

## РЕТРОТРАНСПОЗОНЫ КЛАССА L1 КАК ИСТОЧНИК СОМАТИЧЕСКОГО ГЕНОМНОГО МОЗАИЦИЗМА НЕЙРОНОВ

<sup>1</sup>Доминова И.Н., <sup>1</sup>Бражкина Е.А., <sup>1</sup>Парадник Д.Ю., <sup>1</sup>Можей О.И., <sup>1</sup>Патрушев М.В.,  
<sup>1</sup>Тоцаков С.В.

<sup>1</sup>*Инновационный парк ФГАОУ ВПО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», Калининград, Россия (236041, Калининград, ул. А. Невского 14), e-mail: stepan.toshchakov@gmail.com*

Длинные диспергированные повторяющиеся элементы класса LINE1 (L1) представляют собой семейство ретротранспозонов, способных реплицироваться в геноме хозяина и интегрироваться в него. L1 внесли значительный вклад в эволюцию генома млекопитающих посредством перемещения в клетках зародышевого пути и в раннем эмбриогенезе, что привело к их широкой представленности в геномах высших млекопитающих. В организме человека L1 элементы составляют более 30 % генома. Исторически считалось, что ретротранспозиции элементов L1 происходят только во время гаметогенеза и опухолевых процессов, однако последние исследования показали, что L1 чрезвычайно активны у мышей, крыс и человека в клетках нейрональных предшественников. Было установлено, что клетки гиппокампа и некоторые другие регионы мозга могут иметь множественные соматические инсерции. Эти инсерции могут оказывать влияние на транскрипционную экспрессию нейронов, обуславливая уникальность транскриптомов отдельных нервных клеток.

Ключевые слова: мобильные элементы, ретротранспозон, LINE, соматический мозаицизм.

## L1 RETROTRANSPOSITION AS A SOURCE OF SOMATIC GENOME MOSAICISM IN NEURONS

<sup>1</sup>Dominova I.N., <sup>1</sup>Brazhina E.A., <sup>1</sup>Paradnik D.Y., <sup>1</sup>Mozhey O.I., <sup>1</sup>Patrushev M.V.,  
<sup>1</sup>Toschakov S.V.

<sup>1</sup>*Innovation park of Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia (236041, Kaliningrad, Nevskogo street, 14), e-mail: stepan.toshchakov@gmail.com*

Long interspersed nucleotide elements 1 LINE1 (L1) are retrotransposons, which can duplicate by a copy-and-paste genetic mechanism. L1 have significantly influenced mammalian genome evolution by retrotransposing in the germ-line cells or in early embryogenesis, which led to their wide representation in the genomes of higher mammals. The human L1 elements constitute over 30% of the genome. Historically, it was believed that L1 retrotransposition take place only during gametogenesis and neoplastic processes, but recent studies have found that L1 is highly active in the mouse, rat and human neural progenitor cells. It was established that cells of the hippocampus and other regions of brain can have multiple somatic insertion. These insertions can cause unique of the transcriptome of individual neurons by influence transcriptional expression neuronal cells.

Keywords: Mobile elements, retrotransposon, LINE, somatic genome mosaicism.

Наличие индивидуальных личностных характеристик или особенностей характера является особенностью высших позвоночных и, в частности, человека. При этом, несмотря на серьезный прогресс нейробиологии за последнее десятилетие, молекулярные и клеточные основы проявления индивидуальности остаются невыясненными. Принято считать, что около 50 % характеристик личности определены наследственностью и около 50 % определяется другими факторами [8, 14], природа коих, однако остается неизвестной. Интересный результат дало проведенное еще в 1988 году исследование однояйцевых близнецов, которые воспитывались практически в идентичных условиях. Оказалось, что набор личностных характеристик близнецов отличался не более чем на 10 %, что говорит о том, что оставшиеся 40 % из «определяемых другими факторами» особенностей характера не

