

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ОНТОГЕНЕЗА

© Р.Н. Мустафин,

кандидат биологических наук,
научный сотрудник,
Башкирский государственный университет,
ул. Заки Валиди, 32,
450076, г. Уфа, Российская Федерация,
эл. почта: rector@bsu.bashedu.ru

© Э.К. Хуснутдинова,

доктор биологических наук,
академик АН РБ,
директор,
Институт биохимии и генетики,
Уфимский научный центр РАН,
проспект Октября, 71,
450054, Уфа, Российская Федерация,
эл. почта: 021gen@mail.ru

Эпигенетические факторы, оказывающие непосредственное влияние на клеточную дифференцировку, рост и развитие целостного многоклеточного организма, имеют в основе своего регулирующего воздействия четкие видоспецифические структуры – повторяющиеся элементы генома, основную роль в формировании которых в эволюции сыграли транспозоны. Доказано перемещение транспозонов в онтогенезе, тканеспецифическое и в зависимости от этапа онтогенеза, вызывающее *cis*- и *trans*-воздействие на экспрессию специфических генов, вызывают изменение метилирования ДНК и модификации гистонов, что отражается на фенотипе клеток. Кроме того, нуклеотидные последовательности транспозонного происхождения являются непосредственным источником для экспрессии микроРНК, модифицирующих высвобождение геномной информации во времени – при росте и развитии, а также при старении эукариот. Видоспецифические особенности онтогенетического перемещения транспозонов закреплены эволюционно, что выражается в специфических фенотипических особенностях и средней продолжительности жизни. Предполагается существование отличной от триплетной кодировки, сформировавшейся эволюционно и влияющей на пространственно-временное высвобождение геномной информации многоклеточных, основой для которой служит разнообразие, количество копий, взаимное расположение между собой и другими элементами генома транспозонов. Видоспецифический состав и расположение мобильных генетических элементов оказывает большое значение на характер высвобождения геномной информации во времени и пространстве, представляя собой эволюционно сложившийся поэтапный паттерн перемещения транспозонов, начиная с деления зиготы, заканчивая смертью от естественного старения. При этом транспозоны влияют на модификацию гистоновых белков, конформационные изменения хроматина, метилирование ДНК и экспрессию некодирующих регуляторных РНК, за счет чего обеспечивается саморегуляция и контроль экспрессии определенных генов. Определение ключевых эпигенетических механизмов, отражающих особенности онтогенетических перемещений транспозонов, может стать предпосылкой для возможной коррекции продолжительности жизни и профилактики заболеваний, связанных со старостью.

Ключевые слова: ацетилирование гистонов, метилирование, метилтрансферазы, микроРНК, мобильные генетические элементы, тканеспецифическая дифференцировка, онтогенез, продолжительность жизни, старение, транспозоны

EPIGENETIC REGULATION OF ONTOGENESIS

¹ Bashkir State University,
32, ulitsa Zaki Validi,
450076, Ufa, Russian Federation,
e-mail: rector@bsu.bashedu.ru

² Institute of Biochemistry and Genetics,
Ufa Scientific Centre,
71, prospekt Oktyabrya,
450054, Ufa, Russian Federation,
e-mail: 021gen@mail.ru

Epigenetic factors that have a direct regulating effect on cell differentiation, growth and development of a multicellular eukaryotic organism are based on distinct species-specific structures, including genomic repetitive elements, the evolution of which was primarily governed by transposons. It has been proved that tissue-specific transposition of mobile genetic elements during ontogenesis that provokes cis- and trans-expression of specific genes depending on the ontogenetic stage alters DNA methylation and histone modification affecting the cell phenotype. Besides, nucleotide sequences of the transposon origin serve as a direct source for the expression of microRNA that influence the release of genomic information in time during the process of growth, development and aging of eukaryotes. The specific features of ontogenetic evolutionary movement of transposons are fixed at the species level and reflected in the specific phenotypic characteristics and average lifespan. A special code is proposed to be formed during the evolution that affects the spatiotemporal release of genomic information in multicellular eukaryotes. It is based on the diversity, number of copies and positional interrelation with other elements of the genome of transposons. The species-specific composition and location of mobile genetic elements exert great impact on the nature of the spatiotemporal release of genomic information representing the evolutionary formed stepwise pattern of the movement of transposons from the division of the zygote to the death of natural aging. Transposons affect the modification of histone proteins, conformational changes of the chromatin, DNA methylation and expression of non-coding regulatory RNAs, thereby ensuring self-regulation and specific control of gene expression. The identification of key epigenetic mechanisms that reflect the characteristics of developmental displacement of transposons may be a prerequisite for possible lifespan correction and prevention of age-related diseases.

