

## Транскрипция сателлитной ДНК в эмбриогенезе человека: обзор литературы и собственные данные

Трофимова И.Л.<sup>1,2</sup>, Енукашвили Н.И.<sup>3</sup>, Кузнецова Т.В.<sup>4</sup>, Баранов В.С.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург; il\_trofimova@list.ru

<sup>2</sup> Международный центр репродуктивной медицины, г. Санкт-Петербург

<sup>3</sup> ФГБУН Институт цитологии Российской академии наук, г. Санкт-Петербург, natellae@gmail.com

<sup>4</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», г. Санкт-Петербург, tkuznetzova@mail.ru; baranov@vb2475.spb.edu

Сателлитная ДНК формирует протяженные области повторов внутри гетерохроматиновых районов хромосом, составляя значительную часть, так называемого, «некодирующего компонента» генома эукариот. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что некодирующая РНК, транскрибируемая с последовательностей сателлитной ДНК, нить- и тканеспецифична, а её транскрипция зависит от типа клеток, стадии клеточного цикла или развития, клеточной дифференцировки, может быть индуцирована различными стрессовыми воздействиями и наблюдается при канцерогенезе. Особый интерес в связи с этим представляет изучение транскрипции сателлитной ДНК человека, РНК транскрипты которой, могут участвовать в процессах имплантации и раннего эмбрионального развития, а также в регуляции работы эмбрионального генома. В статье описывается общая характеристика сателлитной ДНК человека, приводятся данные литературы относительно транскрипционной активности сателлитных последовательностей ДНК, а также функций образующихся транскриптов. Приведены собственные данные относительно транскрипционной активности сателлита 3 хромосомы 1 в эмбриональных и экстраэмбриональных тканях человека.

**Ключевые слова:** сателлитная ДНК, транскрипция, некодирующие РНК, эмбриональное развитие.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Работа поддержана Российским научным фондом (грант 15-15-200026) и программой «Молекулярная и клеточная биология» РАН.

Авторы выражают глубокую признательность сотрудникам ФГБНУ НИИАГиР им. Д.О. Отта Л.К. Цуладзе и Е.И. Русиной за предоставление материала для исследования, Вашуковой Е.С. за помощь в выделении РНК из образцов эмбриональных и экстраэмбриональных тканей. Горбуновой А.В. и Пономарцеву Н.В. за помощь в проведении экспериментов по ОТ-ПЦР.

### Transcription of satellite DNA in human embryogenesis: review of literature and own data

Trofimova I.L.<sup>1,2</sup>, Eukashvily N.I.<sup>3</sup>, Kuznetzova T.V.<sup>4</sup>, Baranov V.S.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg

<sup>2</sup> International centre of reproductive medicine, Saint-Petersburg

<sup>3</sup> Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg

<sup>4</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution «The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O.Ott», Saint-Petersburg

Satellite DNA forms large arrays within heterochromatic regions of chromosomes and constitutes an essential part of the «non-coding landscape» of eukaryotic genomes. Experimental data suggest that non-coding RNAs transcribed from satellite DNA, are strand- and tissue-specific, and its transcription depends on the cell type, cell cycle, cell differentiation and stage of development. It can be induced by various stress effect and cancerogenesis. Transcripts of satellite DNA which can be associated with the processes of implantation and regulation of the embryonic genome during early human development are of interest. The article covers general organization of the human satellite DNA, literature data on transcription of the satellite DNA and function of synthesized transcripts. Our own data on the transcriptional activity of satellite 3 of the chromosome 1 in the embryonic and extraembryonic human tissues are included.

**Key words:** satellite DNA, transcription, non-coding RNA, embryonic development.

#### Введение

Сателлитная ДНК (сатДНК) представляет собой тандемно организованные высокоповторяющиеся последовательности молекулы ДНК и является основным компонентом конститутивного гетерохроматина [1, 2]. Впервые сатДНК была выделена методом центрифугирования в градиентах плотности солей цезия в виде до-

полнительной, «сателлитной», фракции геномной ДНК [3]. У человека сатДНК располагается преимущественно в центромерных и прицентромерных районах хромосом [1, 2, 4] и образована несколькими классами тандемных повторов с различным нуклеотидным составом, а также длиной составляющих их мономеров [4]. Длина мономеров сатДНК, как правило, колеблется от 150—180 п.н.