обусловлены внешними факторами, а скорее всего, носят эндогенный характер [43]. Похожие исследования проводились и на инбредных линиях лабораторных мышей [8, 16]. Результаты подтвердили гипотезу о том, что вариабельность поведения возникает не только за счет действия экзогенных, но и за счет эндогенных факторов. Явление вариабельности в классической генетике называется «неполной пенетрантностью», что означает существование механизма генетического разнообразия, которое возникает даже среди генетически идентичных организмов, выращенных (воспитанных) в одинаковых условиях. В большинстве случаев эти различия принимаются за ошибки эксперимента и должного внимания им не уделяется. Однако в последнее время появляется все больше и больше экспериментальных и теоретических работ, демонстрирующих, что случайные генетические процессы являются важной частью биологии сложноорганизованных организмов. Тот факт, что наблюдаемые различия как правило незаметны, объясняют тем, что для того, чтобы случайные флуктуации в уровне экспрессии генов возымели свой эффект на фенотип организма, им необходимо преодолеть некоторое пороговое значение [35, 36]. К сожалению, экспериментально зарегистрировать небольшие стохастические изменения фенотипа клетки практически невозможно, за исключением случаев, которые приводят к драматическим для организма последствиям [38].

Известно, что мозг человека состоит примерно из 86,1 миллиардов нейронов и 84,6 миллиардов клеток нейроглии [2]. При этом зрелые нейроны образуют большое количество синаптических связей (5000–20000), создавая сложные и комплексные нейронные контуры [32]. Вдобавок к этому, нейроны млекопитающих диверсифицированы на многие типы и подтипы. Кроме того, сегодня при определении типов и подтипов нейронов не принимаются во внимание существующие значительные различия экспрессионного профиля, взаимосвязи и электрофизиологии отдельных клеток внутри одного типа [23]. Таким образом, возникающее количество подтипов нервных клеток невозможно объяснить исключительно пространственной и временной регуляцией экспрессии генов за счет работы традиционно рассматриваемых транскрипционных/трансляционных механизмов [28]. Кроме классических механизмов активации и репрессии транскрипции, в нервной системе существует множество дополнительных молекулярных механизмов (альтернативный сплайсинг РНК, альтернативное полиаденилирование, использование альтернативных промоторов, «редактирование» РНК), способных вносить дополнительное разнообразие нейронов. Также индивидуальность нейронов может определяться на генетическом уровне. Соматический геномный мозаицизм – наличие генетически различных групп клеток, в данном контексте – нейронов, может обуславливаться различными механизмами, одним из которых является активная ретротранспозиция мобильных элементов в тканях головного

мозга. В настоящем обзоре мы рассматриваем существующие в настоящее время данные о функциональной роли L1 ретротранспозиции в тканях головного мозга.

Мобильные элементы генома впервые были описаны в 40-е годы прошлого века Барбарой Макклиток, получившей за это Нобелевскую премию по медицине 1983 года [25]. Мобильные элементы представляют собой геномные последовательности, способные перемещаться в пределах генома клетки хозяина. Ретротранспозоны, к коим относятся элементы L1 перемещаются при помощи механизма «копировать-вставить» [18]. Они могут перемещаться (то есть – реплицироваться в геноме), транскрибируясь в РНК-интермедиат, который, в свою очередь может реинтегрироваться обратно в геном, за счет обратной транскриптазы. Новые вставки ретроэлементов могут оказывать влияние на экспрессию генов, что может приводить к возникновению фенотипической разнородности клеточной популяции. Так как ретротранспозоны представляют собой подавляющую часть мобильных элементов ДНК в геномах высших эукариот, плеiotропный эффект таких перемещений представляется очевидным [40]. Особого внимания заслуживают ретротранспозоны семейства LINE, представленное несколькими подсемействами. Наиболее широко охарактеризованным подсемейством является LINE1 (L1). Мобильные элементы этого семейства являются наиболее эволюционно молодыми и, вследствие этого, активными автономными мобильными элементами млекопитающих.

