ГЕНЕТИКА, 2021, том 57, № 5, с. 491–507

ОБЗОРНЫЕ И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

УДК 575.316.353

ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О БИОЛОГИЧЕСКОМ ЗНАЧЕНИИ ФЕНОМЕНА ХРОМОСОМ ТИПА ЛАМПОВЫХ ЩЁТОК

© 2021 г. А. Ф. Сайфитдинова[1, 2, *], С. А. Галкина[3], Е. Р. Гагинская[3]

[1]*Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, 191186 Россия*

[2]*Международный центр репродуктивной медицины, Санкт-Петербург, 197350 Россия*

[3]*Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034 Россия*

**e-mail: saifitdinova@mail.ru*

Поступила в редакцию 02.06.2020 г.
После доработки 11.08.2020 г.
Принята к публикации 10.09.2020 г.

Обзор посвящен развитию представлений о значении одного из наиболее загадочных феноменов биологии развития – преобразования хромосом в так называемые ламповые щётки (ЛЩ). Эукариотические хромосомы в фазе ЛЩ характеризуются низкой степенью конденсации и дискретной структурой, образованной множеством линейно расположенных компактных хромомеров, из которых вытянуты боковые петли, покрытые транскриптами. Линейная длина ЛЩ превосходит длину соответствующей митотической хромосомы более чем в 30 раз, благодаря чему ЛЩ представляют собой ценный модельный объект для анализа строения и функционирования хромосом и структурно-функциональной организации генома в целом методами молекулярной цитогенетики и геномики с очень высоким разрешением. Широкое распространение этого феномена в природе подчеркивает его функциональную значимость, однако, несмотря на многократные попытки объяснить смысл преобразования хромосом в ЛЩ, у исследователей все еще остается много вопросов. В обзоре критически рассмотрены все основные гипотезы, предложенные для объяснения функционального значения ЛЩ.

Ключевые слова: мейоз, диплотена, хроматин, транскрипция, организация генома.

DOI: 10.31857/S0016675821050106

Few other chromosomes so insistently demand a functional interpretation as the lampbrush chromosomes of oocytes
Joseph G. Gall

Этот загадочный научный термин – “ламповые щётки” (**ЛЩ**), принадлежащий немецкому ученому Иоганнесу Рюккерту [1], поначалу вызывает удивление и недоумение у неспециалиста или начинающего исследователя. Но дело в том, что в ооцитах многих животных на стадии диплотены первого деления мейоза хромосомы сильно деконденсируются и действительно приобретают вид, напоминающий ершики для мытья посуды, использовавшиеся в прошлом для мытья стекол керосиновых ламп. Сходство обусловлено тем, что хромосомы в этот период покрыты множеством боковых петель. Это мейотические биваленты, в которых материал каждой гомологичной хромосомы состоит из располагающихся вдоль оси компактных хромомеров и отходящих от них боковых петель (рис. 1). В фазе цитоплазматического роста ооцита размер хромосом, преобразующихся в ЛЩ, максимально увеличивается: например, линейная длина макрохромосом-ЛЩ в ооцитах птиц на фиксированных препаратах превосходит длину соответствующих митотических хромосом более чем в 30 раз [2–5], а микрохромосом-ЛЩ – в 13–14 раз [6]. В период вителлогенеза их размер постепенно сокращается по мере того, как ооцит приближается к созреванию [7].

Длительная стадия ЛЩ описана в оогенезе ряда беспозвоночных (щетинкочелюстные, равноногие и десятиногие раки, моллюски, насекомые, некоторые иглокожие) и позвоночных (рыбы, амфибии, рептилии, птицы) животных [7, 8]. Но бóльшая часть сведений об организации ЛЩ получена при исследовании ооцитов амфибий и птиц. Эти данные обобщены в ряде монографий [7–10] и серии обзорных статей [11–24]. История изучения ЛЩ насчитывает около 140 лет. Впервые они были описаны Вальтером Флеммингом, который наблюдал их в ооцитах аксолотля [25]. Позднее М. Холл описал “бородатые обрезки” в ядрах ооцитов курицы [26], но в научной литера-

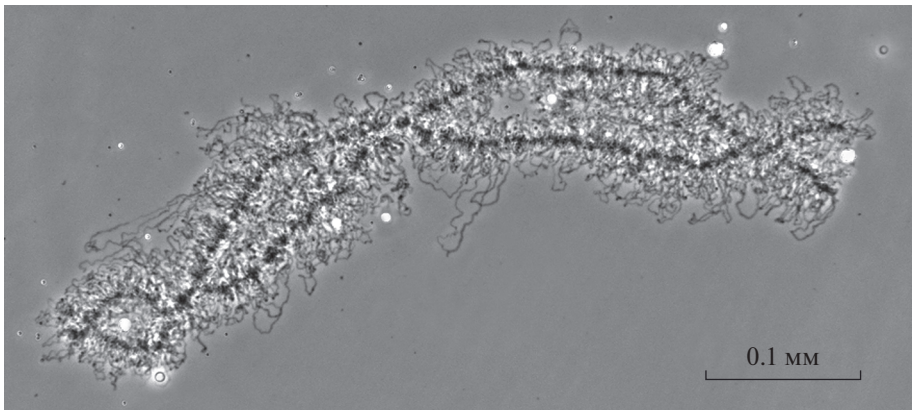

Рис. 1. Микрофотография ЛЩ *Ambystoma mexicanum*, изолированной из ядра ооцита в солевой раствор и не подвергавшейся никаким дополнительным воздействиям, включая фиксацию и центрифугирование.

туре закрепилось название, предложенное Рюккертом [1]. Эпоха активного изучения ЛЩ началась в середине прошлого столетия и была инициирована работами Вильяма Дьюри [27, 28]. Он показал, что выделенные вручную из ядра ооцита хромосомы сохраняют свой вид, если их поместить в 0.1 М раствор NaCl в отсутствие ионов кальция. Предложенная им методика была вскоре усовершенствована для выделения и исследования ЛЩ амфибий [7, 29] и в дальнейшем адаптирована для выделения ЛЩ из растущих ооцитов птиц [30–34] и рептилий [34, 35]. История открытия и изучения ЛЩ подробно описана [7, 15, 36]. Благодаря деятельности профессора Герберта Макгрегора (1933–2018) информация об исследованиях ЛЩ и публикациях, им посвященных, аккумулирована на специальном сайте и доступна широкой публике [37].

С самого начала описания характерных “лохматых структур” в растущих ядрах ооцитов исследователи ассоциировали их с хромосомами. Сначала – по отдаленному внешнему сходству с политенными хромосомами из слюнных желез комаров-звонцов [25], позднее – по специфическому окрашиванию, сходному с окрашиванием основными красителями более компактных митотических хромосом. Иоганнес Рюккерт предполагал связь ЛЩ с передачей наследственной информации [1], он же впервые описал структуру бивалентов, соединенных в местах хиазм. Важным фактом в понимании природы и функций ЛЩ было выявление сходства организации бивалентов в сперматоцитах и ооцитах [38]. Еще в 1905 г. Н.К. Кольцов [39], основываясь на описаниях обратимых изменений морфологии ЛЩ в ооцитах амфибий и акул (“набухание”–исчезновение–появление заново), сделанных предшественниками, ставит вопросы об укладке хроматина, отчасти актуальные и по сей день: всегда ли хроматин сворачивается одинаковым образом и сохраняется ли “невидимый скелет” при его деконденсации? Исследование ЛЩ в ооцитах тритона, курицы и голубя способствовало созданию Н.К. Кольцовым модели передачи наследственности по матричному принципу [40]. Несмотря на ошибочность многих его предположений и в первую очередь непонимание роли ДНК, факт участия ЛЩ в накоплении и передаче потомству наследственной информации полностью подтвердился, хотя Н.К. Кольцов не мог правильно объяснить природу боковых петель ЛЩ и сам феномен преобразования хромосом в ЛЩ.

Уже после открытия роли ДНК в хранении и передаче генетической информации [41], именно при исследовании ЛЩ были получены лучшие доказательства того, что вдоль хроматиды проходит одна непрерывная молекула ДНК [42]. Анализ структуры “двойных мостов” – растянутых участков ЛЩ [43], исследование кинетики ферментативного расщепления ЛЩ ДНКазой [42], измерение толщины осевых нитей ДНП [44–46] – результаты всех этих работ доказывали, что ось каждого гомолога в биваленте (полубивалента) содержит две нити ДНК – по одной в каждой хроматиде.

За последние 30 лет, параллельно с развитием методов геномных исследований и микроскопии высокого разрешения, достигнут существенный прогресс в понимании структуры ЛЩ и природы самого этого феномена. Признан вклад ЛЩ в исследование проблем геномики, биологии развития, молекулярной и эволюционной цитогенетики. Но, несмотря на многократные попытки объяснить биологический смысл преобразования хромосом в растущих ооцитах в гигантские ЛЩ, значение этого феномена до сего времени не имеет исчерпывающего объяснения. Ниже мы даем краткую характеристику строения и особенностей организации ЛЩ, показываем, как варьировали представления исследователей хромосом этого типа об их функциональном значении.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОМОСОМ В ФАЗЕ ЛАМПОВЫХ ЩЁТОК

Как уже было отмечено выше, ЛЩ представляют специфическую форму организации эукариотической хромосомы. Это мейотические биваленты, в которых гомологичные хромосомы, не окончательно разошедшиеся после конъюгации и генетической рекомбинации в пахитене, остаются связанными в местах хиазм (рис. 2). Каждый гомолог (полубивалент) состоит из двух хроматид, скрепленных с помощью белков когезинового комплекса [47, 48]. ЛЩ имеют характерную хромомерно-петлевую организацию: вдоль оси хромосомы чередуются компактные хромомеры с попарно отходящими от них, видимыми в световой микроскоп боковыми петлями [7]. Интенсивное окрашивание хромомеров ДНК-связывающими красителями, выявление белка HP1β, модифицированных гистонов H3K9me3, H3K27me3 [21, 49] и метилированного цитозина 5mC в их составе [50] предполагают присутствие компактного хроматина. В то же время электронно-микроскопические данные [30, 51], а также выявление в хромомерах гистоновых модификаций H4K5/8/12/16(Ac) [21, 50, 52] и 5-гидроксиметилцитозина 5hmC [50] подтверждают присутствие в них транскрипционной активности. Приведенные данные и обнаружение в хромомерах ЛЩ *Xenopus laevis* конденсинового комплекса XCAP–D2 [53] представляют веские свидетельства в пользу гипотезы о том, что хромомер ЛЩ организован как розетка, образованная петлями хроматина, как инертными, так и транскрипционно активными [17, 30, 51], скрепленными в основании белками конденсинового комплекса [10, 21]. Микродиссекция индивидуальных хромомеров хромосомы 4 в стадии ЛЩ и последующее секвенирование содержащейся в них ДНК показали, что у домашней курицы хромомеры ЛЩ отличаются по упаковке от соматических клеток [54].