Key words: histone acetylation, methylation, methyltransferases, microRNA, mobile genetic elements, tissue-specific differentiation, ontogenesis, lifespan, aging, transposons

Введение. Эпигенетические механизмы играют ключевую роль в регуляции структуры хроматина в процессе клеточной дифференцировки, тем самым влияя на генную экспрессию, репарацию ДНК и рекомбинацию. Выделяют четыре основных класса эпигенетических факторов: посттрансляционная модификация гистоновых белков, конформационные изменения хроматина, модификации ДНК и некодирующие регуляторные РНК [1]. Изменение данных факторов зависит от количества, расположения и ха-

рактера перемещения транспозонов и других повторяющихся последовательностей в геноме.

Мобильные генетические элементы (МГЭ) составляют значительную долю геномов эукариот, а также являются основным источником всей некодирующей ДНК. Например, в геноме человека они составляют около 45% всех нуклеотидных последовательностей [2]. МГЭ подвержены повышенной мутабельности, дезорганизации путем образования стоп-кодонов, мутаций

со сдвигом рамки считывания, делеций, поражающих их репликативную способность [3]. В связи с этим доля последовательностей транспозонного происхождения значительно выше определяемой, что подтверждается высокоточными системами их идентификации. Например, в исследованиях Ноен с соавторами, использовавших транспозон-специфические консервативные домены для выявления генов МГЭ-происхождения, обнаружено огромное количество и разнообразие данных генов, некоторые из которых образуют тандемные кластеры генных семей. Последовательности транспозонного происхождения могут составлять основную часть всей некодирующей ДНК, включая интроны и повторяющиеся элементы [4]. МГЭ участвуют в формировании центромер, при этом они могут служить источником новых семейств сателлитов, последовательность которых обладает значительным сходством с фрагментами МГЭ. Например, повторы *rvB370* в центромерах *Drosophila virilis* имеют выраженное сходство с длинным прямым повтором транспозона *pDv*. У китообразных главный сателлит гетерохроматина содержит повторы, близкие к LINE. У животных связывающий сайт главного центромероспецифического белка CENP-B совпадает с концевым инвертированным повтором транспозона *pogo* [5].

Перемещение транспозонов в онтогенезе. Для МГЭ характерна саморегуляция наряду с чувствительностью к стрессовым факторам окружающей среды (ОС) и хозяин-опосредованным механизмам контроля экспрессии. Транспозонный контроль собственной экспрессии осуществляется благодаря образованию усеченных супрессорных копий для транспозаз-опосредованной ауторегуляции, использованию собственного антисмыслового промотора и регуляторных факторов хозяина. Хозяин-опосредованные механизмы контроля связаны с эпигенетическими факторами, в регуляции которых

транспозоны также принимают непосредственное участие [6]. Кроме того, регуляция активности транспозонов путем метилирования в сопутствующих CG, CHG, CHN (где $H = A, T$ или C) осуществляется при помощи некодирующих миРНК, которые работают посредством РНК-управляемого ДНК метилирования [7], в то время как сами МГЭ являются важным источником для образования миРНК [8]. Таким образом, МГЭ представляют собой удобный генетический механизм регуляции экспрессии генов хозяина и собственной регуляции эпигенетическими факторами в онтогенезе. Данный механизм видоспецифично сформировался благодаря эволюционному отбору наиболее оптимальных вариантов паттернов транспозиций МГЭ.

