Characterization of a chromosome-specific chimpanzee alpha satellite subset: evolutionary relationship to subsets on human chromosomes. *Genomics.* 1996;33(2):220-228.
36. Charlesworth D, Sniegowski P, Stephan W. The evolutionary dynamics of repetitive DNA in eukaryotes. *Nature.* 1994;371(6494):215-220
37. Rocchi M, Archidiacono N, Schempp W et al. Centromere repositioning in mammals. *Heredity (Edinb).* 2012;108(1):59-67.
38. Capossi O, Purgato S, D'abbabio P et al. Evolutionary descent a human neocentromere: a jump back to 17 million years ago. *Genome Res.* 2009;19(5):778-782.
39. Ventura V, Antonacci F, Cardone MF et al. Evolutionary formation of a new centromeres in macaque. *Science.* 2007;316(5822):243-246.
40. Amor D, Bentley K, Ryan J et al. Human centromere repositioning "in progress". *PNAS.* 2004;101(17):6542-6547.
41. Ventura M, Weigl S, Carbone L et al. Recurrent sites for new centromere seeding. *Genome Res.* 2004;14(9):1696-1703.
42. Burrack LS, Berman J. Neocentromeres and epigenetically inherited features of centromeres. *Chromosome Res.* 2012; 20(5):607-619.
43. Scott KC, Sullivan BA. Neocentromeres: a place for everything and everything in its place. *Trends in Genetics.* 2014; 30(2):66-74/.
44. Saffery R, Choo K. Strategies for engineering human chromosomes with therapeutic potential. *J Gene Med.* 2002;4(1):5-13.

Neocentromeres

Shilova N.V.

Federal State Budgetary Institution «Research Centre for Medical Genetics», Moskvorechie 1, Moscow, Russia; e-mail: nvsh05@mail.ru

Centromeres are essential for chromosome inheritance and genome stability. Centromeres are defined by repetitive DNA and centromeric proteins, including the centromeric histone centromere protein A (CENP-A), define the site of centromeric chromatin and kinetochore assembly. Neocentromeres are rare human chromosomal aberrations where a new centromere has formed in a previously non-centromeric location and there are new sites of assembly of functional kinetochores at ectopic loci. Evolutionary new centromeres are important steps in specification that involve centromere repositioning events that become fixed in the population. In this review the importance of neocentromeres to human health and chromosome evolution are discussed.

Keywords: neocentromere; centromere; neocentric small supernumerary marker chromosomes