У млекопитающих семейство LINE очень обширно и, например, у людей, шимпанзе, мышей и утконосов последовательности представителей данного семейства составляют около 20 % геномной ДНК. Другие мобильные элементы – короткие диспергированные повторяющиеся элементы (SINE) также охватывают большую часть генома млекопитающих (около 10 %) [17, 20]. SINE представляют собой короткие последовательности ретротранспозонов (300 пар нуклеотидов), которые перемещаются, используя энзиматический аппарат, кодируемый L1 элементами. Таким образом, около 30 % генома млекопитающих представляет собой мобильные элементы ДНК, способные к LINE-опосредованным перемещениям в пределах генома, что свидетельствует о важной роли L1 в эволюции геномов млекопитающих. Однако, хотя геномы млекопитающих и содержат большое количество LINE и SINE последовательностей, только немногие из этих мобильных элементов являются полноразмерными, не содержащими мутаций, блокирующих их способность к ретротранспозиции. Было установлено, что у человека из 516 тыс. последовательностей L1 только 150 в настоящее время активны (способны к самостоятельным перемещениям) [6]. Для сравнения, в геноме мыши существует около 3000 предположительно активных элементов L1 [11, 26]. При этом стоит отметить, что частота возникновения новых мест интеграции L1 в ряду поколений у человека такая же, как и у

мышь, несмотря на то, что мышь имеет в 20 раз больше предположительно активных элементов [5, 12].

Длина элемента L1 составляет примерно 6 тысяч пар нуклеотидов, он состоит из 5'-нетранслируемого участка длиной 910 пар нуклеотидов (5'-UTR), обладающего промоторными свойствами, двух открытых рамок считывания (ORF1 и ORF2) и 3'-нетранслируемого участка (3'-UTR), несущего функциональный сигнал полиаденилирования [3]. Белок, кодируемый ORF1, является РНК шапероном, и, вероятно, способствует правильному формированию вторичной структуры РНК, необходимого для инициирования обратной транскрипции [22]. Белок, кодируемый ORF2, содержит два функциональных домена: эндонуклеазный (ЭН) и обратно-транскриптазный (ОТ) [9, 24]. Белки ORF1 и ORF2 необходимы для реинтеграции L1 обратно в геном, которая происходит при помощи так называемого механизма target-primed обратной транскрипции [19, 27]. Вкратце этот механизм заключается в следующем: сначала эндонуклеаза ORF2 производит односторонний разрыв ДНК по каноническому сайту 5'-TTTT/AA-3' в геноме хозяина. Затем, используя односторонний участок геномной ДНК хозяина в качестве праймера, РНК-копия ретротранспозона копируется в геном при помощи обратно-транскриптазного домена ORF2. В результате низкой процессивности обратной транскриптазы ORF2 значительная часть *de novo* инсерций мобильных элементов являются «обрезанными» с 5'-конца, хотя их 3'-конец как правило остается интактным [11, 29, 42].

Встраиваясь в геном, L1 элементы могут изменять уровень транскрипции гена с помощью весьма разнообразных механизмов. Инсерции в экзоны могут вызвать сдвиг рамки считывания, появление стоп-кодонов или пропуск экзонов. В некоторых случаях вставки могут вызывать крупные геномные делеции вблизи от сайта инсерции, таким образом, удаляется часть экзона или регуляторной последовательности [10]. Аналогично, если L1 встраивается в транскрибируемый участок гена, то это может вызвать уменьшения уровня мРНК гена в результате замедления или полной остановки работы аппарата транскрипции в результате высокого содержания А/Т нуклеотидов в ORF2 [13]. Элементы L1 могут создавать преждевременные сайты полиаденилирования или являться причиной модификации хроматина за счет метилирования CpG островков в 5'-UTR [33, 37]. С другой стороны, слабые промоторные свойства могут приводить к повышению уровня транскрипции гена или, при вставке в нетранслируемую область гена, являться причиной появления новых сайтов старта транскрипции [41]. Также инсерции L1 могут вызывать новое появление новых изоформ белков за счет образования новых сайтов сплайсинга [4]. Таким образом, *de novo* интеграции L1 могут вызывать наследуемые изменения работы близлежащих генов за счет различных механизмов.

Показано, что элементы L1 экспрессируются на высоком уровне и способны активно перемещаться в клетках нейрональных предшественников (далее – КНП) [27]. Для визуализации ретротранспозиций применяется конструкция, состоящая из L1 и специальной индикаторной кассеты, содержащей ген усиленного зеленого флуоресцентного белка (eGFP). Эта конструкция создана таким образом, что флуоресценция наблюдается только после того, как L1 конструкция транскрибируется и встроится обратно в геном при помощи обратной транскрипции. При внедрении этой конструкции в геном флуоресценция наблюдается только в КНП, тогда как у других типов соматических клеток, например, мезенхимальных стволовых, фибробластов или клеток нейроглии (астроцитов и олигодендроцитов) флуоресценции не наблюдается. Проведенный авторами обсуждаемой работы дополнительный ПЦР анализ геномной ДНК подтвердил наличие ретротранспозиций. Эти данные впервые продемонстрировали способность L1 к ретротранспозиции в КНП крыс, и были подтверждены как *in vivo* с трансгенными мышами, так и *in vitro* при использовании КНП человека, полученных из эмбриональных стволовых клеток [7, 27].