Размеры ЛЩ коррелируют с содержанием ДНК в гаплоидном геноме вида [7, 11]. Например, кариотипы всех американских саламандр рода *Plethodon* содержат по 14 хромосом, но виды различаются по содержанию ДНК в гаплоидном геноме (величина C) и, соответственно, по длине ЛЩ в ооцитах. У *P. cinereus* C = 20 пг, длина всех 14 ЛЩ – 8 мм, тогда как у *P. dunni* C = 36.8 пг и общая длина ЛЩ – 20 мм [55]. У рептилии *Bipes biporus* C = 2 пг, а общая длина ЛЩ в ядре ооцита – 3 мм [56]. Подобная корреляция описана и для размеров простых боковых петель, которые представляют транскрипционно активные участки хроматид, вытянутые из хромомеров и покрытые рибонуклеопротеиновым (**РНП**) матриксом. Н. Анжелье с соавт. [18] приводят следующие данные по амфибиям: у протея *Necturus maculosus* при C = 78 пг боковые петли ЛЩ имеют длины порядка 100 мкм, у

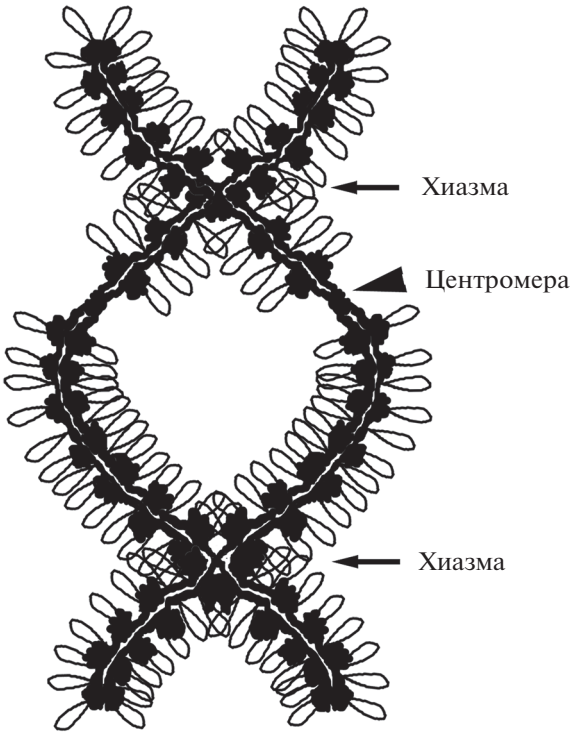

Рис. 2. Схема организации бивалента на стадии ЛЩ. Каждая хромосома (полубивалент) представлена двумя хроматидами, идущими параллельно. Гомологи связаны в местах хиазм за счет произошедшей в пахитене рекомбинации. Толщина линии соответствует разной степени упаковки хроматина. На рисунке намеренно не показаны рибонуклеопротеиновый матрикс и когезиновые комплексы для демонстрации организации ДНК хроматид.

шпорцевой лягушки *X. laevis* C = 3 пг и средняя длина петель 5 мкм. У птиц размер генома варьирует в пределах 1.0–1.5 пг [57], и большинство видимых в световом микроскопе боковых петель в ЛЩ имеют длину в пределах 7–15 мкм [4, 30, 31, 58], что соответствует, как минимум, 20–44 тпн ДНК (1 пн = 0.34 нм [59]). Чем именно определяется эта корреляция, до сих пор не установлено. Однако изящные эксперименты Дж. Голла по пересадке содержимого сперматозоидов ксенопуса в ядро ооцита (зародышевый пузырек – ЗП) тритона и наоборот показали, что факторы, влияющие на размер петель ЛЩ, по всей видимости, находятся в ооците вида-реципиента [60]. Наряду с преобладающими по количеству простыми боковыми петлями в ЛЩ практически у всех изученных организмов присутствуют немногочисленные значительно более длинные петли и так называемые “сложные” петли, которые, несмотря на то, что их функциональная роль неизвестна, служат важными цитологическими маркерами специфических районов хромосом [2, 7, 18, 19, 32, 33, 61–66]. Помимо видимых в световой микроскоп петель, как упоминалось выше, многие хромомеры

имеют микропетли (менее 1.0 мкм), которые можно обнаружить только с помощью электронного микроскопа [18, 21]. Таким образом, хромомеры ЛЩ, по-видимому, следует рассматривать как сложные домены, представляющие собой комплексы конденсированных и транскрипционно активных петель ДНК, соотношение тех и других варьирует в зависимости от генетического содержания домена и стадии развития ооцита.

Простые петли содержат одну или несколько поляризованных (асимметричных) единиц матрикса РНП, которые соответствуют единицам транскрипции ДНК и которые могут быть ориентированы вдоль петли в одном или противоположных направлениях [7, 16, 67, 68]. Каждая единица транскрипции плотно загружена комплексами РНК-полимеразы II (РНКполII) – 13–20 комплексов на 1 мкм ДНК петли [69–71]. Такая плотность отличает транскрипцию на ЛЩ от транскрипции в интерфазе митоза и приводит к тому, что петля становится видимой даже при небольшом увеличении микроскопа. Заметим также, что при, как правило, одинаковом хромомерно-петлевом рисунке гомологичных хромосом, боковые петли, выходящие из одного хромомера, всегда парные и представляют собой комплементарные участки сестринских хроматид в составе ЛЩ.

Важным в исследовании ЛЩ было выявление изменений в их химическом составе. Так, еще И. Рюккерт [1] наблюдал, что по мере декомпактизации хромосом в ранней диплотене в них появляется базофильная составляющая (как мы теперь знаем – это РНП), которая исчезает по мере конденсации хромосом. В 1950 г. В. Дьюри [28] предположил, что образующаяся на ЛЩ РНК необходима для поддержания и регуляции ранних стадий эмбрионального развития. Хотя функциональная значимость многих транскрибирующихся в оогенезе РНК до сих пор не ясна, в целом это предположение не опровергнуто.

Следует подчеркнуть, что ЛЩ являются уникальным модельным объектом для цито-молекулярного анализа транскрипции и ко-транскрипционного созревания синтезированной РНК [7, 9, 19, 21]. Многочисленные эксперименты по включению меченого уридина, разработка техники распластывания транскрипционно активных участков хромосом, гибридизация *in situ* со специфичными зондами, иммуноцитохимическое выявление компонентов транскрипции и процессинга позволили исследовать эти процессы на цито-молекулярном уровне с удивительно высоким разрешением [7, 13, 18, 19]. Применение минерального масла в качестве среды для выделения зародышевого пузырька (**ЗП**) из ооцита амфибий позволило использовать все преимущества этих гигантских хромосом для изучения транскрипции и преобразований РНК в условиях, приближенных к прижизненным [23, 72, 73]. В этом направлении особенно значимой представляется работа Гарри Моргана [23], способствующая развитию нашего понимания принципов формирования и пространственной организации высокоактивной в транскрипции и стабильной боковой петли на ЛЩ. Исследуя динамику взаимодействия многофункционального РНК-связывающего фактора CELF1 с вновь синтезированными транскриптами в интактных ЗП из ооцитов *X. laevis*, автор впервые проследил в реальном времени изменения структуры транскрипционных единиц в петле и представил экспериментальные свидетельства ключевой роли динамического обмена белка между РНП петли и нуклеоплазмой. В итоге Г. Морган пришел к заключению, что взаимодействие синтезированных транскриптов с белками формирует самоорганизующуюся динамическую структуру РНП-матрикса на длинной транскрипционной единице, так что петля ЛЩ представляет собой пример внутриядерных компартментов, физическое существование которых определяется физикой фазовых переходов (phase separation) в нуклеоплазме [23]. Представления Г. Моргана находят подтверждение в исследовании И.В. Соловей с коллегами [74], которые убедительно показали, что относительно длинные и интенсивно транскрибирующиеся гены формируют в интерфазном ядре петли, жесткость которых определяется динамически модулирующимися РНП. Привлекая к обсуждению данные об особой организации ЛЩ, авторы приходят к заключению, что формирование петель – универсальный принцип экспрессии генов эукариот [74].

