

УДК 575.1

## РОЛЬ САТЕЛЛИТНОЙ ДНК В ВОЗНИКНОВЕНИИ СТРУКТУРНЫХ ПЕРЕСТРОЕК В КАРИОТИПЕ ЧЕЛОВЕКА

© 2020 г. И. Л. Пуппо<sup>1, 2, 3, \*</sup>, А. Ф. Сайфитдинова<sup>3, 4</sup>, З. Н. Тонян<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, 197341 Россия

<sup>2</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, 194044 Россия

<sup>3</sup>Акционерное общество “Международный центр репродуктивной медицины”, Санкт-Петербург, 197350 Россия

<sup>4</sup>Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, 191186 Россия

\*e-mail: [il\\_trofimova@list.ru](mailto:il_trofimova@list.ru)

Поступила в редакцию 08.02.2019 г.

После доработки 05.03.2019 г.

Принята к публикации 19.03.2019 г.

Сателлитная ДНК, мономеры которой образуют tandemно-повторяющиеся длинные массивы от сотен или тысяч копий до нескольких миллионов пар нуклеотидов, составляет не менее 10% в геноме человека. Использование новых методов секвенирования и биоинформатического анализа данных открывает дорогу для исследований организации и функционирования сателлитной ДНК человека и способствует пересмотру бытовавшего долгое время представления о “мусорном” характере этой части генома. Одной из важных особенностей сателлитной ДНК является участие в возникновении структурных перестроек в кариотипе человека. В обзоре рассматриваются механизмы участия сателлитной ДНК в образовании структурных перестроек, а также характер транскрипции tandemных повторов при структурных перестройках в кариотипе нормальных и опухолевых клеток.

*Ключевые слова:* сателлитная ДНК, хромосомные перестройки, двуцепочечные разрывы, транскрипция некодирующей ДНК.

DOI: 10.31857/S0016675819080150

Повторяющиеся последовательности ДНК составляют значительную часть генома эукариот, обуславливая феномен С-парадокса: когда количество транскрибируемых последовательностей структурных и регуляторных генов не совпадает с количеством ДНК гаплоидного набора [1]. В геноме человека на долю повторяющихся элементов приходится более двух третей от общего количества ДНК [2]. Одним из примеров такого типа ДНК является сателлитная ДНК (сатДНК), мономеры которой образуют tandemно-повторяющиеся длинные массивы от сотен или тысяч копий до нескольких миллионов пар нуклеотидов (пн) в геномах. Доля сатДНК в геноме человека составляет не менее 10% [3].

СатДНК человека представлена различными классами tandemных повторов, различающихся как длиной мономеров, так и их обогащенностью АТ- и СG-парами оснований. Так, например,  $\alpha$ -сатДНК и сатДНК I класса являются АТ-богатой фракцией генома, в то время как  $\beta$ -сатДНК – преимущественно СG-богатая [4]. Классические сателлиты II и III классов включают АТ- и СG-пары оснований ДНК [5]. СатДНК I, II и III классов имеют длину повторяющейся последовательно-

сти 5–20 пн, сатДНК  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -типа – 171, 68 и 220 пн соответственно [5, 6].

СатДНК имеет специфическое расположение в кариотипе человека. Так, центромерные районы состоят из tandemных повторов  $\alpha$ -сатДНК с длиной мономеров около 171 пн, которые сгруппированы в повторы (или массивы) более высокого порядка [5, 6]. Отдельные мономеры сатДНК в составе повтора более высокого порядка негомологичных хромосом могут различаться, однако в пределах центромеры отдельной хромосомы имеют очень высокий уровень гомологии, который составляет 95–98% [7]. Они формируют протяженные области в районах конститутивного гетерохроматина. Протяженность повторов высокого порядка  $\alpha$ -сатДНК может варьировать от 0.5 до 5 млн пн, причем размер центромерного блока сатДНК отдельных хромосом набора может отличаться у различных индивидов на порядок [5].

Перицентромерные районы хромосом, фланкирующие центромеры, характеризуются снижением уровня гомогенности повторяющихся элементов высокого порядка. Мономеры  $\alpha$ -сатДНК в них перемежаются другими последовательностями и повторяющимися элементами [8]. Поми-

мо мобильных элементов генома из семейств LINE и SINE, перицентромерные районы отдельных хромосом характеризуются присутствием в них классических сателлитов, а также  $\beta$ - и  $\gamma$ -сатДНК [1, 6, 9].

Хроматин перицентромерных районов большинства типов клеток имеет типичные черты конститутивного гетерохроматина с высокой степенью метилирования ДНК и триметилированием гистона H3 по лизину в 9-м положении [10], а также взаимодействием с негистоновым белком HP-1 (heterochromatin protein 1) – маркером репрессированного хроматина [11].