до 300—360 п.н., мономеры формируют в геноме протяженные массивы из сотен или тысяч копий [3, 4]. Однако, встречаются и исключения, как сателлиты 1—3 класса, с гораздо меньшей длиной мономеров [4, 5].

Наиболее хорошо охарактеризованной является фракция  $\alpha$ -сатДНК центромерных районов хромосом, которая составляет до 10% в геноме человека [6]. Основной единицей центромерной сатДНК является АТ богатая повторяющаяся последовательность длиной 171 п.н. [5, 7, 8], называемая также мономерной формой  $\alpha$ -сатДНК [9]. АТ богатые мономеры  $\alpha$ -сатДНК характеризуются образованием массивов высшего порядка, так называемых higher order repeat, или HORs [3, 5, 7, 8]. За исключением трех негомологичных пар хромосом (13/21, 14/22 и 5/19), для которых характерны очень схожие по организации HORs, массивы высшего порядка являются хромосом-специфичными, что позволяет использовать их в качестве маркеров каждой хромосомы [10, 11]. Для HORs характерны полиморфные варианты, которые определяются как общей длиной HOR, так и вариабельностью последовательности нуклеотидов внутри одного HOR — наличием однонуклеотидных замен [8]. Так, хромосома 17 человека — хороший пример полиморфизма HOR внутри центромерного массива [6, 8].

Следует отметить, что идентичность центромеры определяется не только нуклеотидным составом, но и эпигенетическими модификациями хроматина, а также рядом белков, связанных с образованием кинетохора [3, 12]. Так, например, конститутивными белками центромерных районов хромосом человека являются варианты гистона H3 CENP-A, а также белки CENP-B и CENP-C [9, 12, 13]. Помимо этого, в районе центромер выделяют более двух десятков других белков, ассоциированных с  $\alpha$ -сатДНК и другими центромер-локализованными последовательностями непостоянно в течение клеточного цикла, и принимающих участие в различных процессах, таких, как когезия сестринских хроматид, сборка веретена деления и т.д. [9, 14].

Прицентромерные районы хромосом (ПЦРХ) образованы главным образом сатДНК 1, 2 и 3 классов, называемых также классическими сателлитами, а также  $\beta$ - и  $\gamma$ -сатДНК [15]. Классические сателлиты человека имеют различную обогащенность АТ- и СG-парами оснований: сателлиты первого класса (human satellite 1-HSAT 1) обогащены АТ-парами, второго (HSAT 2) и третьего (HSAT 3) классов содержат как АТ-, так и СG-пары. HSAT 2 и HSAT 3 состоят из пентамеров с последовательностью нуклеотидов GAATG<sub>n</sub> или CATTC<sub>n</sub> [5, 16], 5—15% которых на хромосоме 9 содержат CpG последовательности [17]. Для HSAT 1 и HSAT 2 характерно наличие субсемейств [16].

Сателлитные повторы специфично распределены по хромосомам. HSAT 1 представлен в ПЦРХ хромосом 3 и 4, а также хромосом групп D и G [18, 19]. HSAT 2 локализуется на хромосомах 2, 5, 7, 10, 17, а также на всех

acroцентрических хромосомах, включая и Y, хотя и в меньшем количестве, чем в ПЦРХ хромосом 1 и 16, где он образует блоки протяженностью примерно 5—6 млн п.н.н. [5, 20, 21]. HSAT 3 локализуется на хромосомах 1, 5, 10, 17 и 20 [19]. Распределение  $\beta$ - и  $\gamma$ -сатДНК также хромосомспецифично. Так,  $\beta$ -сателлит локализуется в ПЦРХ хромосом 3 и 9 и в длинном плече Y-хромосомы [22];  $\gamma$ -сателлит — в центромерном районе хромосомы 8 и ПЦРХ половых хромосом [23, 24]. Район Yqh также содержит HSAT 1 и HSAT 3 [18, 19].