Основным преимуществом использования трансгенных мышей, экспрессирующих L1-eGFP индикаторную кассету, является возможность отслеживания происхождения клеток, подвергшихся ретротранспозиции [34]. В исследовании Ostertag использование трансгенных мышей, несущих L1-eGFP конструкцию позволило обнаружить L1 ретротранспозицию в семенниках (исследование тканей головного мозга не проводилось) [31]. В другой работе использование репортера с конститутивным промотором позволило обнаружить L1 ретротранспозицию в мозге [27]. Также были исследованы другие ткани, включая почки, кишечник, сердце, печень, селезенку, легкие, кожу и мышцы, но в них перемещения ретротранспозонов обнаружено не было. При анализе мозга эмбрионов, полученных от L1-eGFP трансгенных мышей, было установлено, что L1 ретротранспозиция начинается с 10 дня эмбрионального развития и продолжается после рождения. Таким образом, было установлено, что L1 ретротранспозиции, вероятно, специфичны для клеток нейронного происхождения и могут происходить как во время эмбрионального, так и взрослого нейрогенеза.

Хотя L1-eGFP трансгенные мыши и продемонстрировали способность к L1 ретротранспозиции в КНП, предположение о том, что эндогенные LINE-элементы могут активно перемещаться все же нуждалось в наличии прямого доказательства. Для подтверждения этой гипотезы посредством мультиплексной количественной ПЦР был выполнен анализ геномов, полученных из *postmortem* образцов человеческих тканей [7]. Эксперимент позволил сравнить число копий L1 элементов в тканях мозга, сердца и печени. В результате оказалось, что ткани мозга содержали примерно в 80 раз больше копий L1

элементов в пересчете на геном клетки по сравнению с тканями сердца и печени. Однако увеличение числа последовательностей L1 не обязательно отражает тот факт, что количество перемещений L1 увеличивается именно за счет механизма ретротранспозиции. Возможно, экспансия L1 элементов в мозге обусловлена другим молекулярным механизмом.

Как отмечалось ранее, L1 интеграция непосредственно в ген или вблизи него может резко изменить уровень экспрессии. Например, при встраивании L1 в 5'-UTR область гена *Psd-93* крыс его экспрессия в КНП изменялась (увеличивалась), влияя на процесс дальнейшей дифференцировки клеток [27]. При повышенной экспрессии *Psd-93* КНП дифференцируют почти исключительно в нейроны, тогда как при нормальной экспрессии в процессе дифференцировки КНП образуется равное количество нейронов и глиальных клеток. Эти данные подтверждают, что единичный случай интеграции может существенно влиять на экспрессионный профиль клеток и направление их дифференцировки. Учитывая тот факт, что в среднем на один нейрон человека приходится 80 случаев интеграции L1, то можно предположить, что перемещения L1-элементов обуславливают исключительный уровень межнейронного разнообразия [7].