Центромерный хроматин имеет уникальный эпигенетический статус. Помимо присутствия характерных для формирования кинетохора белков, таких как CENP-A, ДНК собственно центромерного района гипометилирована [12]. В нуклеосомах, содержащих CENP-A, гистон H4 подвергается монометилированию по лизину в 4-м положении [13], а в нуклеосомах, несущих гистон H3, он дополнительно подвергается диметилированию по остаткам лизина в 9-м и 27-м положениях [14]. Кроме того, в кариотипе человека  $\alpha$ -сатДНК центромер всех хромосом, за исключением Y-хромосомы, содержит CENP-B бокс: мотив из 17 пар оснований, связывающий белок CENP-B и участвующий в неслучайном фазировании нуклеосом в центромерных районах [9, 15].

СатДНК участвует в возникновении структурных перестроек как во время мейоза при формировании наследственной информации гамет, так и в передаче в ряду соматических клеток организма [5, 16]. Структурные перестройки в кариотипе человека можно разделить на категории: сбалансированные и несбалансированные. В сбалансированных перестройках, в отличие от несбалансированных, не наблюдается потери или приобретения генетического материала [17]. Несмотря на то что сатДНК представляет собой тандемные повторы и не содержит генов, структура которых могла бы быть изменена в результате структурной перестройки, она имеет важные структурные и функциональные характеристики, нарушение которых может иметь фенотипическое проявление.

Так, сатДНК принимает участие в образовании кинетохора и правильной сегрегации хромосом [9], кодирует регуляторные молекулы [11, 18], определяет топологию ядра [19], обеспечивает сохранение положения центромер на хромосомах [20], участвует в эволюции кариотипов [21, 22]. Помимо этого перемещение в результате перестройки локуса хромосом в область сатДНК может привести к изменению активности генов, расположенных в нем, в связи с феноменом “эффекта положения” [23]. Нарушение топологии на уровне укладки хроматина в ядре также может оказывать влияние на дифференциальную актив-

ность генов за счет изменения положения относительно регуляторных элементов [24]. Кроме того, ввиду гомологии нуклеотидных последовательностей сатДНК ряда хромосом может происходить нарушение синапсиса и сегрегации негомологичных хромосом, а также возникновение нерационных обменов в мейотическом делении [25].

### МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ СТРУКТУРНЫХ ХРОМОСОМНЫХ ПЕРЕСТРОЕК С УЧАСТИЕМ САТЕЛЛИТНОЙ ДНК

В настоящее время известно, что физические разрывы хромосом часто происходят именно в сатДНК центромерных и перицентромерных районов хромосом [15]. Отчасти это обусловлено природой образующих ее единиц: повторяющиеся последовательности ДНК способствуют замедлению или остановке вилки репликации, что может вызывать образование двуцепочечных разрывов в этих местах [26]. Было показано, что в норме во время репликации в клетках происходит до 40 двунитевых разрывов [27], которые восстанавливаются путем гомологичной рекомбинации в синтетический и постсинтетический периоды клеточного цикла [28]. Такая рекомбинация может поставить под угрозу стабильность генома, поскольку она “позволяет” генетический обмен между гомологичными повторяющимися последовательностями, распределенными по геному, что будет провоцировать возникновение структурных хромосомных перестроек [29].

К примеру, одна из наиболее часто встречающихся несбалансированных транслокаций без фенотипического проявления (цитогенетически определяемых вариаций числа копий ДНК) – перестройка между сатДНК III дистального бэнда гетерохроматина Y-хромосомы и коротких плеч акроцентрических хромосом, преимущественно хромосом 15 и 22 [6, 30]. Ввиду гомологии последовательности сатДНК III, составляющей эти районы, происходит ассоциация полового бивалента с короткими плечами акроцентрических хромосом и его перемещение с периферии в центральную часть ядра на стадии пахитены профазы первого деления мейоза, что нарушает синапсис и дальнейшую сегрегацию хромосом [6, 25, 31]. Следствием такой ассоциации может являться возникновение двуцепочечных разрывов сатДНК с последующим образованием дериватной аутосомы, содержащей материал сатДНК Y-хромосомы.

Другим примером перестроек с вовлечением сатДНК являются сбалансированные Робертсоновские транслокации, вовлекающие длинные плечи негомологичных или (реже) гомологичных акроцентрических хромосом, с двуцепочечными разрывами и их восстановлениями в центромерных или перицентромерных районах [21, 29, 32, 33].

Двухпочечные разрывы, приводящие к аномальному (поперечному) разделению центромеры, могут вызвать одновременно редупликацию одного из плеч хромосом и образование изохромосомы [29, 32]. Воссоединение двухпочечных разрывов перичентромерных районов сестринских хроматид (изохроматидный разрыв) по U-типу может привести к образованию дицентрической изохромосомы [29, 32].

В то же время было установлено, что само появление блоков высокоповторяющихся районов сатДНК происходит благодаря процессам рекомбинации и репарации двуниевых разрывов [34]. Причем особенностями организации перичентромерных районов разных хромосом свидетельствуют о том, что в формировании гетерохроматиновых блоков преобладают межхромосомные обмены [35]. Замедление вилки репликации может также приводить к проскальзыванию полимеразы и повторной репликации отдельных участков ДНК [36]. В норме в клетках существуют несколько параллельных систем, препятствующих проскальзыванию полимеразы, однако при возникновении спонтанных нарушений клеточного цикла такие события имеют место [37]. Это приводит к увеличению копийности мономеров сатДНК, которое может не иметь фенотипического проявления и не подвергаться элиминации.