СатДНК принимает участие во многих клеточных процессах, таких как сегрегация и расхождение гомологичных хромосом во время деления [9], поддержание трехмерной пространственной архитектуры ядра [25], а также обеспечение структурной целостности генома за счет предотвращения незаконной рекомбинации между диспергированными повторяющимися элементами ДНК [26].

### Транскрипционная активность сатДНК в эмбриогенезе человека

Транскрипционная инертность считалась фундаментальным признаком сатДНК, а немногочисленные работы, показывающие ее транскрипцию и выполненные в основном на мейотически делящихся клетках — ооцитах птиц и амфибий, незаслуженно оставались незамеченными [27]. Накопленные к настоящему времени экспериментальные данные свидетельствуют о том, что некодирующая РНК (нкРНК), транскрибируемая с последовательностей сатДНК, нить- и тканеспецифична, а её транскрипция зависит от типа клеток, стадии клеточного цикла или эмбрионального развития, клеточной дифференцировки. Ее можно индуцировать различными стрессовыми воздействиями и обнаружить при канцерогенезе [1, 2, 20, 28].

Особенно значительные и вариабельные по размерам блоки сатДНК в геноме человека локализованы в ПЦРХ хромосом 1, 9 и 16, а также в дистальном отделе длинного плеча Y-хромосомы. Этим областям издавна отводится особая роль в нарушениях репродукции у человека, и обсуждается участие этих районов в нормальном и патологическом эмбриогенезе человека [29—31]. В связи с этим, особый интерес представляет изучение транскрипции сатДНК, РНК-транскрипты которых могут участвовать в процессах имплантации и раннего эмбрионального развития, а также в регуляции работы эмбрионального генома.

Так, в частности, небольшой, по сравнению с малигнизированными клетками, уровень транскрипции HSAT 3 хромосомы 1 (HSAT 3-1) обнаружен в клетках зрелой плаценты [32]. По-видимому, низкий уровень транскриптов HSAT 3-1 связан с высокой конденсацией гетерохроматиновых районов и высоким уровнем метилирования ДНК ПЦРХ в клетках зрелой плаценты [32]. АТ-богатые транскрипты (считываются со смысловой

цепи)  $\alpha$ - сатДНК центромерного района хромосомы 7, и GC-богатые (антисмысловые) хромосомы 10 были обнаружены в эмбриональном яичнике и печени, а также в плаценте [33]. Специфические транскрипты HSAT 3 Y-хромосомы человека обнаружены в семенниках, как в эмбриогенезе, так и в постнатальном периоде [33, 34]. Транскрипты теломерных районов хромосом, также образованных массивом тандемно-повторяющейся ДНК, но относящиеся по классификации к отдельному классу тандемных повторов [4], обнаружены в клетках яичника плодов на стадии профазы I в женском гаметогенезе [35].

В нашем исследовании [36] методом ОТ-ПЦР (ПЦР с использованием обратной транскриптазы) проанализирована транскрипционная активность HSAT 3-1, который образует один из крупных хромосомспецифичных массивов сатДНК в геноме человека. Были проанализированы образцы ворсинчатого хориона и органов от 14 эмбрионов с нормальным кариотипом, полученных в результате прерывания беременности в срок развития 6—14 недель беременности (н.б.), а также плацент после родоразрешения (36—38 недель).

Транскрибируемая со смысловой цепи (AT-богатой цепи сатДНК) нкРНК HSAT 3-1 была выявлена в тканях ворсинчатого хориона, начиная с наиболее ранней из проанализированных стадий — 6 н.б. и детектировалась вплоть до 10/11 н.б (таблица). В образцах хориона после 14 н.б. были обнаружены антисмысловые транскрипты HSAT 3-1. В образцах плацент нкРНК HSAT 3-1 не обнаружилась, что не согласуется с данными других исследований [32] и может быть обусловлено как лучшей сохранностью РНК в образцах, так и внутри- и межиндивидуальной вариабельностью транскрипционной активности HSAT 3-1 в клетках зрелой плаценты.