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОМОСОМ В ФАЗЕ ЛАМПОВЫХ ЩЁТОК

Вопрос о том, какие именно нуклеотидные последовательности транскрибируются на петлях ЛЩ, представляется ключевым для понимания самого феномена преобразования хромосом в ЛЩ и его значения для биологии развития. Этот вопрос давно и интенсивно исследуется, но до сих пор не имеет окончательного ответа. Основная часть транскриптов синтезируется на ЛЩ с матриц некодирующей белки повторяющейся ДНК (табл. 1). На примере гистоновых генов и генов 5S рРНК показана транскрипция повторов структурных генов на ЛЩ в ооцитах амфибий [16, 75, 76]. И лишь малая доля РНК, транскрибируемой на ЛЩ, по данным, полученным ранее молекулярными и биохимическими методами, становится мРНК [9, 99, 100]. Однако гибридизация *in situ* с зондами для выявления РНК, комплементарной уникальным белок-кодирующим генам, либо вообще не давала сигнала на ЛЩ, либо результаты ее были неоднозначны. Так, например, Т. Вебер с соавт. [84] использовали кДНК-зонды

для выявления транскриптов уникальных генов нуклеофозмина и цитокератина на боковых петлях ЛЩ *X. laevis*. Они обнаружили мечеными несколько транскрипционных единиц на разных хромосомах, что трудно было интерпретировать как адекватный результат. Серьезную попытку определить транскрипцию уникальных генов на ЛЩ с использованием гибридизации *in situ* предприняли Н. Анжелье с коллегами [18], но достоверно на ЛЩ тритона *Pleurodeles waltl* они смогли показать только транскрипцию гена шаперонов Hsp70, присутствующих в геноме во множестве копий. Таким образом, вопрос о транскрипции на ЛЩ уникальных последовательностей непосредственного подтверждения пока не имеет.

В то же время полученные разными авторами данные на основе анализа РНК, выделенной из ядра и цитоплазмы ооцита, свидетельствуют о содержании и накоплении в ооците коротко- и долгоживущих материнских РНК, необходимых для созревания ооцита, оплодотворения яйцеклетки и осуществления первых этапов эмбрионального развития [9, 101–104]. По данным Б. Ольшанской [102, 105], у японского перепела и домашней курицы в зрелом ооците содержится примерно 5 мкг материнских поли(A^+) РНК, из которых 1–2 мкг относительно стабильной РНК наследуются зародышем и используются для синтеза белка во время раннего развития, до начала экспрессии зиготического генома. Содержание запасенной поли(A^+) РНК в зрелом ооците *X. laevis* примерно такое же [9]. Однако активация синтеза зиготической мРНК в самом зародыше происходит в разное время: у *X. laevis* – перед гаструляцией [106], в зародышах *G. g. domesticus* – на стадии средней бластулы [101]. Показано, что пул материнских РНК в цитоплазме ооцитов амфибий и птиц содержит транскрипты многих уникальных, в том числе специфичных для высокодифференцированных тканей, генов [102–104]. В то же время источник этих мРНК достоверно определить трудно. По заключению польских исследователей, в яйце перепела материнская РНК накапливается в ооците после завершения стадии ламповых щёток и поступает в него из фолликулярных клеток [102]; по данным Э. Дэвидсона и коллег, у ксенопуса запасающаяся в яйцеклетке РНК синтезируется на ранних стадиях роста ооцита и пул ее постоянно обновляется [9]. Дж. Гёрден и коллеги [104] получили экспериментальные данные о том, что разнообразные тканеспецифичные мРНК на стадии ЛЩ синтезируются самим ооцитом, однако идет ли этот синтез на боковых петлях или же он происходит на мелких петлях внутри хромомеров, а также значение этих специализированных транскриптов для созревания ооцита и ранних стадий эмбриогенеза остается непонятным. Интересные и пока не нашедшие объяснения данные были получены также в лаборатории Дж. Голла [103, 107]: при анализе транскриптома из тщательно отмытых ядер ооцитов *X. tropicalis* на стадии ЛЩ были обнаружены только РНК, комплементарные интронам транскрибируемых генов, тогда как сплайсированные мРНК выявляли лишь в ооплазме. Эти внутриядерные интронные РНК были стабильны и сохранялись в зародыше по крайней мере до стадии бластулы, когда у *X. tropicalis* начинается синтез собственных РНК [22, 103]. Авторы отнесли их к особому классу стабильных интронных РНК – sisРНК (stable intronic sequence RNA) [22, 103]. Происхождение этих sisРНК остается неясным, как и механизм их попадания в ЗП.

На протяжении многолетней истории изучения особенностей строения и функционирования этих удивительных хромосом попытки объяснить их особые организацию и функционирование предпринимались неоднократно, но в большинстве своем объяснения отвергались и пересматривались на основании вновь получаемых фактов. Тем не менее помимо исторического значения каждая из предложенных гипотез была основана на фактах, и в настоящее время не теряющих своей актуальности. Мы рассматриваем основные гипотезы, относящиеся к хромосомам типа ламповых щёток, в исторической последовательности, независимо от того, объясняли они конкретные свойства этих хромосом или биологическую значимость самого феномена ЛЩ.

ГИПОТЕЗА ДВИЖУЩЕЙСЯ ОСИ (ХРОМАТИДЫ)

Одна из первых попыток объяснить, как функционируют ЛЩ, возникла на основе тщательного изучения морфологии ЛЩ [108] и наблюдений за включением ^{3}H-уридина в состав РНП-матрикса гигантских гранулярных петель на ЛЩXII у *Triturus cristatus* [109]. Авторы интерпретировали последовательное распространение радиоактивной метки вдоль петли от тонкого ее конца до полного мечения всей петли в течение 14 дней как свидетельство движения оси ДНК. В результате была сформулирована гипотеза “движущейся оси” (“the moving axis hypothesis”), согласно которой хроматида непрерывно вытягивается из хромомера в области основания петли и, проходя через РНП-матрикс, втягивается в хромомер в области ее толстого конца [108–110]. Эта гипотеза впоследствии была резонно отвергнута самими авторами и стала представлять чисто исторический интерес [7, 36]. Действительно, помимо несоответствия современным представлениям о молекулярных механизмах транскрипции и доменно-петлевой организации хроматина в хромосомах, эта гипотеза предполагала непостоянство морфологии хромосомы на протяжении периода функционирования ЛЩ. Но именно стабильность

Таблица 1. Известные последовательности, транскрипция которых выявлена на петлях ЛЩ методом гибридизации *in situ*

	Мишень	Объект	Комментарии
АМФИБИИ	Гены 18S и 28S рРНК	*Triturus carnifex* [12, 77, 78]	Показана транскрипция РНКполII минорных сайтов в гетероморфных районах ЛЩ1. ЯОР на ЛЩ9 не транскрибируется
	Гены 5S рРНК	*Notophthalmus viridescens* [79, 80]; *Xenopus laevis* [81]	Меченые боковые петли обнаруживались лишь в некоторых случаях, предполагается “случайная” транскрипция РНКполII
	Гены гистонов	*T. carnifex* [82]; *N. viridescens* [16, 75, 76, 83]	У *T. carnifex* показана транскрипция минорного сайта только в одной петле на ЛЩ1. У *N. viridescens* мощная транскрипция выявлена на ЛЩ 2 и 6 в районах, маркированных сферами
	Гены нуклеофозмина NO38/B23 и цитокератина 8	*X. laevis* [84]	Выявлено несколько транскрипционных единиц на разных хромосомах, что может соответствовать дуплицированным копиям или псевдогенам
	Гены *hsp70, c-myc, Eg1*	*Pleurodeles waltl* [18, 85]	Для гибридизации были использованы РНК-зонды, комплементарные мРНК *c-myc, Eg1 X. laevis*, и кДНК-зонд *hsp70 P. waltl*
	Сателлит 1	*N. viridescens* [75, 76, 83, 86]	Тандемный повтор с повторяющейся единицей 222 пн; располагается между кластерами генов гистонов
	Сателлит 2	*N. viridescens* [87, 88]	Тандемный повтор с повторяющейся единицей 330 пн; показана транскрипция с обеих нитей на стадии ЛЩ; гомологичен стабильным нитеспецифичным транскриптам в цитоплазме клеток из разных тканей; *in vitro* транскрипты катализируют саморазрезание
	Сателлит G	*Lissotriton vulgaris* [89]	Тандемный повтор с повторяющейся единицей 310 пн; перицентромерные кластеры не транскрибируются, минорные кластеры в других локусах транскрибируются
	Сателлит TkS1	*Triturus karelinii* и *T. cristatus* [90]	Тандемный повтор с повторяющейся единицей 33 пн; показана редкая транскрипция копий повтора, фланкирующего центромерные районы
	Сателлит TcS1	*T. carnifex* [78]	Тандемный повтор с повторяющейся единицей 330 пн; 20–40 петель на ЛЩ1 (длинные плечи гомологов)
	Повторы из клонов X-132A, X1-741, X-132C	*X. laevis* [91]	Тандемные повторы из клонов X-132A с повторяющейся единицей 77–79 пн (~105 копий на геном) и X1-741 с повторяющейся единицей 741 пн (1% в геноме). Транскрипты рассеянного повтора из клона X-132C (~1000 копий в геноме) выявлены на большом числе петель
	Сателлит I	*Lithobates catesbeianus* [92]	Тандемный повтор с повторяющейся единицей 360 пн

Таблица 1. Окончание

	Мишень	Объект	Комментарии
ПТИЦЫ	Z-макросателлит	*Gallus gallus domesticus* [93]	Показана транскрипция на ЛЩZ и ЛЩ1,2,3,4 (концевые петли)
	Район MHM (male hypermethylation)	*G. g. domesticus* [94]	Тандемный повтор с повторяющейся единицей 2.2 тпн, включает ~210 повторов; располагается в коротком плече Z-хромосомы у курицы, где и транскрибируется на ЛЩ
	Тандемный повтор CNM	*G. g. domesticus* [95, 96]	Видоспецифичный повтор с повторяющейся единицей 41 пн; показана транскрипция с обеих нитей на стадии ЛЩ
	Тандемный повтор LL2R (lumpy loop 2 repeat)	*G. g. domesticus* [97]	Видоспецифичный повтор с повторяющейся единицей ~440 пн, транскрипты локализуются в составе маркерных петель LL2 на ЛЩ2 курицы
	Перицентромерный тандемный повтор PO41	*G. g. domesticus, Coturnix japonica* [96]	Повторяющаяся единица 41 пн, повтор специфичен для Galliformes; показана транскрипция с обеих нитей на стадии ЛЩ
	Перицентромерный тандемный повтор *Bgl*II	*C. japonica* [96]	Видоспецифичный повтор с повторяющейся единицей 41 пн; показана транскрипция G-богатой нити на стадии ЛЩ
	Серия тандемных повторов Cjap	*C. japonica* [98]	Видоспецифичные повторы длиной 16–858 пн; транскрибируются перицентромерные кластеры
	Теломерная последовательность $(TTAGGG)_n$	*G. g. domesticus, Meleagris gallopavo* [62]	Показана транскрипция C-богатой нити
	Центромерный повтор PR1	*Columba livia* и *C. palumbus* [63]	Тандемный повтор с повторяющейся единицей ~900 пн; показана транскрипция на коротких петлях в центромерных районах всех ЛЩ *C. palumbus*. У *C. livia* показана транскрипция только на ЛЩ 2