Увеличение копийности повторяющихся элементов  $\alpha$ -сатДНК способствует повышению надежности связывания центромеры с веретеном деления в ходе делений мейоза [38]. Важная роль в поддержании стабильности  $\alpha$ -сатДНК принадлежит белку CENP-A, который не только отвечает за правильное формирование кинетохора и прикрепление микротрубочек веретена деления [39], но и подавляет рекомбинацию в центромерных районах сатДНК в пролиферирующих клетках человека [20]. Это позволяет отодвинуть горячие точки рекомбинации от центромер и предотвратить нежелательные обмены в ходе клеточных делений [20, 40].

Вместе с тем одним из факторов, повышающих нестабильность центромерных районов хромосом, является особенность пространственной организации ДНК этих районов, которая характеризуется образованием сложной вторичной и третичной укладки и присутствием участков с неканонической спиралью ДНК и шпильками [26, 41]. Помимо увеличения торсионного напряжения, провоцирующего активное внесение двуниевых разрывов с последующей необходимостью их репарации, плавление дуплекса ДНК в таких районах требует больших затрат энергии, что затрудняет прохождение вилки репликации и приводит к ее остановке и накоплению в центромерных районах факторов репликативного стресса [26, 42, 43]. Таким образом, с одной стороны, по-

вторяющиеся блоки сатДНК перичентромерных районов хромосом стабилизируют центромеры, а с другой стороны, увеличивают нестабильность генома и способствуют эволюции кариотипов [21, 22].

Увеличение массивов сатДНК требует поддержания их эпигенетического статуса, а его нарушения приводят к ломкости хромосом [44, 45]. Так, нарушение метилирования перичентромерного классического сателлита II на хромосомах 1 и 16 человека и сателлита III хромосомы 9 [46] приводит к ломкости этих хромосом и развитию тяжелого синдрома, получившего название ICF (от англ. Immunodeficiency, Centromeric Instability, Facial Anomalies: иммунодефицит, нестабильность центромерных районов, аномалии лица), который характеризуется также тяжелой умственной отсталостью [47]. Цитогенетически синдром ICF проявляется деконденсацией районов перичентромерного гетерохроматина этих хромосом, ассоциациями в прицентромерных областях на препаратах метафазных хромосом лимфоцитов с образованием радиальных структур, а также делециями с точками разрыва в сатДНК перичентромерных районов [48]. Установлено, что развитие синдрома может быть спровоцировано мутациями в разных генах, однако все они прямо или опосредованно связаны с поддержанием уровня метилирования ДНК [49–51]. Точный механизм, приводящий к ломкости хромосом в районах сатДНК при нарушении метилирования, не до конца изучен. Однако косвенно он может быть вызван нарушением регуляции транскрипции в этих районах или активацией мобильных элементов, присутствующих в блоках перичентромерного хроматина, что приводит к дестабилизации центромер [52, 53]. Кроме того, обогащение мобильными элементами с расположением мономеров во встречном направлении также может провоцировать хромосомные перестройки [54].

#### ТРАНСКРИПЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ САТЕЛЛИТНОЙ ДНК ПРИ СТРУКТУРНЫХ ПЕРЕСТРОЙКАХ КАРИОТИПА

Основываясь на том, что центромерные и перичентромерные районы хромосом лишены белок-кодирующих генов, исторически считалось, что эти области транскрипционно инертны [15]. Однако в настоящее время транскрипция сатДНК показана для многих организмов и клеточных линий [3, 55–57].

Большое количество хромосомных перестроек, детектируемых в кариотипах гематологических и солидных опухолей [16, 58], сбалансированных и несбалансированных перестроек без фенотипического проявления [6, 17, 59] и вариантов хромосом [6] затрагивает сатДНК центромерных и прицентромерных районов хромосом, вследствие чего

транскрипционный статус сатДНК этих районов хромосом может быть нарушен [60].

Так, активация транскрипции сатДНК II класса и  $\alpha$ -сатДНК наблюдается при ряде опухолей, причем оверэкспрессия сателлита II специфична именно для опухолевых клеток [61]. Следует отметить, что последовательность сатДНК II хромосомы 1 (район 1q12) является одной из частых точек разрыва при перестройках в гематологических опухолях [16]. Кроме того, такие перестройки могут способствовать эффекту гетерохроматинизации генов, которые в норме должны транскрибироваться, или, напротив, способствовать транскрипции генов, которые в результате перестройки находятся далеко от конститутивного гетерохроматина [58].

В целом следует отметить, что aberrантная транскрипция классических сателлитов I, II и III классов, а также  $\alpha$ -сатДНК наблюдается при многих видах опухолей [60, 62, 63] вне зависимости от вовлеченности районов сатДНК в перестройку, что, по-видимому, связано с глобальными генетическими и эпигенетическими нарушениями генома этих клеток [60, 64].