В эмбриональных органах транскрипция сатДНК, по-видимому, начинается немного позднее. Так, в продолговатом мозге развивающегося эмбриона AT-богатые транскрипты HSAT 3-1 выявляются в 7 н.б., в сердце, надпочечниках и печени — на 8/9 н.б (таблица).

В почках транскрипты выявлялись в 10/11 н.б. В сердце и почках обнаружена нкРНК HSAT 3-1, транскрибируемая только с антисмысловой цепи. Напротив, на 9—10 н.б. AT-богатая (смысловая) нкРНК HSAT 3-1 появляется в легких и кишечнике. С антисмысловой цепи транскрипция проходила и на более поздних сроках (до 14 н.б.) в образцах кишечника, продолговатого мозга, легкого (таблица). Таким образом, предположительно в 9—10 н.б. у эмбриона человека происходит переключение транскрипции HSAT 3-1 со смысловой цепи на антисмысловую.

Обнаружено несколько вариантов транскриптов HSAT3-1, наиболее частые из которых имеют длину около 250 и 600 п.н. Короткие транскрипты длиной около 100 п.н. обнаружены в сердце. Все выявленные транскрипты HSAT 3-1 полиаденилированы.

Таким образом, транскрипционная активность HSAT 3-1 в эмбриогенезе человека, обнаруживает выраженный стадио-, ткане- и нить- специфичный характер.

#### Роль транскриптов сателлитной ДНК в эмбриогенезе человека

Современный анализ путём полногеномного секвенирования показал, что значительная часть транскриптомов у различных организмов представлена нкРНК. Так, например, при анализе транскриптома клеток человека на до- и постимплантационных стадиях развития выявлено более 400 длинных нкРНК, которые вовлечены в созревание и деление половых клеток, активацию генома зародыша и регуляцию работы митохондриального генома [37]. В исследовании транскриптома при органогенезе у эмбрионов человека, было показано, что более 90% всех транскриптов представлены длинными нкРНК [38]. Показано, что нкРНК, принимают активное участие во многих процессах, происходящих в течение эмбрионального развития, в том числе и человека, включая созревание половых клеток, гастрюляцию,

Таблица

Транскрипция HSAT3-1 в клетках различных тканей в первом и во втором триместрах беременности

Ткань / срок беременности	6 н.б.	7 н.б.	8/9 н.б.	10/11 н.б.	11/12 н.б.	14/15 н.б.
Хорион	+ (S)	+ (S)	+/- (S)	+ (S)	—	+ (AS)
Кишечник	н/а		+ (S)	н/а	—	+ (AS)
Продолговатый мозг	н/а	+ (S)	+ (S)	н/а	+ (AS)	+ (AS)
Сердце	н/а	н/а	+ (AS)	+ (AS)	+/- (AS)	+ (AS)
Легкое	н/а	н/а	+ (S)	+ (S)	—	+ (AS)
Почки	н/а	—		+ (AS)	—	н/а
Надпочечник	н/а	н/а	+/- (S)	+ (S)	н/а	н/а
Печень	н/а	н/а	+ (S)	н/а	н/а	н/а

Примечание. Символом «+» отмечено наличие транскриптов; «—» — отсутствие. Символ «+/-» означает, что в части проанализированных образцов транскрипты были детектированы, а в части — нет. В скобках символами «S» и «AS» обозначены транскрипты смысловой и антисмысловой цепи ДНК соответственно («смысловые» — по аналогии с кодирующими участками). Символ «н/а» означает, что ткань не была проанализирована на данном сроке.

инактивацию X хромосомы, половую и клеточную дифференцировку [39, 40].