Кроме того, транспозоны, в частности, LTR-элементы, содержат рецепторы к стероидам и чувствительны к воздействию гормонов [9], а также к стрессорным факторам ОС [6]. Учитывая способность МГЭ к *cis*- и *trans*-регуляции генной активности, а также ее контролю путем выработки некодирующих РНК, модификации гистонов и метилирования генома, транспозоны могут быть важнейшими механизмами регуляции онтогенетических преобразований эукариот.

В настоящее время экспериментально подтвержден феномен всепроникающей транскрипции. Обнаружены сотни геномных областей, в которых транскрибируются длинные межгенные некодирующие РНК (нкРНК). Данные наборы нкРНК оказываются тканеспецифичными, и значительный вклад в данную всепроникающую транскрипцию вносят МГЭ. Например, в ретротранспозонах генома человека обнаружено около 250 000 точек инициации транскрипции, характер и распределения в геноме которых демонстрировали тканеспецифичность, и они были кластеризованы в участках генома, насыщенных генами [10]. Закономерные ткане- и стадио-специфичные пе-

ремещения МГЭ происходят на разных этапах онтогенеза эукариот. Данные вариации в одном индивидууме формируют генетически отличающиеся соматические клетки в связи с геномным мозаицизмом в различных органах и системах. Наилучшим доказательством соматического геномного мозаицизма служит каскад ретротранспозиций L1-элементов в процессе нейрогенеза. При этом транспозиции не нуждаются в клеточных делениях и обнаруживаются *in vivo* путем детекции вариаций числа L1 в тканях [11]. В онтогенезе закономерные для вида перемещения транспозонов могут изменять функцию и активность мажорных и минорных генов, так как в своей структуре содержат мотивы систем управления и энхансеры, состоящие из нескольких модулей и поэтому способные связываться с разными регуляторными ферментами процесса транскрипции. Система МГЭ в геномах столь же реальна и универсальна, как системы SOS-репарации и механизм гормонального контроля [12]. При перемещении МГЭ по геному в онтогенезе может усиливаться или ослабляться функция определенных генов, причем тканеспецифично и в строгой закономерности от стадии развития. Так, в исследованиях Lee с соавторами на линии мышей *C57BL/6J* тандемные повторы мозаичных МГЭ были отобраны для исследования перестройки в разном возрасте и в различных тканях. Были отмечены изменения конфигурации частей массива геномов в коже и головном мозге всех мышей в возрасте от 6-и недель и старше, в то время как в тканях сердца и печени изменения были отмечены в 29 недель. Вариации во времени были подтверждены путем выявления переходов предполагаемых перестроек. Временные и пространственные преобразования некоторых массивов МГЭ, таким образом, способствуют приобретению новых характеристик информационной системы генома в онтогенезе [13]. В исследованиях Pavlicev

с соавторами, использовавших корреляцию экспрессионных образцов в 18-и типах тканей, обнаружено тканеспецифическое разделение генной экспрессии по 62-м различным LTR-классам. Исследователем предполагается, что LTR эндогенных ретровирусов участвуют в тканеспецифической регуляции прилегающих генов [14]. У человека обнаружено, что мобилизация L1 наблюдается в ранние эмбриональные периоды развития совместно с ретротранспозициями *Alu* и *SVA*, вызывая широкомасштабные структурные вариации генома, а также сохраняют потенциал транспозиции в плюрипотентных стволовых клетках [15]. Недавние эксперименты с использованием культур клеток, моделей животных и тканей человека выявили широкомасштабную мобилизацию L1 в нейронах грызунов и человека, а также активность МЭГ в головном мозге дрожифилы [16].