Так, мутации или нокауты генов супрессоров опухолевого роста KDM2A и BRCA1 приводят к нарушению эпигенетических модификаций гистонов центромерных и перицентромерных районов хромосом и взаимодействию их с негистоновым белком HP-1, что способствует aberrантной активации транскрипции сатДНК и приводит к нестабильности генома [60, 64].

Кроме того, предполагается, что гиперактивация транскрипции  $\alpha$ -сатДНК центромерных повторов может привести к уменьшению содержания или делекации белка CENP-A [15, 20], что, в свою очередь, может способствовать увеличению хромосомных перестроек и анеуплоидий вследствие нарушения прикрепления веретена деления.

Гипометилирование сатДНК и особенно классического сателлита II класса также является одним из характерных эпигенетических признаков центромерных и прицентромерных районов хромосом в клетках опухолей [63]. Однако, известно, что транскрипция сатДНК происходит вне зависимости от статуса метилирования [65]. Так, например, в отличие от большинства опухолей aberrантной транскрипции сатДНК II не обнаружено в лимфоцитах клеток больных синдромом ICF [66], в которых этот сателлит также гипометилирован.

Особое место среди хромосомных перестроек занимают упомянутые выше транслокации между сатДНК III Y-хромосомы и аутосомами, которые встречаются с частотой 1 : 2000 в популяции [59]. Носители таких перестроек фенотипически нормальны, но могут иметь репродуктивные проблемы, связанные с нарушением формирования си-

наптонемного комплекса и сегрегации хромосом, а также возможным риском развития болезней геномного импринтинга [6, 17, 25, 30]. Высказано предположение о том, что наследование женщинами вместе с гаметой отца дериватной аутосомы, содержащей сатДНК III класса, транслоцированную с Y-хромосомы, может быть связано с повышенным риском малигнизации яичников [67, 68]. Поскольку гетерохроматиновые области не содержат генов, патологический эффект такой перестройки не совсем ясен. Может ли это быть связано с транскрипцией сатДНК, активация которой происходит во многих опухолях, или ее aberrантным уровнем — остается открытым вопросом. Однако в пользу последнего свидетельствует обнаружение транскрипции сатДНК перицентромерных районов ряда хромосом и сатДНК III бэнда Yq12, в частности, в развивающихся тканях семенников человека, происходящих при нормальной дифференцировке [62, 69].

Понимание всех аспектов транскрипции сатДНК — ее стадиоспецифичности и направления, набора транскрибирующихся классов сатДНК, изменения их уровня транскрипции, роли образующихся некодирующих РНК — представляет интерес и с точки зрения значимости полиморфных вариантов гетерохроматиновых блоков хромосом, самым частым из которых является структурное изменение хромосомы 9 — инверсия перицентромерного гетерохроматина [6]. Многочисленные исследования не дают однозначных ответов на вопросы о связи полиморфных вариантов хромосом, включающих изменение копийности и расположения сатДНК гетерохроматиновых блоков, с нарушением репродуктивной функции, клиническими или фенотипическими проявлениями [32]. Несмотря на данные о транскрипционной активности сатДНК в клетках человека [55, 56], в том числе в эмбриональных и экстраэмбриональных тканях [3, 70, 71], транскрипционный статус или изменение уровня транскрипции сатДНК в группе носителей полиморфных вариантов остаются неисследованными.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Структурные перестройки представляют собой изменения в строении хромосом, которые приводят к нарушению положения локусов на хромосомах с потерей или без потери генетического материала. Огромное количество комбинаций хромосом, участвующих в образовании того или иного типа перестройки, а также точек разрывов на коротких или длинных плечах этих хромосом определяет уникальность каждой хромосомной перестройки [17].

Ввиду структурной и функциональной значимости сатДНК структурные перестройки, в формирование которых вовлечены районы конститу-

тивного гетерохроматина хромосом, заслуживают особого внимания. Понимание механизмов возникновения структурных хромосомных перестроек с участием сатДНК долгое время затруднялось недостатком информации об их организации и функционировании. Несмотря на то что в 2003 г. международный проект “Геном человека” аннотировал завершение сборки референсного генома человека [72], на самом деле в него не вошло более 10% генома человека [15]. Отсутствующие в сборке последовательности составляли главным образом тандемные повторы, включая районы ядрышковых организаторов, а также сатДНК конститутивного гетерохроматина [73]. Использование новых методов секвенирования и биоинформатического анализа позволило воссоздать линейную структуру повторяющихся элементов для некоторых хромосом, например сатДНК центрального района Y-хромосомы человека [5, 74, 75]. Транскрипция сатДНК в настоящее время является доказанным фактом как для нормальных, так и для опухолевых клеток человека. Изменение статуса транскрипции сатДНК, и сатДНК II в частности, является прогностическим признаком ряда опухолей [60, 64].

Данные современных исследований свидетельствуют о функциональной значимости сатДНК, которая в норме играет важную роль в поддержании структурной и функциональной целостности кариотипа. Развитие методов исследования генома и транскриптома открывает дорогу для дальнейшего изучения организации и функционирования сатДНК человека, а также способствует пересмотру бытовавшего долгое время представления о “мусорном” характере этой части генома.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (№ 18-34-00279).