хромомерно-петлевого рисунка и его видоспецифичный характер лежат в основе всех работ, посвященных созданию цитологических карт ЛЩ [2, 4–6, 111–121]. При этом следует отметить, что объективно картина вытягивания и обратного сокращения боковых петель ЛЩ существует благодаря регулированию их активации. Подобные изменения морфологии хромосом наблюдаются при формировании ЛЩ и затем при их регрессии, обусловленной прекращением функции, как в естественных условиях, так и при воздействии стресса, преждевременной активации яйцеклетки или искусственном подавлении синтеза РНК в ооците с помощью, например, актиномицина Д или альфа-аманитина [7]. Важно, что при этом не происходит перемещения петли относительно ее положения на хромосоме. Границы петель, по-видимому, определяются структурно-функциональной организацией хроматина с участием последовательности ДНК. В связи с этим обсуждается вопрос о роли в поддержании петлевой структуры хроматина ЛЩ инсуляторного белка CTCF (CCCTC-Binding factor) [54], которому в настоящее время отводится основная роль в маркировании границ топологически-ассоциированных доменов хроматина в интерфазном ядре [122].

ГИПОТЕЗА “ГЕНА-ХОЗЯИНА” И “ГЕНОВ-РАБОВ”

Представления о движущейся оси ДНК при формировании боковой петли ЛЩ дали основания Г. Кэллану [108, 123] для создания интересной, хотя и чисто умозрительной, гипотезы “хозяев и рабов” (“master – slave hypothesis”). Эта гипотеза представляла попытку объяснить не только различия в количестве ДНК у разных видов, в том числе и у родственных, но главное – значение самого феномена хромосом типа ЛЩ для сохранения наследственной информации в геноме [108, 123, 124]. Суть гипотезы состояла в предположении того, что в эукариотической клетке каждый ген (“хозяин” по терминологии

автора) имеет несколько копий (“рабов”), расположенных линейно. Ген-“хозяин” является носителем генетической информации и участвует в рекомбинации во время мейоза. В ходе преобразования хромосом в ЛЩ гены-“рабы” продвигаются вдоль гена-“хозяина”, который находится в хромомере, происходит выравнивание, проверка и корректировка нуклеотидного состава копий (“рабов”) относительно эталонной последовательности “хозяина”, они вытягиваются из хромомера и образуют боковую петлю ДНК на ЛЩ [108, 123]. Такое заключение было сделано на основе данных о включении предшественников в состав ДНК в основании петель, это наблюдение осталось недооцененным и заслуживает в будущем отдельного внимания. Кроме того, гипотеза “хозяев и рабов” впервые обратила внимание на связь формирования латеральных петель с повторяющимися элементами в геноме. В то же время сама по себе она была полностью спекулятивной и ее несостоятельность вскоре стала очевидной самим авторам [7, 36].

“КЛАССИЧЕСКАЯ” ГИПОТЕЗА

Наибольшее распространение получила “классическая” гипотеза, как ее определили Г. Макгрегор [11–13] и Г. Кэллан [7, 125], посвященная проблеме биологического значения преобразования хромосом в ЛЩ. Эта гипотеза предполагает, что повышенная транскрипционная активность ЛЩ имеет целью формирование разнообразных материнских РНК, необходимых для реализации ранних этапов эмбриогенеза [7, 9, 13, 18, 102, 126]. Идею об информационном значении для раннего эмбриогенеза РНК, синтезировавшихся на ЛЩ, первоначально выдвинул В. Дьюри [28], ее поддержал Дж. Голл [127], а экспериментально обосновал и окончательно сформулировал Э. Дэвидсон [9, 128, 129]. Однако исследования Дэвидсона и коллег главным образом базировались на анализе и осмыслении судьбы гетерогенных РНК, а также поли(A^+) РНК, содержащих интерсперсные повторяющиеся последовательности и синтезирующихся в растущих ооцитах морского ежа [99, 130–132]. При этом в отличие от амфибий в ооцитах морских ежей хромосомы не принимают форму ЛЩ. Обширные и глубокие исследования Дэвидсона с коллегами, обобщенные им в неоднократно переиздававшейся монографии, посвященной дифференциальной активности генов в про- и раннем эмбриогенезе [9, 129, 133], дали основание автору еще в 1960–70-е гг. экстраполировать синтез на ЛЩ, объединить его с запасанием в ооците также регуляторных РНК, необходимых для ранних этапов развития [133]. К настоящему времени накоплена серия экспериментальных данных, обосновывающих синтез на ЛЩ некодирующих (очевидно, регуляторных) РНК, считывающихся с обеих нитей тандемных повторов ДНК [21, 134]. Стабильные интронные РНК (sisRNA), выявленные в ЗП из ооцитов [103], а также в форме своеобразных лассо обнаруженные в ооплазме у *X. tropicalis* [107], по данным авторов наследуются зародышем и предположительно играют регуляторную роль в эмбриональной трансляции. Положения классической гипотезы о роли гиперактивной транскрипции хромосом на стадии ЛЩ в индивидуальном развитии животных нашли отражение в монографиях отечественных исследователей [135–137] и закрепились в учебниках по эмбриологии и биологии развития [138]. В целом классическая гипотеза заложила основы современного представления о функциях ЛЩ, однако ее нельзя признать справедливой, так как она далеко не исчерпывает всех аспектов биологической значимости этих хромосом. Так, например, классическая гипотеза не дает объяснения тому факту, что у многих видов, в частности у представителей амниот, хромосомы поддерживаются в форме ЛЩ на протяжении длительного периода, который может начинаться задолго до полового созревания особи [139]. Она не объясняет, почему все типы запасающихся РНК синтезируются в необходимых количествах на ранних этапах роста ооцита, задолго до полного развития и максимального функционирования ЛЩ, а затем медленно обновляются, сохраняясь в равновесном состоянии до созревания яйцеклетки [9], а также почему в период большого роста и максимальной потребности ооцита в РНК ЛЩ уже перестают существовать. Иными словами, она не объясняет, почему активный синтез РНК на ЛЩ происходит на протяжении значительно более длительного периода, чем это требуется для полного обеспечения ооцита, и прекращается задолго до возникновения реальной потребности в этой РНК.

ГИПОТЕЗА СКВОЗНОГО СЧИТЫВАНИЯ МНОГИХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ (“READ-THROUGH” HYPOTHESIS)

С развитием техники молекулярного клонирования и гибридизации нуклеиновых кислот *in situ*, к началу 1980-х гг. стало очевидным, что многие повторяющиеся последовательности в петлях ЛЩ считываются в составе одной длинной транскрипционной единицы вместе с другими последовательностями ДНК [78, 140, 141]. Дж. Голл с коллегами провели детальное исследование такой сквозной транскрипции в ЛЩ на модели гистоновых генов у *N. viridescens* [8, 16, 75, 76]. У этого вида гистоновые гены повторены в геноме 600–800 раз и сгруппированы в двух сайтах на хромосомах 2 и 6 [86]. Каждый повтор содержит один кластер из пяти гистоновых генов (H1–H3–H2B–H2A–H4) длиной 9 тпн, причем ген H2B

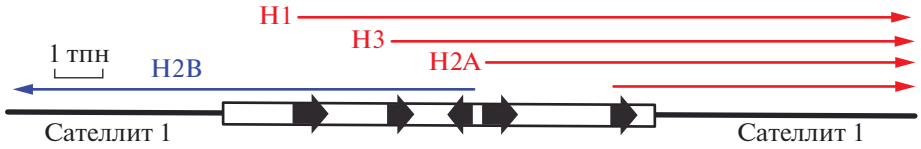

Рис. 3. Транскрипция кластера гистоновых генов на ЛЩ *N. viridescense* [16].

находится в комплементарной остальным четырем генам нити ДНК (рис. 3).

Кластеры гистоновых генов разделены длинными последовательностями (50 тпн) сателлитной ДНК (сателлит 1), состоящей из повторов с длиной мономера 222 пн (табл. 1). Анализ результатов РНК-гибридизации ЛЩ с радиоактивными зондами, комплементарными всем структурным генам и фрагментам обеих нитей сателлита 1, показал, что транскрипция сателлита 1 происходит в единой транскрипционной единице с гистоновыми генами и в обоих направлениях запускается, по всей видимости, с промоторов структурных генов [75, 76].