Понимание регуляторных элементов транскрипции L1 позволит установить, почему именно L1 специфически активны в КНП. Показано, что стимуляция гена *Wnt3a* нейрональных стволовых клеток увеличивает экспрессию L1 примерно в 10 раз посредством  $\beta$ -катенинового сигнального пути [15]. Перекрывающие сайты связывания транскрипционных факторов Sox и NCF/LEF (Sox/LEF), находящиеся в пределах 5'-UTR и ORF2 элемента LINE-1 отвечают за активацию транскрипции данного ретротранспозона. При этом сайты Sox/LEF есть у мышей, крыс и человека, что предполагает их консервативную роль у всех млекопитающих. Транскрипционный фактор Sox2 связывается с сайтами Sox/LEF, подавляя экспрессию L1 [27]. В процессе дифференцировки экспрессия Sox2 постепенно снижается, одновременно с увеличением экспрессии L1. Интересно отметить, что активация транскрипции важнейшего нейронального гена *NeuroD1* происходит таким же образом. *NeuroD1* является фактором транскрипции, который способствует нейрогенезу посредством активации многих генов. Промоторная область *NeuroD1* содержит сайты Sox/LEF, схожие с 5'-UTR областью L1. Корреляция между паттернами экспрессии *NeuroD1* и L1 дает основания полагать, что экспрессия L1 также может иметь первостепенное значение для нейрогенеза. Метил-CpG-связывающий белок 2 (MeCP2) является еще одним важным регулятором активности L1 в нейронах [30]. В нейрональных стволовых клетках белок MeCP2 связан с промотором L1. В ходе дифференцировки связь MeCP2 с промотором ослабевает, позволяя восстановиться транскрипции L1. В зрелых нейронах, MeCP2 опять же связан с промотором L1, предотвращая нежелательную

экспрессию [39]. Мутации, которые приводят к изменениям в экспрессии MeCP2 или потере функции белка MeCP2, вызывают развитие синдрома Ретта, характеризующегося многочисленными неврологическими нарушениями и тяжелой умственной отсталостью [1]. В нейронах, полученных из индуцированных стволовых клеток пациентов с синдромом Ретта, было выявлено увеличение экспрессии и ретротранспозиции L1 [30]. Можно предположить, что именно нарушение регуляции активности ретротранспозиции элементов L1 ведет к патогенезу [21].

Суммируя вышесказанное, можно прийти к заключению, что для формирования индивидуального профиля экспрессии генов в нейроне важнейшее значение, помимо классических описываемых механизмов дифференцировки, имеет также явление соматического мозаицизма, обусловленное процессом L1 ретротранспозиции, причем значимым оказывается как количество таких событий, так и их локализация. Таким образом, данные современных исследований позволяют выдвинуть предположение, что вариабельность в поведении, встречающаяся у высших позвоночных, во многом обусловлена вариабельностью генетического аппарата нейронов, который, в свою очередь, обусловлен явлением активной соматической ретротранспозиции элементов LINE. Поскольку *de novo* интеграции L1 происходят в каждой клетке, каждый нейрон будет характеризоваться собственным индивидуальным транскриптомом, что, в свою очередь, приведет к тому, что каждый индивид имеет собственную, уникальную комбинацию нейронов. А это очевидным образом приведет к формированию уникальных нейронных сетей, обуславливающих индивидуальность поведения. Дополнительные экспериментальные исследования, направленные на разработку этой гипотезы, могут лечь в основу новой концепции молекулярных основ высшей нервной деятельности, а также стать ключом к пониманию патогенеза нейродегенеративных и психических расстройств.

*Данная работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации, соглашение 14.A18.21.0109.*

### Список литературы

1. Amir R.E., Van den Veyver I.B., Wan M., Tran C.Q., Francke U., Zoghbi H.Y. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2 // Nat. Genet. 1999. V. 23 (2). P. 185-188.
2. Azevedo F.A., Carvalho L.R., Grinberg L.T., Farfel J.M., Ferretti R.E., Leite R.E., Jacob Filho W., Lent R., Herculano-Houzel S. Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the