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хемлебен В., Беридзе Т.Г., Бахманз Л. и др. Сателлитные ДНК // Усп. биол. химии. 2003. Т. 43. С. 267–306.
2. de Koning A.P., Gu W., Castoe T.A. et al. Repetitive elements may comprise over two-thirds of the human genome // PLoS Genetics. 2011. V. 7. № 12. e1002384. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002384>
3. Podgornaya O.I., Ostromyshenskii D.I., Erukashvily N.I. Who needs this junk, or genomic dark matter // Biochemistry (Mosc.). 2018. V. 83. № 4. P. 450–466. <https://doi.org/10.1134/S0006297918040156>
4. Sullivan L.L., Chew K., Sullivan B.A.  $\alpha$  Satellite DNA variation and function of the human centromere // Nucleus. 2017. V. 13. P. 1–9. <https://doi.org/10.1080/19491034.2017.1308989>
5. Altemose N., Miga K.H., Maggioni M. et al. Genomic characterization of large heterochromatic gaps in the human genome assembly // PLoS Comput. Biol. 2014. V. 10. № 5. e1003628. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003628>
6. Liehr T. Benign and Pathological Chromosomal Imbalances. Microscopic and Submicroscopic Copy Number Variations (CNVs) in Genetics and Counseling. Elsevier, 2014. 209 p.
7. Alkan C., Ventura M., Archidiacono N. et al. Organization and evolution of primate centromeric DNA from whole-genome shotgun sequence data // PLoS Comput. Biol. 2007. V. 3. № 9. P. 1807–1818. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0030181>
8. Klein S.J., O'Neill R.J. Transposable elements: genome innovation, chromosome diversity, and centromere conflict // Chromosome Res. 2018. V. 26. № 1–2. P. 5–23. <https://doi.org/10.1007/s10577-017-9569-5>
9. Schueler M.G., Sullivan B.A. Structural and functional dynamics of human centromeric chromatin // Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. 2006. V. 7. P. 301–313. <https://doi.org/10.1146/annurev.genom.7.080505.115613>
10. Peng J.C., Karpen G.H. Epigenetic regulation of heterochromatic DNA stability // Curr. Opin. Genet. Dev. 2010. V. 18. № 2. P. 204–211. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2008.01.021>
11. Bierhoff H., Postepska-Igielska A., Grummt I. Noisy silence: non-coding RNA and heterochromatin formation at repetitive elements // Epigenetics. 2014. V. 9. № 1. P. 53–61. <https://doi.org/10.4161/epi.26485>
12. Sullivan B.A., Karpen G.H. Centromeric chromatin exhibits a histone modification pattern that is distinct from both euchromatin and heterochromatin // Nat. Struct. Mol. Biol. 2004. V. 11. № 11. P. 1076–1083. <https://doi.org/10.1038/nsmb845>
13. Hori T., Shang W.H., Toyoda A. et al. Histone H4 Lys 20 monomethylation of the CENP-A nucleosome is essential for kinetochore assembly // Dev. Cell. 2014. V. 29. № 6. P. 740–749. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2014.05.001>
14. Bailey A.O., Panchenko T., Shabanowitz J. et al. Identification of the post-translational modifications present in centromeric chromatin // Mol. Cell. Proteom. 2016. V. 15. № 3. P. 918–931. <https://doi.org/10.1074/mcp.M115.053710>
15. Black E.M., Giunta S. Repetitive fragile sites: centromere satellite DNA as a source of genome instability in human diseases // Genes (Basel). 2018. V. 9. № 12. P. 615. <https://doi.org/10.3390/genes9120615>
16. Fournier A., Florin A., Lefebvre C. et al. Genetics and epigenetics of 1q rearrangements in hematological ma-