На основании этих результатов Дж. Голлом [16] была сформулирована так называемая “гипотеза сквозного считывания” (“read-through” hypothesis), которая определяла следующие закономерности транскрипции хромосом на стадии ЛЩ: а) транскрипция начинается с промотора, расположенного на 5'-конце любого структурного гена; б) РНК-полимеразы проскакивают сигнал терминации на 3'-конце структурного гена и в транскрипционные единицы вовлекаются некодирующие последовательности, следующие за смысловыми; в) транскрипция останавливается в одном из трех мест: там, где встречаются две транскрипционные единицы противоположного направления считывания; там, где уже началась транскрипция следующей транскрипционной единицы в том же направлении считывания; там, где петля входит в хромомер. Сегодня мы знаем, что из перечисленных ограничений реально транскрипция должна останавливаться только в месте наличия терминатора или конца петли, остальные факторы не являются в норме физическим ограничением для транскрипции, только если сама транскрипция не имеет каких-то особенностей и задач. Исследование транскрипции повторов на ЛЩ бесхвостых амфибий подтверждало, что сплошное считывание разнообразных последовательностей в одной транскрипционной единице – характерная специфическая особенность функционирования хромосом типа ЛЩ [91, 92].

Появление гипотезы “сквозного считывания” явилось ярким этапом в истории изучения ЛЩ. Практически сразу же эта гипотеза была принята и поддержана сообществом исследователей ЛЩ, поскольку она объясняла известные многочисленные факты транскрипции на ЛЩ рассеянных и тандемных повторов [7, 12, 13, 29].

Позднее автором этой гипотезы было сделано допущение, что инициация транскрипции в ЛЩ может осуществляться необязательно в промоторной части структурного гена, поскольку оказалось, что на ЛЩ *N. viridescens* в РНК-транскриптах гистоновых генов могут присутствовать последовательности, расположенные выше промотора первого гистонового гена в кластере [142]. Это наблюдение не противоречит гипотезе Дж. Голла, но расширяет ее положение о возможных сайтах инициации сквозного считывания. Подтверждение тому мы находим на примере транскрипции в ЛЩ домашней курицы и японского перепела тандемных повторов CNM и PO41. Анализ последовательностей, примыкающих к сайтам локализации этих повторов в геноме курицы, выявил последовательности длинных концевых повторов (LTR) эндогенных ретровирусов ERV [96]. Поскольку в геномах курицы и японского перепела последовательности LTR содержат полнофункциональные промоторы, авторы предположили, что транскрипция тандемных повторов может начинаться с них [96, 134]. В заключение следует отметить, что гипотеза “сквозного считывания” не концентрируется напрямую на проблеме значения преобразования хромосом в ЛЩ, но вскрывает некоторые закономерности их функционирования.

“ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ” ГИПОТЕЗЫ

В своей публикации, посвященной парадоксу избыточности генома (“C-value paradox”), Томас Кавалье-Смит выдвинул неожиданную гипотезу “о скелетной функции ДНК” [143]. Он предположил, что синтез большого количества молекул разнообразных РНК на специализированных (“скелетных”) фрагментах ДНК в сочетании со специфическими белками, происходящий на стадии ЛЩ, необходим для механического растягивания оболочки при увеличении объема ядра в растущем ооците, а сами ЛЩ служат своего рода каркасом. Несостоятельность этой гипотезы давно стала очевидна. Хромосомы в фазе ЛЩ вообще не контактируют с ядерной оболочкой, в то же время физическое поддержание морфологии латеральных петель РНП-комплексами трудно отрицать.

В 1975 г. Педро Леон [144] предложил гипотезу “репрограммирования хроматина для развития”. Автор предположил, что для подготовки хромосом к работе в процессе развития в боковых петлях ЛЩ происходит изменение структуры ДНП, включающее ферментативную модификацию регуляторных молекул или их обмен. По мнению автора транскрипция на ЛЩ нужна для поддержания хроматина в расправленном состоянии, чтобы обеспечить доступ нуклеоплазмы к ДНК, а массивные комплексы РНП служат для того, чтобы предотвратить коллапс петель. При этом тезис о том, что ЛЩ участвуют в производстве и запасании мРНК для ранних этапов эмбриогенеза, оставался и в этой гипотезе справедливым [144]. К этой гипотезе, по нашему мнению, стоит обратиться с пристальным вниманием с учетом данных о том, какие именно последовательности транскрибируются на ЛЩ.

Действительно, во время гаметогенеза (равно как и в первых делениях дробления) происходит репрограммирование генома, суть которого состоит в удалении из хроматина старых эпигенетических меток, таких как метилирование ДНК, специфические модификации гистонов, и установлении новых меток, соответствующих данному этапу онтогенеза [145]. Эпигенетическое репрограммирование характерно для гаметогенеза всех многоклеточных и сопровождается как пассивной потерей меток в ходе быстрых последовательных делений клеток линии зародышевого пути, так и активной модификацией метилцитозина в ядрах гониев путем промежуточного окисления до гидроксиметилцитозина или с участием модифицирующих ферментов и системы репарации [146]. У представителей разных групп позвоночных в ходе дифференцировки первично половых клеток и раннего развития эти изменения происходят с некоторыми отличиями. Если у рыб в зрелых ооцитах происходит практически полное удаление эпигенетических меток и метилирование в клетках нарастает уже после оплодотворения [147], то у человека деметилирование хроматина минимально в завершивших дробление бластомерах. Оно повышается в ходе гаструляции и ранних этапов морфогенеза, но после определения судьбы первично половых клеток и миграции их в гонады с 5–6-й недели эмбрионального развития в ядрах оогониев начинается новый раунд удаления меток и продолжается в ооцитах, вступивших в мейоз до 7–10-й недели развития, а затем начинается длительный период постепенного восстановления метилирования, который происходит на протяжении всего времени роста ооцитов вплоть до созревания и уровень метилирования в них на момент оплодотворения достаточно высок [148]. Можно предположить, что формирование ЛЩ непосредственно связано с репрограммированием генома в гаметогенезе. Как уже упоминалось выше, способность содержимого ооцитов амфибий вызывать репрограммирование хроматина не является видоспецифичной, поэтому экстракты, полученные из ооцитов и яиц *X. laevis*, могут перепрограммировать геномы других, даже весьма далеких, видов. Здесь уместно вспомнить удивительные опыты Дж. Голла по реципрокным инъекциям головок спермиев в ЗП ооцитов между *X. laevis* и *N. viridescens*, когда гаплоидные хромосомы донора принимали форму ламповых щёток реципиента [59]. Более того, хромосомы зрелых сперматозоидов млекопитающих принимали форму типичных ЛЩ после инъекции в ооцит *X. laevis* [148]. Инъецированные в ооцит ядра клеток других типов становятся транскрипционно активными в течение нескольких часов, что позволяет использовать этот подход для изучения кинетики и молекулярных механизмов репрограммирования геномов, хотя они и не формируют характерных для ЛЩ петель [103, 149–151].

С гипотезой П. Леона перекликается и более современная гипотеза “заблокированной транскрипции”, предложенная одним из авторов настоящего обзора [152]. Автор гипотезы обращает внимание на то, что в составе боковых петель ЛЩ обнаруживаются тандемно повторяющиеся последовательности и рассеянные повторы [62, 63, 78, 87–98, 153], зачастую транспозонного происхождения. В дифференцированных клетках транскрипция этих последовательностей ограничена метилированием ДНК и обусловливающими репрессию хроматина модификациями гистонов. Деметилирование и удаление репрессивных гистоновых меток при репрограммировании в ходе гаметогенеза приводят к активации транскрипции в том числе мобильных элементов, увеличивая тем самым вероятность их перемещения по геному. Гипотеза “заблокированной транскрипции” предполагает, что в течение длительного периода профазы первого деления мейоза в ядре ооцита активируется защитный механизм, останавливающий нежелательную транскрипцию деметилированных последовательностей, что приводит к накоплению транскриптов и формированию характерных для ЛЩ латеральных петель. Формирование характерных транскрипционных единиц с плотно расположенными вдоль оси матричной нити ДНК полимеразными комплексами обеспечивает легкий доступ модифицирующих ферментов к свободной цепи ДНК. С другой стороны, запускаемые гормональной регуляцией оогенеза процессы дают сигнал к переходу к фазе вителлогенеза, сопровождающейся втягиванием петель, которое происходит в результате разблокировки транскрипции. Образовавшиеся РНП могут сохраняться в ооците до оплодотворения и участвовать в эпигенетической маркировке хроматина зиготы, отмечая районы конститутивного гетерохроматина и мест скопления транспозонов. Несмотря на по-

тенциальный вред экспрессии и возможной реинтеграции мобильных элементов, транскрипция некоторых из них, по-видимому, необходима во время эмбриогенеза и гаметогенеза [154].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Завершая настоящий обзор, мы должны признать, что, несмотря на почти полуторавековую историю изучения ЛЩ и огромное число посвященных им экспериментальных исследований с применением передовых для своего времени методов, а также большой вклад, внесенный изучением этих хромосом в понимание общих закономерностей функциональной организации и регуляции эукариотического генома, многократные попытки объяснить значение феномена преобразования хромосом в эти удивительные образования по-прежнему остаются тщетными.

Принято считать, что хромосомы преобразуются в ЛЩ у организмов с крупными ооцитами, но на самом деле неизвестно, насколько широко распространено это явление. ЛЩ изучаются преимущественно на примере ооцитов амфибий и птиц, но это объясняется скорее удобством работы с ними, а не ограничениями распространения. Хорошо изучена роль материнских РНК для раннего эмбриогенеза, однако нет убедительных данных о синтезе их именно на ЛЩ, практически неизвестно, какие РНК транскрибируются на ЛЩ и есть ли среди них мРНК. Не без оснований предполагается регуляторная роль транскриптов тандемных и рассеянных повторов, но механизмы их участия в регуляции работы эмбрионального генома только начинают открываться.

Мы уверены, что применение современных методов геномики и клеточной биологии, например таких как высокопроизводительное секвенирование нового поколения, методы изучения наследственной информации единичных клеток и геномного редактирования, прижизненные наблюдения динамических процессов, а также усовершенствование методов биоинформатики, в ближайшем будущем приведет к прояснению многих аспектов феномена ЛЩ и его фундаментальной значимости для реализации программы развития и эволюции.