- human brain an isometrically scaled-up primate brain // *J. Comp. Neurol.* 2009. V. 5135. P. 532-541.
3. Babushok D.V., Kazazian H.H. Jr. Progress in understanding the biology of the human mutagen LINE-1 // *Hum. Mutat.* 2007. V. 28. P. 527-539.
  4. Belancio V.P., Hedges D.J., Deininger P. LINE-1 RNA splicing and influences on mammalian gene expression // *Nucleic Acids Res.* 2006. V. 345. P. 1512-1521.
  5. Boissinot S., Chevret P., Furano A.V. L1 retrotransposon evolution and amplification in recent human history // *Mol. Biol. Evol.* 2000. V. 176. P. 915-928.
  6. Brouha B., Schustak J., Badge R.M., Lutz-Prigge S., Farley A.H., Moran J.V., Kazazian H.H. Jr. Hot L1s account for the bulk of retrotransposition in the human population // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. V. 1009. P. 5280-5285.
  7. Coufal N.G., Garcia-Perez J.L., Peng G.E., Yeo G.W., Mu Y., Lovci M.T., Morell M., O'Shea K.S., Moran J.V., Gage F.H. L1 retrotransposition in human neural progenitor cells // *Nature.* 2009. V. 460(7259). P. 1127-1131.
  8. Elowitz M.B., Levine A.J., Siggia E.D., Swain P.S. Stochastic gene expression in a single cell // *Science.* 2002. V. 297(5584). P. 1183-1186.
  9. Feng Q., Moran J.V., Kazazian H.H. Jr., Boeke J.D. Human L1 retrotransposon encodes a conserved endonuclease required for retrotransposition // *Cell.* 1996. V. 875 P. 905-916.
  10. Gilbert N., Lutz-Prigge S., Moran J.V. Genomic deletions created upon LINE-1 retrotransposition // *Cell.* 2002. V. 1103. P. 315-325.
  11. Goodier J.L., Kazazian H.H. Jr. Retrotransposons revisited: the restraint and rehabilitation of parasites // *Cell.* 2008. V. 1351. P. 23-35.
  12. Goodier J.L., Ostertag E.M., Du K., Kazazian H.H. Jr. A novel active L1 retrotransposon subfamily in the mouse // *Genome Res.* 2001. V. 1110. P. 1677-1685.
  13. Han J.S., Szak S.T., Boeke J.D. Transcriptional disruption by the L1 retrotransposon and implications for mammalian transcriptomes // *Nature.* 2004. V. 429 (6989). P. 268-274.
  14. Jakovcevski M., Schachner M., Morellini F. Individual variability in the stress response of C57BL/6J male mice correlates with trait anxiety // *Genes Brain Behav.* 2008. V. 72. P. 235-243.
  15. Kuwabara T., Hsieh J., Muotri A., Yeo G., Warashina M., Lie DC., Moore L., Nakashima K., Asashima M. and Gage F.H. Wnt-mediated activation of NeuroD1 and retro-elements during adult neurogenesis // *Nat. Neurosci.* 2009. V. 129. P. 1097-1105.
  16. Lathe R. The individuality of mice // *Genes Brain Behav.* 2004. V. 36. P. 317-327.
  17. Lee J., Cordaux R., Han K., Wang J., Hedges D.J., Liang P., Batzer M.A. Different evolutionary fates of recently integrated human and chimpanzee LINE-1 retrotransposons // *Gene.* 2007. V. 390 (1-2). P. 18-27.