Влияние транспозонов на модификацию гистонов. Ацетилирование гистонов происходит по остаткам лизина различных сайтов – H3 (лизины 9, 14, 18, 56), H4 (лизины 5, 8, 12, 16), H2A (лизин 5), H2B (лизины 6, 7, 16, 17). Добавление ацетильной группы нейтрализует положительный заряд аминокислотной группы лизина, что ведет к снижению афинности между хвостами гистонов и отрицательно заряженной ДНК, что ослабляет нуклеосомные взаимодействия и обеспечивает доступ к ДНК регуляторных факторов. Другими модификациями гистонов являются метилирование, фосфорилирование, убиквитинирование, сумоилирование [17]. Модификации гистонов признаны ключевыми регуляторами транспозонов. В то же время ковалентные модификации гистонов формируют гетерохроматин, повсеместно связанный с транспозонами. Транскрипционное подавление МГЭ часто ассоциировано со знаками репрессирования метилированием лизина гистонов (лизина 9 и 27 гистона 3, лизина 20 гистона 4) и гистона H2A.

Z; однако различные транспозоны и типы клеток специфически обогащаются разными знаками [6].

Во время развития многоклеточных эукариот в геноме соматических клеток происходит амплификация некоторых генов, в основе которой лежит повторяющаяся инициация репликации (эндорепликация) соответствующих репликонов на протяжении одного клеточного цикла. Амплификация гистоновых генов с участием транспозонов в ответ на уменьшение числа их копий под действием делеций является адаптивным ответом дрожжей, направленным на восстановление уровня экспрессии данных генов [18]. Таким образом, от количества и расположения транспозонов, их активности, зависят модификации гистонов в хромосомах, что отражается на уровне экспрессии определенных генов при дифференцировке клеток. Благодаря данному механизму перемещение транспозонов в онтогенезе посредством изменения структуры хроматина отражается на специфической экспрессии определенных тканеспецифических генов.

Роль транспозонов в конформационных изменениях хроматина. Разнообразие и количество копий МГЭ значительно отличается у разных видов и таксонов, что отражается на фенотипических особенностях и продолжительности жизни. При этом не выявлено каких-либо закономерностей в распределении тех или иных семейств транспозонов в зависимости от размера генома или уровня онтогенетической сложности. Геномы меньших размеров могут содержать большее разнообразие МГЭ, например, в геноме *Puffer fishes* обнаружено большее разнообразие транспозонов и их активных семей в сравнении с геномом человека, который в 10 раз крупнее. В то же время, количество и разнообразие МГЭ влияет на размеры геномов эукариот, диапазон различий среди разных таксонов которых составляет 70 000 крат от 2,3 мегабаз

Encephalitozoon intestinalis до 150 000 мегабаз *Paris japonica* [19]. Например, грибы *Saccharomyces cerevisiae* содержат небольшой геном, размерами 12 мегабаз, в котором составная часть МГЭ включает только суперсемейства ретроэлементов *Gypsy* и *Copia*, что значительно меньше, чем в геноме человека [18]. Даже внутри одной таксономической группы размер геномов значительно варьирует более чем в 7000 раз между животными и в 2 400 раз между растениями [19]. Тогда как диапазон размеров геномов прокариот, содержащих незначительное количество ДНК-транспозонов и не содержащих ретротранспозонов, составляет всего 16 крат от 0,58 мегабаз *Mycoplasma genitalium* до 9,5 мегабаз *Mycococcus xanthus* [18].

Учитывая видоспецифический состав и расположение различных МГЭ в геномах эукариот, а также то, что ковалентные модификации гистонов формируют гетерохроматин, повсеместно связанный с МГЭ [6], транспозоны играют важнейшую роль в конформационных изменениях хроматина, что отражается на особенностях экспрессии определенных генов. Так как МГЭ занимают значительную долю нуклеотидов генома, а также принимают участие в регуляции теломер (ген теломеразы произошел от обратной транскриптазы ретротранспозонов) [20], формировании центромер, и могут служить источником сателлитов [5] и нкРНК [8; 14], можно утверждать, что конформационные модификации хроматина являются еще одним из способов регуляции функционирования геномов транспозонами, сформировавшимся эволюционно.