Нам кажется уместным в заключение привести слова одного из основоположников науки о хромосомах типа ЛЩ, профессора Герберта Макгрегора, написанные им ровно 40 лет тому назад и справедливые по настоящее время: “I would have wished to end the article by offering some new and conclusive explanation of the lampbrush phenomenon, but it is perhaps just as well that I cannot do so, for lampbrushes are truly amazing objects and it would be a pity if they lost their challenge, so depriving young cytologists of the pleasure of handling and working with them in years to come” [11].

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-14-50096. При написании обзора была использована инфраструктура РЦ “ЦКП Хромас” СПбГУ.

Все применимые международные, национальные и институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Rückert J.* Zur Entwickelungsgeschichte des Ovarialeies bei Selachiern // Anat. Anz. 1892. V. 7. P. 107–158.
2. *Челышева Л.А., Соловей И.В., Родионов А.В. и др.* Хромосомы-ламповые щетки курицы. Цитологические карты макробивалентов // Цитология. 1990. Т. 32. № 4. С. 303–316.
3. *Derjusheva S., Kurganova A., Krasikova A. et al.* Precise identification of chicken chromosomes in the lampbrush form using chromosome painting probes // Chromosome Res. 2003. V. 11. P. 749–757. https://doi.org/10.1023/B:CHRO.0000005778.72909.4d
4. *Saifitdinova A., Derjusheva S., Krasikova A., Gaginskaya E.* Lampbrush chromosomes of the chaffinch (*Fringilla coelebs* L.) // Chromosome Res. 2003. V. 11. P. 99–113. https://doi.org/10.1023/A:1022859713777
5. *Galkina S., Deryusheva S., Fillon V. et al.* FISH on avian lampbrush chromosomes produces higher resolution gene mapping // Genetica. 2006. V. 128. № 1–3. P. 241–251. https://doi.org/10.1007/s10709-005-5776-7
6. *Galkina S., Fillon V., Saifitdinova A. et al.* Chicken microchromosomes in the lampbrush phase: A cytogenetic description // Cytogenet. Genome Res. 2017. V. 152. № 1. P. 46–54. https://doi.org/10.1159/000475563
7. *Callan H.G.* Lampbrush Chromosomes. Heidelberg: Springer, 1986. 254 p.
8. *Бостюк К., Самнер Э.* Хромосома эукариотической клетки. М.: Мир, 1981. 595 с.
9. *Davidson E.* Gene Activity in Early Development. 3rd ed. Orlando: Acad. Press, 1986. 670 p.
10. *Красикова А.В., Куликова Т.В.* Хромосомы типа ламповых щеток: современные представления и перспективы исследований. СПб: Изд-во С.-Петерб. ун-та, 2020. 104 с.
11. *Macgregor H.C.* Recent developments in the study of lampbrush chromosomes // Heredity. 1980. V. 44. P. 3–35. https://doi.org/10.1038/hdy.1980.2
12. *Macgregor H.C.* Lampbrush chromosomes and gene utilization in meiotic prophase // Symp. Soc. Exp. Biol. 1984. V. 38. P. 333–347.
13. *Macgregor H.C.* The lampbrush chromosomes of animal oocytes // Chromosome Structure and Function. N.Y.: Van Rostrand Reinhold, 1986. P. 152–186.

14. *Macgregor H.C.* So what's so special about these things called lampbrush chromosomes? // Chromosome Res. 2012. V. 20. P. 903–904. https://doi.org/10.1007/s10577-012-9330-z
15. *Macgregor H.C.* Chromomeres revisited // Chromosome Res. 2012. V. 20. P. 911–924. https://doi.org/10.1007/s10577-012-9310-3
16. *Gall J.G., Diaz M.O., Stephenson E.C., Mahon K.A.* The transcription unit of lampbrush chromosomes // Soc. Dev. Biol. Symp. 1983. V. 41. P. 137–146.
17. *Гагинская Е.Р.* Хромосомы ламповые щетки из ооцитов амфибий // Цитология. 1989. Т. 31. № 11. С. 1267–1291.
18. *Angelier N., Penrad-Mobayed M., Billoud B. et al.* What role might lampbrush chromosomes play in maternal gene expression? // Int. J. Dev. Biol. 1996. V. 40. № 4. P. 645–652. https://doi.org/10.1007/BF00292471
19. *Morgan G.T.* Lampbrush chromosomes and associated bodies: new insights into principles of nuclear structure and function // Chromosome Res. 2002. V. 10. P. 177–200. https://doi.org/10.1023/a:1015227020652
20. *Gall J.C., Wu Z., Murphy C., Gao H.* Structure in the amphibian germinal vesicle // Exper. Cell Res. 2004. V. 296. P. 28–34. https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2004.03.017
21. *Gaginskaya E., Kulikova T., Krasikova A.* Avian lampbrush chromosomes: A powerful tool for exploration of genome expression // Cytogenet. Genome Res. 2009. V. 124. № 3–4. P. 251–267. https://doi.org/10.1159/000218130
22. *Gall J.G.* Are lampbrush chromosomes unique to meiotic cells? // Chromosome Res. 2012. V. 20. P. 905–910. https://doi.org/10.1007/s10577-012-9329-5
23. *Morgan G.T.* Imaging the dynamics of transcription loops in living chromosomes // Chromosoma. 2018. V. 127. P. 361–374. https://doi.org/10.1007/s00412-018-0667-8
24. *Krasikova A.V., Kulikova T.V.* Identification of genomic loci responsible for the formation of nuclear domains using lampbrush chromosomes // Non-Coding RNA. 2020. 6, 1. https://doi.org/10.3390/ncrna6010001
25. *Flemming W.* Zellsubstanz, Kern und Zelltheilung. Leipzig: F.C.W. Vogel, 1882. 424 p.
26. *Holl M.* Über die Reifung der Eizellen des Huhnes // SitzungsberFkad Wiss. Wien. 1890. V. 99. P. 311–370.
27. *Duryee W.R.* Isolation of nuclei and non-mitotic chromosome pairs from grog eggs // Arch. Exp. Zellforsch. 1937. V. 19. P. 171–176.
28. *Duryee W.R.* Chromosomal physiology in relation to nuclear structure // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1950. V. 50. P. 920953.
29. *Макгрегор Г., Варли Дж.* Методы работы с хромосомами животных. М.: Мир, 1986. 272 с.
30. *Кропотова Е.В., Гагинская Е.Р.* Хромосомы типа ламповых щеток из ооцитов японского перепела. Данные световой и электронной микроскопии // Цитология. 1984. Т. 26. С. 1006–1015.
31. *Hutchison N.* Lampbrush chromosomes of the chicken, *Gallus domesticus* // The J. Cell Biol. 1987. V. 105. P. 1493–1500. https://doi.org/10.1083/jcb.105.4.1493
32. *Solovei I., Gaginskaya E., Allen T., Macgregor H.* A novel structure associated with a lampbrush chromosome in the chicken, *Gallus domesticus* // J. Cell Sci. 1992. V. 101. P. 759–772.
33. *Solovei I., Gaginskaya E., Macgregor H.* The arrangement and transcription of telomere DNA sequences at the ends of lampbrush chromosomes of birds // Chromosome Res. 1994. V. 2. P. 460–470. https://doi.org/10.1007/BF01552869
34. *Saifitdinova A., Galkina S., Volodkina V., Gaginskaya E.* Preparation of lampbrush chromosomes dissected from avian and reptilian growing oocytes // Biol. Comm. 2017. V. 62. P. 165–168. https://doi.org/10.21638/11701/spbu03.2017.302
35. *Lisachov A.P., Galkina S.A., Saifitdinova A.F. et al.* Identification of sex chromosomes in *Eremias velox* (Lacertidae, Reptilia) using lampbrush chromosome analysis // Comp. Cytogen. 2019. V. 13. P. 121–132. https://doi.org/10.3897/CompCytogen.v13i2.34116
36. *Callan H.G.* Lampbrush chromosomes as seen in historical perspective // Results and Problems in Cell Differentiation. 1987. V. 14. P. 5–26. https://doi.org/10.1007/978-3-540-47783-9_2
37. *Macgregor H.C.* Lampbrush chromosomes [Электронный ресурс] // URL: http://spass-sci.ru/lbc/. Дата обновления: 01.03.2020. Дата обращения: 30.05.2020.
38. *Janssens F.A.* Das chromatische Element während der Entwicklung des Ovocyts von Triton // Anatomischer Anzeiger. 1904. V. 24. P. 648–651.
39. *Кольцов Н.К.* Исследования о форме клетки. Часть I. Исследование о спермиях десятиногих раков в связи с общими соображениями относительно организации клетки. М.: Унив. тип., 1905. 200 с.
40. *Кольцов Н.К.* Структура хромосом и обмен веществ в них // Биол. журн. 1938. Т. 7. № 1. С. 3–46.
41. *Watson J.D., Crick F.H.* Molecular structure of nucleic acids: A structure for deoxyribose nucleic acid // Nature. 1953. V. 171. P. 737–738. https://doi.org/10.1038/171737a0
42. *Gall J.G.* Kinetics of deoxyribonuclease action on chromosomes // Nature. 1963. V. 198. P. 36–38. https://doi.org/10.1038/198036a0
43. *Callan H.G.* The nature of lampbrush chromosomes // Int. Rev. Cytol. 1963. V. 15. P. 1–34.
44. *Miller O.L.* Fine structure of lampbrush chromosomes // Natl. Cancer Inst. Monogr. 1965. V. 18. P. 79–99.
45. *Miller O.L.* The nucleolus, chromosomes, and visualization of genetic activity // J. Cell Biol. 1981. V. 91. P. 15–27. https://doi.org/10.1083/jcb.91.3.15s