Что же касается функций транскриптов сатДНК у человека, то такие работы практически отсутствуют. Предполагают, что нкРНК HSAT 3 Y-хромосомы человека, подвергается транс-сплайсингу и образует изоформную форму с мРНК CDC2L2, и в такой конфигурации частично связывается с циклинами и каспазами, участвуя, по-видимому, в регуляции клеточного цикла и апоптоза в семенниках [34]. Показано, что TERRA РНК (транскрипт теломерного tandemного повтора) остается ассоциированной с каталитической субъединицей теломеразы во время профазы I мейотического деления у плодов женского пола [35]. Интересно, что подобный процесс происходит и постнатально при созревании мужских гамет [41]. Образование такого комплекса способствует стабилизации теломерных районов хромосом во время гаметогенеза, и правильному расхождению хромосом во время деления [35, 41].

В настоящее время высказана гипотеза о локализации в прицентромерном гетерохроматине так называемых «специфических генерационных ключей развития» — последовательностей ДНК, представляющих комплекс ретровирусных элементов и фрагментов кДНК первичных транскриптов геномных генов. РНК-транскрипты, считываясь с этих последовательностей, регулируют функции клеточного генома, определяют включение/выключение различных клеточных программ в ходе эмбрионального развития [42]. Нарушения транскрипции таких гипотетических «ключей развития» могут пагубно отражаться на функциях генома и проявляться в виде тех или иных синдромов, остановке развития и даже гибели. Так, данные клинической генетики указывают на то, что причиной ряда синдромов и наследственных болезней могут быть мутации, затрагивающие ПЦРХ и области повторяющихся последовательностей ДНК. В частности, к таким болезням можно отнести синдромы Townes-Brocks (16q12.1), ICF (1q12), ДиДжорджа (22q11.2), Прадера-Вилли и Ангельмана (15q11-15q13), микроделеции (16p11.2-16p12.12.2) [43]. Однако остается невыясненным, насколько реальны гипотетические ключи развития, входят ли в их состав транскрипты сатДНК и какова их возможная функция на разных этапах переключения клеточных программ.

Между тем, роль транскриптов повторяющихся последовательностей ДНК, и, в частности, ретротранспозонов в регуляции транскрипции генов домашнего хозяйства показана для доимплантационных зародышей мыши [44]. Также установлено, что на стадии формирования хромоцентров (2-4 клеточная стадия у мыши) необходима нить-специфичная транскрипция мажорного сателлита, при инактивации данной транскрипции происходит нарушение организации ядра и гибель эмбриона [45, 46]. В наших исследованиях показана ткане-, стадио- и нить-специфичная транскрипция HSAT 3-1 в эмбриогенезе человека [36]. Однако, цитологическое

подтверждение транскриптов HSAT 3-1, изучение их распределения в клетке и в ходе клеточного цикла, взаимосвязь с внутриядерными и внутриклеточными белками, а также подтверждение функциональной значимости требуют дальнейших исследований.