Транспозоны и метилирование ДНК. Метилирование (МТ) ДНК относится к эпигенетическим факторам, является одним из механизмов геномного импринтинга и регуляции всей программы развития. У эукариот оно видо-, ткане- и стадио-специфично, контролируется гормонами, изменяется

с возрастом и является одним из механизмов дифференцировки клеток. МТ у эукариот имеет сложный уровень контроля и саморегуляции, так как его характер значительно меняется в зависимости от ткани и стадии онтогенетического развития. У млекопитающих выявлены четыре активные ДНК-метилтрансферазы (DNMT): DNMT1, DNMT2, DNMT3a, DNMT3b. У растений три семейства DNMT: MET, CMT, DRM и более десятка кодирующих их генов. При этом метилирование ДНК одной DNMT влияет на ее последующее метилирование другими. Все типы метилирования ДНК тесно связаны не только друг с другом, но и с двумя другими глобальными эпигенетическими системами: модификациями гистонов и регуляцией экспрессии генов малыми нкРНК. Например, у *Neurospora* МТ лизина-9 в гистоне H3 критично для цитозинового метилирования ДНК и нормального развития гриба; у арабидопсиса метилирование CpG в ДНК предшествует и направляет метилирование лизина-9 в гистоне H3; у животных и растений ген гистоновой деацетилазы необходим для МТ ДНК, индуцированного малыми нкРНК [21]. Так как важнейшими источниками нкРНК служат МГЭ [8], они являются регуляторами метилирования в онтогенезе.

L1-элементами осуществляется генная регуляция на уровне метилирования 5'UTR *in cis* путем продуцирования уникальных РНК, а также через РНК-индуцированный комплекс сайленсинга. Как результат – изменения статуса МТ в различных сайтах L1 локуса могут приводить к разным фенотипам клеток. Данные различия лежат в основе вариаций уровней МТ L1-элемента в нормальных клетках [22]. Описана также прямая взаимосвязь между гипоМТ L1 и гиперМТ промоторов некоторых локусов, в том числе, генов онкосупрессоров. Внутригенные LINE-1s продуцируют антисмысловые РНК в интронах и редуцируют транскрипци-

онные уровни мРНК. Некоторые антисмысловые РНК вызывают МТ ассоциированных CpG-островков. При анализе базы данных Gene Expression Omnibus database обнаружено, что гены, содержащие LINE-1s, часто репрессированы, а их промоторы гиперМТ. При этом L1 вызывают гиперМТ промоторов и подавляют экспрессию генов [23]. В некоторых клетках ингибирование обратной транскриптазы L1 может изменять экспрессию многих генов, что свидетельствует о способности L1 контролировать экспрессию генов *in trans* [22].

Как уже указывалось, регуляция активности транспозонов путем метилирования осуществляется при помощи некодирующих миРНК, которые работают посредством РНК-управляемого ДНК метилирования [7], в то время как сами МГЭ являются важным источником для образования миРНК [8]. Таким образом, МГЭ, сами подвергаясь регуляции путем метилирования цитозина, оказывают влияние на степень метилирования и экспрессию близлежащих генов, а также самих себя.

Взаимосвязь транспозонов и микроРНК. Одним из путей эволюции микроРНК является дупликация, и некоторые гены микроРНК млекопитающих происходят от МГЭ. Большая распространенность и повторяемость МГЭ в геномах эукариот могут объяснить обширное распространение генов микроРНК и их гомологов в геномах [8]. У эукариот короткие неавтономные ДНК-транспозоны (MITE) могут иметь сходные размеры и шпилечные структуры с прекурсорами некодирующих РНК. В исследованиях Tempel с соавторами выявлено 235 пре-микроРНК, полностью соответствующих транспозонам [24]. У млекопитающих и человека смысловые и антисмысловые РНК L1-элементов могут образовывать двуцепочечную РНК и участвовать в РНК-зависимом сайленсинге повторов L1 посредством образующихся коротких некодирую-

щих РНК [25]. В исследованиях И.И. Титова с соавторами выявлена высокая гомология 116 пре-микроРНК (96% от всех обнаруженных копий генов) с известными МГЭ при исследовании генома человека, составляющих 96%. МГЭ являются главным и до сих пор недооцененным резервуаром микроРНК с низким уровнем экспрессии. Динамику обнаружения микроРНК можно оценить по наполнению базы данных miRBase. При этом МГЭ, содержащие микроРНК, сами являются мишенями микроРНК своих потомков, подобно другим способам эпигенетической саморегуляции [8]. Таким образом, транспозоны – важные источники нкРНК, при помощи которых осуществляется саморегуляция МГЭ, а также контроль экспрессии определенных генов, тканеспецифично и в зависимости от стадии онтогенеза. Данная регуляция запрограммирована взаиморасположением МГЭ в геноме, как между собой, так и с генами, а также зависит от разнообразия и количества копий МГЭ, что эволюционно закрепляется на уровне вида.