46. *Ullerich F.H.* DNS-Gehalt und Chromosomenstruktur bei Amphibien // Chromosoma. 1970. V. 30. P. 1–37. https://doi.org/10.1007/BF00293907
47. *Krasikova A., Barbero J.L., Gaginskaya E.* Cohesion proteins are present in centromere protein bodies associated with avian lampbrush chromosomes // Chromosome Res. 2005. V. 13. P. 675–685. https://doi.org/10.1007/s10577-005-1005-6
48. *Austin C., Novikova N., Guacci V., Bellini M.* Lampbrush chromosomes enable study of cohesin dynamics // Chromosome Res. 2009. V. 17. P. 165–184. https://doi.org/10.1007/s10577-008-9015-9
49. *Krasikova A., Daks A., Zlotina A., Gaginskaya E.* Polymorphic heterochromatic segments in Japanese Quail microchromosomes // Cytogenet. Genome Res. 2009. V. 126. № 1–2. P. 148–155. https://doi.org/10.1159/000245914
50. *Morgan G.T., Jones P., Bellini M.* Association of modified cytosines and the methylated DNA-binding protein MeCP2 with distinctive structural domains of lampbrush chromatin // Chromosome Res. 2012. V. 20. P. 925–942. https://doi.org/10.1007/s10577-012-9324-x
51. *Angelier N., Paintrand M., Lavaud A., Lechaire J.P.* Scanning electron microscopy of amphibian lampbrush chromosomes // Chromosoma. 1984. V. 9. № 4. P. 243–253. https://doi.org/10.1007/bf00292471
52. *Sommerville J., Baird J., Turner B.M.* Histone H4 acetylation and transcription in amphibian chromatin // J. Cell Biol. 1993. V. 120. P. 277–290. https://doi.org/10.1083/jcb.120.2.277
53. *Beenders B., Watrin E., Legagneux V. et al.* Distribution of XCAP-E and XCAP-D2 in the Xenopus oocyte nucleus // Chromosome Res. 2003. V. 11. P. 549–564. https://doi.org/10.1023/a:1024999316867
54. *Zlotina A., Maslova A., Pavlova O. et al.* New insights into chromomere organization provided by lampbrush chromosome microdissection and high-throughput sequencing // Front. Genet. 2020. V. 11. P. 57. https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00057
55. *Vlad M., Macgregor H.C.* Chromomere number and its genetic significance in lampbrush chromosomes // Chromosoma. 1975. V. 50. P. 327–347. https://doi.org/10.1007/BF00327073
56. *Macgregor H., Klosterman L.* Observations on the cytology of Bipes (Amphisbaenia) with special reference to its lampbrush chromosomes // Chromosoma. 1979. V. 72. P. 67–87. https://doi.org/10.1007/BF00286430
57. *Gregory T.R., Nicol J.A., Tamm H. et al.* Eukaryotic genome size databases // Nucl. Acids Res. 2007. P. 35. https://doi.org/10.1093/nar/gkl828
58. *Хутинаева М.А., Кропотова Е.В., Гагинская Е.Р.* Особенности морфофункциональной организации хромосом типа ламповых щеток из ооцитов сизого голубя // Цитология. 1989. Т. 31. № 10. С. 1185–1191.
59. *Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M.* Molecular Biology of the Cell. 4th ed. N.Y.: Garland Sci., 2002. 1616 p.
60. *Gall J.G., Murphy C.* Assembly of lampbrush chromosomes from sperm chromatin // Mol. Biol. Cell. 1998. V. 9. P. 733–747. https://doi.org/10.1091/mbc.9.4.733
61. *Solovei I., Macgregor H., Gaginskaya E.* Single stranded nucleic acid binding structures on chicken lampbrush chromosomes // J. Cell Sci. 1995. V. 108. P. 1391–1396.
62. *Solovei I., Macgregor H., Gaginskaya E.* Specifically terminal clusters of telomere DNA sequences are transcribed from C-rich strand on chicken lampbrush chromosomes // Chromosome Today. 1995. V. 11. P. 147–156.
63. *Solovei I.V., Joffe B.I., Gaginskaya E.R., Macgregor H.C.* Transcription on lampbrush chromosomes of a centromerically localized highly repeated DNA in pigeon (Columba) relates to sequence arrangement // Chromosome Res. 1996. V. 4. P. 588–603. https://doi.org/10.1007/BF02261722
64. *Мякошина Ю.А., Родионов А.В.* Мейотические хромосомы индейки *Meleagris gallopavo* (Galliformes: Meleagrididae) на стадии хромосом-ламповых щеток // Генетика. 1994. Т. 30. № 5. С. 649–656.
65. *Angelier N., Bonnanfant-Jais M.-L., Herberts C. et al.* Chromosomes of amphibian oocytes as a model for gene expression: significance of lampbrush loops // Int. J. Dev. Biol. 1990. V. 34. P. 69–80.
66. *Kulikova T., Chervyakova D., Zlotina A. et al.* Giant poly(A)-rich RNP aggregates form at terminal regions of avian lampbrush chromosomes // Chromosoma. 2016. V. 125. № 4. P. 709–724. https://doi.org/10.1007/s00412-015-0563-4
67. *Scheer U., Franke W.W., Trendelenburg M.F., Spring H.* Classification of loops of lampbrush chromosomes according to the arrangement of transcriptional complexes // J. Cell Sci. 1976. V. 22. P. 503–519.
68. *Scheer U., Spring H., Trendelenburg M.F.* Organization of transcriptionally active chromatin in lampbrush chromosome loop // The Cell Nucleus. V. VII. N.Y.; London: Acad. Press, 1979. P. 3–47.
69. *Miller O.L., Beatty B.R.* Portrait of a gene // J. Cell Physiol. 1969. V. 74. Suppl. 1. P. 225–232.
70. *Hill R.S.* A quantitative electron-microscope analysis of chromatin from *Xenopus laevis* lampbrush chromosomes // J. Cell Sci. 1979. V. 40. P. 145–169.
71. *Гагинская Е.Р., Цветков А.Г.* Электронно-микроскопическое исследование структуры хроматина в диспергированных хромосомах-ламповых щетках курицы // Цитология. 1988. Т. 30. № 2. С. 142–150.
72. *Patel S., Novikova N., Beenders B. et al.* Live images of RNA polymerase II transcription units // Chromosome Res. 2008. V. 16. P. 223–232. https://doi.org/10.1007/s10577-007-1189-z
73. *Gall J.G., Wu Z.A.* Examining the contents of isolated Xenopus germinal vesicles // Methods. 2010. V. 51. P. 45–51. https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2009.12.010
74. *Leidescher S., Nübler J., Feodorova Y. et al.* Spatial organization of transcribed eukaryotic genes // bioRxiv. 2020.05.20.106591. https://doi.org/10.1101/2020.05.20.10659

75. *Diaz M.O., Barsacchi-Pilone G., Mahon K.A., Gall J.G.* Transcripts from both strands of a satellite DNA occur on lampbrush chromosome loops of the newt Notophthalmus // Cell. 1981. V. 24. P. 649–659. https://doi.org/10.1016/0092-8674(81)90091-x

76. *Diaz M.O., Gall J.G.* Giant readthrough transcription units at the histone loci on lampbrush chromosomes of the newt Notophthalmus // Chromosoma. 1985. V. 92. P. 243–253. https://doi.org/10.1007/BF00329807

77. *Morgan G.T., Macgregor H.C., Colman A.* Multiple ribosomal gene sites revealed by *in situ* hybridization of Xenopus rDNA to Triturus lampbrush chromosomes // Chromosoma. 1980. V. 80. P. 309–330. https://doi.org/10.1007/BF00292687

78. *Macgregor H.C., Varley J.M., Morgan G.T.* The transcription of satellite and ribosomal DNA sequences on lampbrush chromosomes of crested newts // International Cell Biology. Berlin; Heidelberg: Springer, 1981. P. 1980–1981.

79. *Pukkila P.J.* Identification of the lampbrush loops which transcribe 5S ribosomal RNA in *Notophthalmus* (*Triturus*) *viridescens* // Chromosoma. 1975. V. 53. P. 71–89. https://doi.org/10.1007/BF00329391

80. *Barsacchi-Pilone G., Nardi I., Andronico F. et al.* Chromosome location of the ribosomal RNA genes in *Triturus vulgaris meridionalis* (Amphibia, Urodela). I. Localization of the DNA sequences complementary to 5S ribosomal RNA on mitotic and lampbrush chromosomes // Chromosoma. 1977. V. 63. P. 127–134.

81. *Callan H.G., Gall J.G., Berg C.A.* The lampbrush chromosomes of *Xenopus laevis*: Preparation, identification, and distribution of 5S DNA sequences // Chromosoma. 1987. V. 95. P. 236–250. https://doi.org/10.1007/BF00294780

82. *Callan H.C., Old R.W., Gross K.W.* Problems exposed by the results of *in situ* hybridization to lampbrush chromosomes // Eur. J. Cell Biol. 1980. V. 22. P. 21.

83. *Gall J.G., Stephenson E.C., Erba H.P. et al.* Histone genes are located at the sphere loci of newt lampbrush chromosomes // Chromosoma. 1981. V. 84. P. 159–171. https://doi.org/10.1007/BF00399128

84. *Weber T., Schmidt E., Scheer U.* Mapping of transcription units on *Xenopus laevis* lampbrush chromosomes by *in situ* hybridization with biotin-labeled cDNA probes // Eur. J. Cell Biol. 1989. V. 50. P. 144–153.

85. *Billoud B., Rodroguez-Martin M.L., Berard L. et al.* Constitutive expression of a somatic heat-inducible hsp70 gene during amphibian oogenesis // Development. 1993. V. 119. P. 921–923.