### Список литературы

1. Erukashvily NI, Ponomartsev NV. Mammalian satellite DNA: a speaking dumb. In: Donev R, eds. Organisation of chromosomes. Adv Protein Chem Struct Biol 90 Academic Press. 2013;31-65.
2. Biscotti MA, Canapa A, Forconi M, et al. Transcription of tandemly repetitive DNA: functional roles. Chromosome Res. 2015 Sep;23:463-477.
3. Plohl M, Luchetti A, Mestrovic N, Mantovani B. Satellite DNAs between selfishness and functionality: structure, genomics and evolution of tandem repeats in centromeric (hetero)chromatin. Gene. 2008 Feb 15;409:72-82.
4. Lopez-Flores I, Garrido-Ramos MA. The repetitive DNA content of eukaryotic genomes. In: Garrido-Ramos MA (ed) Genome dynamics. Karger, Basel. 2012;1-28.
5. Warburton PE, Hasson D, Guillem F, et al. Analysis of the largest tandemly repeated DNA families in the human genome. BMC Genomics. 2008 Nov 7;9(533):1-18.
6. Sullivan LL, Chew K, Sullivan BA.  $\alpha$  satellite DNA variation and function of the human centromere. Nucleus. 2017 Apr 13;1:9.
7. Хемлебен В, Беридзе ТГ, Бахман Л, и др. Сателлитные ДНК. Успехи биологической химии. 2003;43:267-306.
8. Aldrup-MacDonald ME, Sullivan BA. The past, present, and future of human centromere genomics. Genes (Basel). 2014 Jan 24;5(1):33-50.
9. Schueler MG, Sullivan BA. Structural and functional dynamics of human centromeric chromatin. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2006;7:301-313.
10. Waye JS, Willard HF. Nucleotide sequence heterogeneity of alpha satellite repetitive DNA: a survey of alphoid sequences from different human chromosomes. Nucleic Acids Res. 1987 Sep 25;15(18):7549-69.
11. Shepelev VA, Uralsky LI, Alexandrov AA, et al. Annotation of suprachromosomal families reveals uncommon types of alpha satellite organization in pericentromeric regions of hg38 human genome assembly. Genom Data. 2015 Sep 1;5:139-146.
12. Lam AL, Boivin CD, Bonney CF, et al. Human centromeric chromatin is a dynamic chromosomal domain that can spread over noncentromeric DNA. Proc Natl Acad Sci USA. 2006 Mar 14;103(11):4186-4191.
13. Muller S, Almouzni G. Chromatin dynamics during the cell cycle at centromeres. Nat Rev Genet. 2017 Mar;18(3):192-208.
14. Saffery R, Irvine DV, Griffiths B, et al. Human centromeres and neocentromeres show identical distribution patterns of >20 functionally important kinetochore-associated proteins. Hum Mol Genet. 2000 Jan 22;9(2):175-185.
15. Lee C, Wevrick R, Fisher RB, et al. Human centromeric DNAs. Hum. Genet. 1997 Sep;100(3-4):291-304.
16. Altomose N, Miga KH, Maggioni M, Willard HF. Genomic characterization of large heterochromatic gaps in the human genome assembly. PLoS Comput Biol. 2014 May 15;10(5):e1003628.
17. Jeanpierre M. Human satellites 2 and 3. Ann Genet. 1994;37(4):163-171.
18. Mattei MG, Luciani J. Heterochromatin, from chromosome to protein. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. 2003;7(2):135-143.