- lignancies // *Cytogenet. Genome Res.* 2007. V. 118. № 2–4. P. 320–327.  
<https://doi.org/10.1159/000108316>
17. Gardner R.J.M., Amor D.J. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling.* Oxford: Oxford Univ. Press, 2018. 649 p.
  18. Dimitri P., Corradini N., Rossi F. et al. The paradox of functional heterochromatin // *BioEssays.* 2005. V. 27. № 1. P. 29–41.  
<https://doi.org/10.1002/bies.20158>
  19. Scheuermann M.O., Tajbakhsh J., Kurz A. et al. Topology of genes and nontranscribed sequences in human interphase nuclei // *Exp. Cell Res.* 2004. V. 301. № 2. P. 266–279.  
<https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2004.08.031>
  20. Giunta S., Funabiki H. Integrity of the human centromere DNA repeats is protected by CENP-A, CENP-C, and CENP-T // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2017. V. 114. № 8. P. 1928–1933.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1615133114>
  21. Amor D.J., Bentley K., Ryan J. et al. Human centromere repositioning “in progress” // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2004. V. 101. № 17. P. 6542–6547.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.0308637101>
  22. Jagannathan M., Yamashita Y.M. Function of Junk: Pericentromeric satellite DNA in chromosome maintenance // *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 2017. V. 82. P. 319–327.  
<https://doi.org/10.1101/sqb.2017.82.034504>
  23. Grewal S.I., Jia S. Heterochromatin revisited // *Nat. Rev. Genet.* 2007. V. 8. № 1. P. 35–46.  
<https://doi.org/10.1038/nrg2008>
  24. Eichler E.E. Duplication, structure and the evolution of the human genome // *Mol. Cytogenet.* 2017. V. 10. № 1. P. L27.
  25. Metzler-Guillemain C., Mignon C., Depetris D. et al. Bivalent 15 regularly associates with the sex vesicle in normal male meiosis // *Chromosome Res.* 1999. V. 7. P. 369–378.
  26. Crosetto N., Mitra A., Silva M.J. et al. Nucleotide-resolution DNA double-strand break mapping by next-generation sequencing // *Nat. Methods.* 2013. V. 10. № 4. P. 361–365.  
<https://doi.org/10.1038/nmeth.2408>
  27. Tomasetti C., Li L., Vogelstein B. Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention // *Science.* 2017. V. 355. № 6331. P. 1330–1334.  
<https://doi.org/10.1126/science.aaf9011>
  28. Jackson S.P., Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease // *Nature.* 2009. V. 461. № 7267. P. 1071–1078.  
<https://doi.org/10.1038/nature08467>
  29. Barra V., Fachinetti D. The dark side of centromeres: types, causes and consequences of structural abnormalities implicating centromeric DNA // *Nat. Commun.* 2018. V. 9. № 1. P. 4340.  
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-06545-y>
  30. Маркова Ж.Г., Миньженкова М.В., Мусатова Е.В. и др. Несбалансированные Y-аутосомные транслокации без фенотипических проявлений // *Мед. генетика.* 2018. Т. 11. С. 7–10.  
<https://doi.org/10.25557/2073-7998>
  31. Коломиец О.Л., Лелекова М.А., Кашинцова А.А. и др. Выявление нарушений мейоза и сперматогенеза методами световой, электронной и флуоресцентной микроскопии // *Андрология и генитальная хирургия.* 2018. Т. 19. № 1.  
<https://doi.org/10.17650/2070-9781-2018-19-1-00-00>
  32. Баранов В.С., Кузнецова Т.В. *Цитогенетика эмбрионального развития человека.* СПб.: Н-Л, 2007. 439 с.
  33. Ковалева Н.В. Гомологичные робертсоновские транслокации/изохромосомы: спектр, соотношение полов и проблемы репродукции // *Генетика.* 2019. Т. 55. № 1. С. 12–27.
  34. McFarlane R.J., Humphrey T.C. A role for recombination in centromere function // *Trends Genet.* 2010. V. 26. № 5. P. 209–213.  
<https://doi.org/10.1016/j.tig.2010.02.005>
  35. Lee H., Hayden K.E., Willard H.F. Organization and molecular evolution of CENP-A associated satellite DNA families in a basal primate genome // *Genome Biol. Evol.* 2011. V. 3. P. 1136–1149.  
<https://doi.org/10.1093/gbe/evr083>
  36. Arias E.E., Walter J.C. Strength in numbers: preventing rereplication via multiple mechanisms in eukaryotic cells // *Genes & Development.* 2007. V. 21. № 5. P. 497–518.  
<https://doi.org/10.1101/gad.1508907>
  37. Archambault V., Ikui A.E., Drapkin B.J. et al. Disruption of mechanisms that prevent rereplication triggers a DNA damage response // *Mol. Cell. Biol.* 2005. V. 25. № 15. P. 6707–6721.  
<https://doi.org/10.1128/MCB.25.15.6707-6721.2005>
  38. Iwata-Otsubo A., Dawicki-McKenna J.M., Akera T. et al. Expanded satellite repeats amplify a discrete CENP-A nucleosome assembly site on chromosomes that drive in female meiosis // *Curr. Biol.* 2018. V. 27. № 15. P. 2365–2373.  
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.06.069>
  39. Müller S., Almouzni G. Chromatin dynamics during the cell cycle // *Nat. Rev. Genet.* 2017. V. 18. № 3. P. 192–208.  
<https://doi.org/10.1038/nrg.2016.157>
  40. Choo K.H.A. Why is the centromere so cold? // *Genome Res.* 1998. V. 8. P. 81–82.  
<https://doi.org/10.1101/gr.8.2.81>
  41. Kasinathan S., Henikoff S. Non-B-form DNA is enriched at centromeres // *Mol. Biol. Evol.* 2018. V. 35. № 4. P. 949–962.  
<https://doi.org/10.1093/molbev/msy010>
  42. Aze A., Sannino V., Soffientini P. et al. Centromeric DNA replication reconstitution reveals DNA loops and ATR checkpoint suppression // *Nat. Cell Biol.* 2016. V. 18. № 6. P. 684–691.  
<https://doi.org/10.1038/ncb3344>
  43. Lai X., Broderick R., Bergoglio V. et al. MUS81 nuclease activity is essential for replication stress tolerance and chromosome segregation in BRCA2-deficient cells // *Nat. Commun.* 2016. V. 8. P. 15983.  
<https://doi.org/10.1038/ncomms15983>
  44. Jaco I., Vera E., Blasco M.A. Centromere mitotic recombination in mammalian cells // *J. Cell Biol.* 2008. V. 181. № 6. P. 885–892.  
<https://doi.org/10.1083/jcb.200803042>