Выводы. МГЭ являются наиболее удобными инструментами генома для кодирования эволюционно-сложившихся механизмов развития сложных многоклеточных организмов при дифференцировке отдельных клеток. Оказывая многостороннее влияние на эпигенетические факторы, они сами на-

ходятся под их воздействием. Причем чувствительность МГЭ отдельных клеток различных тканей запрограммирована в способах взаимного расположения МГЭ между собой и другими элементами генома, их количестве и разнообразии. Для транспозонов характерна сложная, эволюционно сложившаяся, видоспецифическая система саморегуляции посредством образования некодирующих РНК, изменяющих степень метилирования, как самих МГЭ, так и определенных генов, в зависимости от вида ткани и клеточного микроокружения, а также действия нейромедиаторов и гормонов, к которым чувствительны транспозоны. Онтогенетическое развитие осуществляется за счет эпигенетической регуляции дифференцировки клеток под влиянием эволюционно сложившегося видоспецифического паттерна перемещений МГЭ. Данные перемещения могут служить причиной старения, а также развития ряда заболеваний, ассоциированных с возрастом, в частности, злокачественных новообразований. Перемещение транспозонов саморегулируется посредством тех же эпигенетических факторов, на которые они оказывают непосредственное влияние – определение ключевых эпигенетических событий может служить основой для фармакокоррекции дегенеративных процессов, связанных с возрастом, а также борьбы со старением и раком.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fingerman I.M., Zhang X., Ratzat W., Husain N., Cohen R.F., Schuler G.D. NCBI Epigenomics: What's new for 2013. *Nucleic Acids Research*. 2013. Vol. 41. P. 221–225.
2. Criscione S.W., Zhang Y., Thompson W. Transcriptional landscape of repetitive elements in normal and cancer human cells. // *BMC Genomics*. 2014. Vol. 15. No 1. P. 583–599.
3. Le Dantec C., Vallet S., Brooks W.H., Renaudineau Y. Human endogenous retrovirus group E and its involvement in diseases // *Viruses*. 2015. Vol. 7. P. 1238–1257.
4. Hoen D.R., Buraeu T.E. Discovery of novel genes derived from transposable Elements Using Integrative Genomic Analysis // *Mol. Biol. Evol.* 2015. Vol. 32. No 6. P. 1487–1506.
5. Хемлебен В., Беридзе Т.Г., Бахман Л. Сателлитные ДНК. Успехи биологической химии. 2003. Т. 43. С. 267–306.
6. Mioussé I.R., Chalbot M.G., Lumen A., Ferquison A. Transposable elements in response to en-