19. Vourc'h C, Biamonti G. Transcription of satellite DNAs in mammals. In: Ugarkovic D. (ed) Long non-coding RNAs, progress in molecular and subcellular biology. Springer-Verlag, New York. 2011;95-118.
20. Bersani F, Lee E, Kharchenko PV, et al. Pericentromeric satellite repeat expansions through RNA-derived DNA intermediates in cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Dec 8;112(49):15148-1553.
21. Hall LL, Byron M, Carone DM. Demethylated HSATII DNA and HSATII RNA foci sequester PRC1 and MeCP2 into cancer-specific nuclear bodies. *Cell Rep*. 2017 Mar 21;18(12):2943-2956.
22. Meneveri R, Agresti A, Marozzi A, Saccone S. Molecular organization and chromosomal location of human GC-rich heterochromatic blocks. *Gene*. 1993 Jan 30;123(2):227-234.
23. Lee C, Li X, Jabs EW, et al. Human gamma X satellite DNA: an X chromosome specific centromeric DNA sequence. *Chromosoma*. 1995 Nov;104(2):103-112.
24. Lee C, Critcher R, Zhang J-G, et al. Distribution of gamma satellite DNA on the human X and Y chromosomes suggests that it is not required for mitotic centromere function. *Chromosoma*. 2000 Sep;109(6):381-389.
25. Усов KE, Вассерлауф ИЭ, Стегний ВН. Молекулярно-цитогенетический анализ прицентромерного гетерохроматина хромосом трофоцитов яичников у видов подгруппы *Drosophila melanogaster*. *Цитология*. 2008;50(12):1044-1049.
26. Hall IM, Grewal SI. A guide to gene silencing. In Hanon GJ, ed. Cold Spring Harbor Press. 2003;205-232.
27. Trofimova I, Krasikova A. Transcription of highly repetitive tandemly organized DNA in amphibians and birds: a historical overview and modern concepts. *RNA Biol*. 2016 Dec;13(12):1246-1257.
28. Saksouk N, Simboeck E, Dejardin J. Constitutive heterochromatin formation and transcription in mammals. *Epigenetics Chromatin*. 2015 Jan 15;8:13.
29. Прокофьева-Бельговская АА. Гетерохроматиновые районы хромосом. Наука. 1986;432с.
30. Подугольникова ОА, Солонищенко ВГ. Цитогенетическое исследование функций переменных районов С-гетерохроматина у человека. Влияние С-гетерохроматина на экспрессию генов. *Цитология* 1994;36(11):1035-1040.
31. Баранов ВС, Кузнецова ТВ. Цитогенетика эмбрионального развития человека. СПб.:Изд-во Н-Л. 2007;439с.
32. Erukashvily NI, Donev R, Waisertreiger IS, Podgornaya OI. Human chromosome 1 satellite 3 DNA is decondensed, demethylated and transcribed in senescent cells and in A431 epithelial carcinoma cells. *Cytogenet Genome Res*. 2007;118(1):42-54.
33. Eymery A, Horard B, Atifi-Borel M, et al. A transcriptomic analysis of human centromeric and pericentric sequences in normal and tumor cells. *Nucleic Acids Res*. 2009 Oct;37(19):6340-6354.
34. Jehan Z, Vallinayagam S, Tiwari S, et al. Novel noncoding RNA from human Y distal heterochromatic block (Yq12) generates testis specific chimeric CDC2L2. *Genome Res*. 2007 Apr;17(4):433-440.
35. Reig-Viader R, Brieno-Enrriquez MA, Houriauli L, et al. Telomeric repeat-containing RNA and telomerase in human fetal oocytes. *Hum Reprod*. 2013; 28(2):414-422.
36. Кузнецова ТВ, Енукашвили НИ, Трофимова ИЛ, и др. Локализация и транскрипция прицентромерного гетерохроматина хромосомы 1 в эмбриональных и экстраэмбриональных тканях человека. *Медицинская генетика*. 2012;11(4)(118):19-24.
37. Qiu J-j, Ren Z-r, Yan J-b. Identification and functional analysis of long non-coding RNAs in human and mouse early embryos based on single-cell transcriptome data. *Oncotarget*. 2016 Sep 20;7(38):61215-61228.
38. Gerrard DT, Berry AA, Jennings RE, et al. An integrative transcriptomic atlas of organogenesis in human embryos. *Elife*. 2016 Aug 24;5.pii:e15657.
39. Pauli A, Rinn JL, Schier AF. Non-coding RNAs as regulators of embryogenesis. *Nat Rev Genet*. 2011 Feb;12(2):136-149.
40. Garcia-Lopez J, Alonso L, Cardenas DB. Diversity and functional convergence of small noncoding RNAs in male germ cell differentiation and fertilization. *RNA*. 2015 May;21(5):946-962.
41. Reig-Viader R, Vila-Cejudo M, Vitelli V, et al. Telomeric repeat-containing RNA (TERRA) and telomerase are components of telomeres during mammalian gametogenesis. *Biol Reprod*. 2014 May;90(5-103):1-13.
42. Parris GE. A hypothetical Master Development Program for multi-cellular organisms: Ontogeny and phylogeny. *Biosci Hypotheses*. 2009;2:3-12.
43. Parris GE. Developmental diseases and the hypothetical Master Development Program. *Medical Hypotheses*. 2010;74:564-573.
44. Peaston AE, Evsikov AV, Graber JH, et al. Retrotransposons regulate host genes in mouse oocytes and preimplantation embryos. *Dev Cell*. 2004 Oct;7(4):597-606.
45. Probst AV, Okamoto I, Casanova M, et al. A strand-specific burst in transcription of pericentric satellites is required for chromosome formation and early mouse development. *Dev Cell*. 2010 Oct 19;19(4):625-38.
46. Probst AV, Almouzni G. Heterochromatin establishment in the context of genome-wide epigenetic reprogramming. *Trends in Genetics*. 2011 May;27(5):177-185.