45. *Miniou P., Jeanpierre M., Blanquet V. et al.* Abnormal methylation pattern in constitutive and facultative (X inactive chromosome) heterochromatin of ICF patients // *Hum. Mol. Genet.* 1994. V. 3. № 12. P. 2093–2102.
46. *Jeanpierre M., Turleau C., Aurias A. et al.* An embryonic-like methylation pattern of classical satellite DNA is observed in ICF syndrome // *Hum. Mol. Genet.* 1993. V. 2. № 6. P. 731–735.
47. *Hagleitner M.M., Lankester A., Maraschio P. et al.* Clinical spectrum of immunodeficiency, centromeric instability and facial dysmorphism (ICF syndrome) // *J. Med. Genet.* 2008. V. 45. № 2. P. 93–99. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.053397>
48. *Ehrlich M.* The ICF syndrome, a DNA methyltransferase 3B deficiency and immunodeficiency disease // *Clin. Immunol.* 2003. V. 109. № 1. P. 17–28. [https://doi.org/10.1016/S1521-6616\(03\)00201-8](https://doi.org/10.1016/S1521-6616(03)00201-8)
49. *Wijmenga C., Hansen R.S., Gimelli G. et al.* Genetic variation in ICF syndrome: evidence for genetic heterogeneity // *Hum. Mutat.* 2000. V. 16. № 6. P. 509–517. [https://doi.org/10.1002/1098-1004\(200012\)16:6<509::AID-HUMU8>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/1098-1004(200012)16:6<509::AID-HUMU8>3.0.CO;2-V)
50. *Thijssen P.E., Ito Y., Grillo G. et al.* Mutations in CDCA7 and HELLS cause immunodeficiency-centromeric instability-facial anomalies syndrome // *Nat. Commun.* 2015. V. 6. P. 7870. <https://doi.org/10.1038/ncomms8870>
51. *Unoki M., Funabiki H., Velasco G.* CDCA7 and HELLS mutations undermine nonhomologous end joining in centromeric instability syndrome // *J. Clin. Investig.* 2018. V. 129. № 1. P. 78–92. <https://doi.org/10.1172/JCI99751>
52. *Mills R.E., Bennett E.A., Iskow R.C. et al.* Which transposable elements are active in the human genome? // *Trends Genet.* 2007. V. 23. № 4. P. 183–191. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2007.02.006>
53. *McNulty S.M., Sullivan L.L., Sullivan B.A.* Human centromeres produce chromosome-specific and array-specific satellite transcripts that are complexed with CENP-A and CENP-C // *Dev. Cell.* 2017. V. 42. № 3. P. 226–240. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2017.07.001>
54. *Lemoine F.J., Degtyareva N.P., Lobachev K. et al.* Chromosomal translocations in yeast induced by low levels of DNA polymerase a model for chromosome fragile sites // *Cell.* 2005. V. 120. № 5. P. 587–598. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.12.039>
55. *Enukashvily N.I., Ponomartsev N.V.* Mammalian satellite DNA: a speaking dumb // *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.* 2013. V. 90. P. 31–65. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-410523-2.00002-X>
56. *Biscotti M.A., Canapa A., Forconi M. et al.* Transcription of tandemly repetitive DNA: functional roles // *Chromosome Res.* 2015. V. 23. P. 463–477. <https://doi.org/10.1007/s10577-015-9494-4>
57. *Trofimova I., Krasikova A.* Transcription of highly repetitive tandemly organized DNA in amphibians and birds: A historical overview and modern concepts // *RNA Biol.* 2016. V. 13. № 12. P. 1246–1257. <https://doi.org/10.1080/15476286.2016.1240142>
58. *Fournier A., McLeer-Florin A., Lefebvre C.* 1q12 chromosome translocations form aberrant heterochromatic foci associated with changes in nuclear architecture and gene expression in B cell lymphoma // *EMBO Mol. Med.* 2010. V. 2. № 5. P. 159–171. <https://doi.org/10.1002/emmm.201000067>
59. *Alitalo T., Tiihonen J., Hakola P. et al.* Molecular characterization of Y;15 translocation segregating in a family // *Hum. Genet.* 1988. V. 79. № 1. P. 29–35. <https://doi.org/10.1007/bf00291705>
60. *Ferreira D., Meles S., Escudeiro A. et al.* Satellite non-coding RNAs: the emerging players in cells, cellular pathways and cancer // *Chromosome Res.* 2015. V. 23. № 3. P. 479–493. <https://doi.org/10.1007/s10577-015-9482-8>
61. *Ting D.T., Lipson D., Paul S. et al.* Aberrant overexpression of satellite repeats in pancreatic and other epithelial cancers // *Science.* 2011. V. 331. № 6017. P. 593–596. <https://doi.org/10.1126/science.1200801>
62. *Eymery A., Horard B., Atifi-Borel M.El. et al.* A transcriptomic analysis of human centromeric and pericentric sequences in normal and tumor cells // *Nucl. Acids Res.* 2009. V. 37. № 19. P. 6340–6354. <https://doi.org/10.1093/nar/gkp639>
63. *Hall L.L., Byron M., Carone D.M. et al.* Demethylated HSATII DNA and HSATII RNA foci sequester PRC1 and MeCP2 into cancer-specific nuclear bodies // *Cell Rep.* 2017. V. 18. № 12. P. 2943–2956. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.02.072>
64. *Bersani F., Lee E., Kharchenko P.V. et al.* Pericentromeric satellite repeat expansions through RNA-derived DNA intermediates in cancer // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2015. V. 112. № 49. P. 15148–15153. <https://doi.org/10.1073/pnas.1518008112>
65. *Eymery A., Callanan M., Vouret C.* The secret message of heterochromatin: new insights into the mechanisms and function of centromeric and pericentric repeat sequence transcription // *Int. J. Dev. Biol.* 2009. V. 53. № 2–3. P. 259–268. <https://doi.org/10.1387/ijdb.082673ae>
66. *Alexiadis V., Ballestas M.E., Sanchez C. et al.* RNAPol-III analysis of transcription from FSHD-linked tandem repeats and satellite DNA // *Biochim. Biophys. Acta.* 2007. V. 1769. № 1. P. 29–40. <https://doi.org/10.1016/j.bbexp.2006.11.006>
67. *Hoshi N., Fujita M., Mikuni M. et al.* Seminoma in a postmenopausal woman with a Y;15 translocation in peripheral blood lymphocytes and a t(Y;15)/45,X Turner mosaic pattern in skin fibroblasts // *J. Med. Genet.* 1998. V. 35. № 10. P. 852–856. <https://doi.org/10.1136/jmg.35.10.852>
68. *Gravholt C.H., Fedder J., Naeraa R.W. et al.* Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: a population study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. V. 85. № 9. P. 3199–3202. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.9.6800>
69. *Jehan Z., Vallinayagam S., Tiwari S. et al.* Novel non-coding RNA from human Y distal heterochromatic block (Yq12) generates testis-specific chimeric CDC2L2 // *Genome Res.* 2007. V. 17. № 4. P. 433–440. <https://doi.org/10.1101/gr.5155706>