18. Liu G., Zhao S., Bailey J.A., Sahinalp S.C., Alkan C., Tuzun E., Green E.D., Eichler E.E. Analysis of primate genomic variation reveals a repeat-driven expansion of the human genome // *Genome Res.* 2003. V. 133. P. 358-368.
19. Luan D.D., Korman M.H., Jakubczak J.L., Eickbush T.H. Reverse transcription of R2Bm RNA is primed by a nick at the chromosomal target site: a mechanism for non-LTR retrotransposition. // *Cell.* 1993. V. 724. P. 595-605.
20. Mandal P.K., Kazazian H.H. Jr. SnapShot: Vertebrate transposons // *Cell.* 2008. V. 1351, no. 1. P. 192
21. Marchetto M.C., Carromeu C., Acab A., Yu D., Yeo G.W., Mu Y., Chen G., Gage F.H., Muotri A.R. A model for neural development and treatment of Rett syndrome using human induced pluripotent stem cells // *Cell.* 2010. V. 143 (4). P. 527-539.
22. Martin S.L., Bushman F.D. Nucleic acid chaperone activity of the ORF1 protein from the mouse LINE-1 retrotransposon // *Mol. Cell Biol.* 2001. V. 212. P. 467-475.
23. Masland R.H. Neuronal cell types // *Curr. Biol.* 2004. V. 1413. P. R497-R500.
24. Mathias S.L., Scott A.F., Kazazian H.H. Jr, Boeke J.D., Gabriel A. Reverse transcriptase encoded by a human transposable element // *Science.* 1991. V. 254, no № 5039. P. 1808-1810.
25. McClintock B. Controlling elements and the gene // *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 1956. V. 21. P. 197-216.
26. Moran J.V., Holmes S.E., Naas T.P., DeBerardinis R.J., Boeke J.D., Kazazian H.H. Jr. High frequency retrotransposition in cultured mammalian cells // *Cell.* 1996. V. 875. P. 917-927.
27. Muotri A.R., Chu V.T., Marchetto M.C., Deng W., Moran J.V., Gage F.H. Somatic mosaicism in neuronal precursor cells mediated by L1 retrotransposition // *Nature.* 2005. V. 435(7044). P. 903- 910.
28. Muotri A.R., Gage F.H. Generation of neuronal variability and complexity // *Nature.* 2006. V. 441(7097). P. 1087-1093.
29. Muotri A.R., Marchetto M.C., Coufal N.G., Gage F.H. The necessary junk: new functions for transposable elements // *Hum. Mol. Genet.* 2007. V. 16. P. R159-R167.
30. Muotri A.R., Marchetto M.C., Coufal N.G., Oefner R., Yeo G., Nakashima K., Gage F.H. L1 retrotransposition in neurons is modulated by MeCP2 // *Nature.* 2010. V. 468 (7322). P. 443-446.
31. Ostertag E.M., DeBerardinis R.J., Goodier J.L., Zhang Y., Yang N., Gerton G.L., Kazazian H.H. Jr. A mouse model of human L1 retrotransposition // *Nat. Genet.* 2002. V. 324. P. 655-660.
32. Pakkenberg B., Pelvig D., Marner L., Bundgaard M.J., Gundersen H.J., Nyengaard J.R., Regeur L. Aging and the human neocortex // *Exp. Gerontol.* 2003. V. 38 (1-2). P. 95-99.
33. Perepelitsa-Belancio V., Deininger P. RNA truncation by premature polyadenylation attenuates human mobile element activity // *Nat. Genet.* 2003. V. 354. P. 363-366.

34. Prak E.T., Dodson A.W., Farkash E.A., Kazazian H.H. Jr. Tracking an embryonic L1 retrotransposition event // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003. V. 1004. P. 1832-1837.
35. Raj A., Rifkin S.A., Andersen E., van Oudenaarden A. Variability in gene expression underlies incomplete penetrance // Nature. 2010. V. 463(7283). P. 913-918.
36. Raser J.M., O'Shea E.K. Control of stochasticity in eukaryotic gene expression // Science. 2004. V. 304(5678). P. 1811-1814.
37. Schulz W.A., Steinhoff C., Florl A.R. Methylation of endogenous human retroelements in health and disease // Curr. Top. Microbiol. Immunol. 2006. V. 310. P. 211-250.
38. Shin T., Kraemer D., Pryor J., Liu L., Rugila J., Howe L., Buck S., Murphy K., Lyons L., Westhusin M. A cat cloned by nuclear transplantation // Nature. 2002. V. 415 (6874). P. 859.
39. Skene P.J., Illingworth R.S., Webb S., Kerr A.R., James K.D., Turner D.J., Andrews R., Bird A.P. Neuronal MeCP2 is expressed at near histone-octamer levels and globally alters the chromatin state // Mol. Cell. 2010. V. 37(4). P. 457-468.
40. Smit A.F. The origin of interspersed repeats in the human genome // Curr. Opin. Genet. Dev. 1996. V. 66. P. 743-748.
41. Speek M. Antisense promoter of human L1 retrotransposon drives transcription of adjacent cellular genes // Mol. Cell. Biol. 2001. V. 216. P. 1973-1985.
42. Szak S.T., Pickeral O.K., Makalowski W., Boguski M.S., Landsman D., Boeke J.D. Molecular archeology of L1 insertions in the human genome // Genome Biol. 2002. V. 3, no. 10.
43. Tellegen A., Lykken D.T., Bouchard T.J. Jr., Wilcox K.J., Segal N.L., Rich S. Personality similarity in twins reared apart and together // J. Pers. Soc. Psychol. 1988. V. 546. P. 1031-1039.

**Рецензенты:**

Литвинова Л.С., д.м.н., зав. лабораторией иммунологии и клеточных технологий ФГАОУ ВПО «БФУ им. И. Канта», г. Калининград.

Иванова С.А., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории молекулярной генетики и биохимии ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН, г. Томск.