- using small RNA mapping. *Nucleic Acids Research*, 2015, vol. 1. doi: 10/1093.
8. Titov I.I., Vorozheykin P.S. MiRNK sodержashchie transpozony cheloveka [miRNA-containing human transposons]. // *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii – Vavilov Journal of Genetics and Selection*, 2011, vol. 15, no. 2, pp. 323–326. (In Russian).
 9. Kiselev O.I. Endogennye retrovirusy: struktura i funktsiya v genome cheloveka [Endogenous retroviruses: Structure and function in the human genome]. *Voprosy virusologii – Problems of Virology*, 2013, no. 1, pp. 102–115. (In Russian).
 10. Patrushev L.I., Kovalenko T.F. Funktsii nekodiruyushchikh posledovatelnostey genoma mlekopitayushchikh [The functions of non-coding sequences of the mammalian genome]. *Uspekhi biologicheskoy khimii – Advances in Biological Chemistry*, 2014, vol. 54, pp. 39–102. (In Russian).
 11. Faulkner G.J. Retrotransposons: Mobile and mutagenic from conception to death. *FEBS Lett.*, 2011, vol. 585, no. 11, pp. 1589–1594
 12. Vasilyeva L.A., Antonenko O.V., Zakharov I.K. Rol mobilnykh geneticheskikh elementov v genome *Drosophila melanogaster* [The role of mobile genetic elements in the genome of *Drosophila melanogaster*]. // *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii – Vavilov Journal of Genetics and Selection*, 2011, vol. 15, no. 2, pp. 225–260. (In Russian).
 13. Lee K.H., Yee L., Lim D. Temporal and spatial rearrangements of a repetitive element array on C57BL/6J mouse genome. *Exp. Mol. Pathol.*, 2015, vol. 98, no.3, pp. 439–445.
 14. Pavlicev M., Hiratsuka K., Swaqart K., Dunn C., Muglia L. Detecting endogenous retrovirus-driven tissue-specific gene transcription. *Genome Biol. Evol.*, 2015, vol. 7, no. 4, pp. 1082–1097.
 15. Klawitter S., Fuchs N.V., Upton K.R., Munoz-Lopez M, Shukla R, Wang J. Reprogramming triggers endogenous L1 and Alu retrotransposition in human induced pluripotent stem cells. *Nat. Commun.*, 2016, vol. 7, pp. 10286–10301.
 16. Richardson S.R., Morell S., Faulkner G.J. L1 retrotransposons and somatic mosaicism in the brain. *Ann. Rev. Genet.*, 2014, vol. 48, pp. 1–27.
 17. Dyuzhikova N.A. Cytogeneticheskie i molekulyarno-kletochnye mekhanizmy poststressornykh sostoyaniy [Cytogenetic and molecular-cellular mechanisms of post-stressful conditions]. *Dr. Sci. Thesis in Biology*. St. Petersburg, 2016. 248 p. (In Russian).
 18. Patrushev L.I., Minkevich I.G. Problema razmera genomov eukariot [The problem of eukaryotic genome size]. *Uspekhi biologicheskoy khimii – Advances in Biological Chemistry*, 2007, vol. 47, pp. 293–370. (In Russian).
 19. Elliott T.A., Gregory T.R. Do larger genomes contain more diverse transposable elements? *BMC Evol. Biol.*, 2015, vol. 15, no. 1, pp. 69–81.
 20. Abascal F., Tress M.L., Valencia A. Alternative splicing and co-option of transposable elements: The case of TMPO/LAP2 and ZNF451 in mammals. *Bioinformatics*, 2015, vol. 31, no. 14, pp. 2257–2261.
 21. Vanyushin B.F. Epigenetika segodnya i zavtra [Epigenetics today and tomorrow]. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii – Vavilov Journal of Genetics and Selection*, 2013, vol. 17, no. 4/2, pp. 805–832. (In Russian).
 22. Kitkumthorn N., Mutirangura A. Long interspersed nuclear element-1 hypomethylation in cancer: Biology and clinical applications. *Clin. Epigenet.*, 2011, vol. 2, pp. 315–330.
 23. Khowutthitham S., Ngamphiw C., Wanichnopparat W. Intragenic long interspersed element-1 sequences promote promoter hypermethylation in lung adenocarcinoma, multiple myeloma and prostate cancer. *Genes and Genomics*, 2012, vol. 34, no. 5, pp. 517–528.
 24. Tempel S., Pollet N., Tahi F. NcRNAclassifier: A tool for detection and classification of transposable element sequences in RNA hairpins. *BMC Bioinformatics*, 2012, vol. 13, pp. 246–258.
 25. Fedorov A.V. Regulatsiya transkripsii retrotranspozonov LINE1 mlekopitayushchikh [Regulation of transcription of retrotransposons LINE1 in mammals]. *Tsitologiya – Cytology*, 2008. vol. 50, no. 12, pp. 1011–1022. (In Russian).