70. Кузнецова Т.В., Енукашвили Н.И., Трофимова И.Л. и др. Локализация и транскрипция прицентромерного гетерохроматина хромосомы 1 в эмбриональных и экстраэмбриональных тканях человека // Мед. генетика. 2012. Т. 11. № 4(118). С. 19–24.
71. Трофимова И.Л., Енукашвили Н.И., Кузнецова Т.В. и др. Транскрипция сателлитной ДНК в эмбриогенезе человека: обзор литературы и собственные данные // Мед. генетика. 2018. Т. 17. № 3. С. 3–7. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2018.03.3-7>
72. Collins F.S., Green E.D., Guttmacher A.E. A vision for the future of genomics research // Nature. 2003. V. 422. № 6934. P. 835–847. <https://doi.org/10.1038/nature01626>
73. Miga K.H. Completing the human genome: the progress and challenge of satellite DNA assembly // Chromosome Res. 2015. V. 23. № 3. P. 421–426. <https://doi.org/10.1007/s10577-015-9488-2>
74. Miga K.H., Newton Y., Jain M. et al. Centromere reference models for human chromosomes X and Y satellite arrays // Genome Res. 2014. V. 24. № 4. P. 697–707. <https://doi.org/10.1101/gr.159624.113>
75. Jain M., Koren S., Miga K.H. et al. Nanopore sequencing and assembly of a human genome with ultra-long reads // Nat. Biotechnol. 2018. V. 36. № 4. P. 338–345. <https://doi.org/10.1038/nbt.4060>

## The Role of Satellite DNA in the Origin of the Structural Rearrangements in Human Karyotype

I. L. Puppo<sup>a, b, c, \*</sup>, A. F. Saifitdinova<sup>c, d</sup>, and Z. N. Tonayn<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, 197341 Russia

<sup>b</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, 194044 Russia

<sup>c</sup>International Centre of Reproductive Medicine, St. Petersburg, 197350 Russia

<sup>d</sup>Herzen State Pedagogical University of Russia, St. Petersburg, 191186 Russia

\*e-mail: [il\\_trofimova@list.rum](mailto:il_trofimova@list.rum)

Satellite DNA consists of tandemly repeated monomers which are formed arrays from hundreds or thousands copies to several million pairs of nucleotides, and occupies at least 10% in human genome. The new technologies of sequencing and bioinformatics analysis open the way for research of organization and function of human satellite DNA, and led to revision of the old view of this part of the genome as a “junk DNA”. One of the important features of satellite DNA is participation in the origin of structural rearrangements in human karyotype. The review observes the mechanisms of satellite DNA participation in the formation of structural rearrangements, as well as the particularity of tandem repeats transcription in normal and tumor cells with structural rearrangements, involving satellite DNA.

**Keywords:** satellite DNA, chromosome rearrangements, double-stranded breaks, transcription of the non-coding DNA.