86. *Stephenson E.C., Erba H.P., Gall J.G.* Histone gene clusters of the newt Notophthalmus are separated by long tracts of satellite DNA // Cell. 1981. V. 24. P. 639–647. https://doi.org/10.1016/0092-8674(81)90090-8

87. *Epstein L.M., Mahon K.A., Gall J.G.* Transcription of a satellite DNA in the newt // J. Cell Biol. 1986. V. 103. P. 1137–1144. https://doi.org/10.1083/jcb.103.4.1137

88. *Epstein L.M., Gall J.G.* Self-cleaving transcripts of satellite DNA from the newt // Cell. 1987. V. 48. P. 535–543. https://doi.org/10.1016/0092-8674(87)90204-2

89. *Barsacchi-Pilone G., Batistoni R., Andronico F. et al.* Heterochromatic DNA in Triturus (Amphibia, Urodela). I. A satellite DNA component of the pericentric C-bands // Chromosoma. 1986. V. 93. № 5. P. 435–446. https://doi.org/10.1007/BF00285826

90. *Baldwin L., Macgregor H.C.* Centromeric satellite DNA in the newt *Triturus cristatus karelinii* and related species: its distribution and transcription on lampbrush chromosomes // Chromosoma. 1985. V. 92. P. 100–107. https://doi.org/10.1007/BF00328461

91. *Jamrich M., Warrior R., Steele R., Gall J.G.* Transcription of repetitive sequences on Xenopus lampbrush chromosomes // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1983. V. 80. P. 3364–3367. https://doi.org/10.1073/pnas.80.11.3364

92. *Wu Z., Murphy C., Gall J.G.* A transcribed satellite DNA from the bullfrog *Rana catesbeiana* // Chromosoma. 1986. V. 93. P. 291–297. https://doi.org/10.1007/BF00327586

93. *Hori T., Susuki Y., Solovei I. et al.* Characterization of DNA sequences constituting the terminal heterochromatin of the chicken Z chromosome // Chromosome Res. 1996. V. 4. P. 411–426. https://doi.org/10.1007/BF02265048

94. *Teranishi M., Shimada Y., Hori T. et al.* Transcripts of the MHM region of the chicken Z chromosome accumulate as non-coding RNA in the nucleus of female cells adjacent to the DMRT locus // Chromosome Res. 2001. V. 9. P. 147–165. https://doi.org/10.1023/A:1009235120741

95. *Krasikova A., Derjusheva S., Galkina S. et al.* On the positions of centromeres in chicken lampbrush chromosomes // Chromosome Res. 2006. V. 14. P. 777–789. https://doi.org/10.1007/s10577-006-1085-y

96. *Deryusheva S., Krasikova A., Kulikova T., Gaginskaya E.* Tandem 41-bp repeats in chicken and Japanese quail genomes: FISH mapping and transcription on lampbrush chromosomes // Chromosoma. 2007. V. 116. P. 519–530. https://doi.org/10.1007/s00412-007-0117-5

97. *Красикова А.В., Василевская Е.В., Гагинская Е.Р.* Хромосомы типа ламповых щеток домашней курицы: транскрипция тандемно повторяющихся последовательностей ДНК // Генетика. 2010. Т. 46. № 10. С. 1329–1334.

98. *Kulak M., Komissarov A., Dyomin A. et al.* Description of new tandem repeats in the genome of Japanese quail // Mol. Cytogenet. 2019. V. 12. № 30. P. 63. https://doi.org/10.1186/s13039-019-0439-z

99. *Anderson D.M., Smith L.D.* Patterns of synthesis and accumulation of heterogeneous RNA in lampbrush stage oocytes of *Xenopus laevis* (Daudin) // Dev. Biol.

1978. V. 67. P. 274–285.
https://doi.org/10.1016/0012-1606(78)90199-9

100. *Richter J.D., Smith L.D., Anderson D.M., Davidson E.H.* Interspersed poly(A) RNAs of amphibian oocytes are not translatable // J. Mol. Biol. 1984. V. 173. P. 227–241.
https://doi.org/10.1016/0022-2836(84)90191-8

101. *Zagris N., Kalantzis K., Guialis A.* Activation of embryonic genome in chick // Zygote. 1998. V. 6. P. 227–231.
https://doi.org/10.1017/s0967199498000161

102. *Olszanska B., Stepinska U.* Molecular aspects of avian oogenesis and fertilization // Int. J. Dev. Biol. 2008. V. 52. P. 187–194.
https://doi.org/10.1387/ijdb.072329ob

103. *Gardner E.J., Nizami Z.F., Talbot C.C., Gall J.G.* Stable intronic sequence RNA (sisRNA), a new class of noncoding RNA from the oocyte nucleus of *Xenopus tropicalis* // Genes Dev. 2012. V. 26. P. 2550–2559.
https://doi.org/10.1101/gad.202184.112

104. *Simeoni I., Gilchrist M.J., Garrett N. et al.* Widespread transcription in an amphibian oocyte relates to its reprogramming activity on transplanted somatic nuclei // Stem Cells Dev. 2012. V. 21. P. 181–190.
https://doi.org/10.1089/scd.2011.0162

105. *Malewska A., Olszańska B.* Accumulation and localisation of maternal RNA in oocytes of Japanese quail // Zygote. 1999. V. 7. P. 51–59.
https://doi.org/10.1017/s0967199499000398

106. *Bachvarova R., Davidson E.H., Allfrey V.G., Mirsky A.E.* Activation of RNA synthesis associated with gastrulation // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1966. V. 55. № 2. P. 358–365.
https://doi.org/10.1073/pnas.55.2.358

107. *Talhouarne G.J.S., Gall J.G.* Lariat intronic RNAs in the cytoplasm of *Xenopus tropicalis* oocytes // RNA. 2014. V. 20. P. 1476–1487.
https://doi.org/10.1261/rna.045781.114

108. *Callan H.G., Lloyd L.* Lampbrush chromosomes of crested newts *Triturus cristatus* (Laurenti) // Philos. Transact. R. Soc. London. 1960. V. 702. P. 135–219.
https://royalsocietypublishing.org/doi/pdf/10.1098/rstb.1960.0007

109. *Gall J.G., Callan H.G.* H3-uridine incorporation in lampbrush chromosomes // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1962. V. 48. P. 562–570.

110. *Snow M.H.L., Callan H.G.* Evidence for a polarized movement of the lateral loops of newt lampbrush chromosomes during oogenesis // J. Cell Sci. 1969. V. 5. P. 1–25.

111. *Mancino G., Barsacchi G.* Le mappe dei cromosomi lampbrushî di Triturus (Anfibi Urodeli). I. *Triturus alpestris apuanus* // Caryologia. 1965. V. 18. P. 637–665.

112. *Mancino G., Barsacchi G.* Le mappe dei cromosomi lampbrushî di Triturus (Anfibi Urodeli). II. *Triturus helveticus helveticus* // Riv. Biol. (Perugia). 1966. V. 59. P. 311–351.

113. *Mancino G., Barsacchi G.* The maps of the lampbrush chromosomes of Triturus (Amphibia, Urodela). III. *Triturus italicus* // Ann. Embryol. Morphogen. 1969. V. 2. P. 355–377.

114. *Barsacchi G., Bussotti L., Mancino G.* The maps of the lampbrush chromosomes of Triturus (Amphibia, Urodela). IV. *Triturus vulgaris meridonalis* // Chromosoma. 1970. V. 31. P. 255–279.
https://doi.org/10.1007/BF00321223

115. *Callan H.G., Lloyd L.* Working maps of the lampbrush chromosomes of Amphibia // Handbook Genet. N.Y.; London: Plenum, 1975. P. 57–77.

116. *Solovei I., Gaginskaya E., Hutchison N., Macgregor H.C.* Avian sex chromosomes in the lampbrush form: The ZW lampbrush bivalents from six species of bird // Chromosome Res. 1993. V. 1. P. 153–166.
https://doi.org/10.1007/BF00710769

117. *Rodionov A.V., Lukina N.A., Galkina S.A. et al.* Crossing over in chicken oogenesis: Cytological and chiasma-based genetic maps of chicken lampbrush chromosome 1 // J. Hered. 2002. V. 93. P. 125–129.
https://doi.org/10.1093/jhered/93.2.125

118. *Вишнякова Н.М., Лакроа Ж.К., Родионов А.В.* Цитогенетические карты хромосом-ламповых щеток тритонов рода Pleurodeles. Алгоритм идентификации ламповых щеток *Pleurodeles waltl* с использованием иммунохимического окрашивания маркерных петель поликлональной сывороткой против протеина RO52 // Генетика. 2004. Т. 40. № 5. С. 614–623.

119. *Penrad-Mobayed M., El Jamil A., Kanhoush R., Perrin C.* Working map of the lampbrush chromosomes or *Xenopus tropicalis*: A new tool for cytogenetic analysis // Dev. Dynamics. 2009. V. 238. P. 1492–1501.
https://doi.org/10.1002/dvdy.21930

120. *Дакс А.А., Дерюшева С.Е., Красикова А.В. и др.* Хромосомы-ламповые щетки японского перепела *Coturnix coturnix japonica*: новая версия цитогенетических карт // Генетика. 2010. Т. 46. № 10. С. 1335–1338.

121. *Dedukh D., Mazepa G., Shabanov D. et al.* Cytological maps of lampbrush chromosomes of European water frogs (*Pelophylax esculentus* complex) from the Eastern Ukraine // BMC Genetics. 2013. V. 14. P. 26.
https://doi.org/10.1186/1471-2156-14-26

122. *Bintu B., Mateo L.J., Su J.-H. et al.* Super-resolution chromatin tracing reveals domains and cooperative interactions in single cells // Science. 2018. V. 362. P. eaau1783.
https://doi.org/10.1126/science.aau1783

123. *Callan H.G.* The organization of genetic units in chromosomes // J. Cell Sci. 1967. V. 2. P. 1–7.

124. *Whitehouse H.L.K.* A cycloid model for the chromosome // J. Cell Sci. 1967. V. 2. P. 9–22.

125. *Callan H.G.* Lampbrush chromosomes // Proc. R. Soc. London Ser. B. 1982. V. 214. P. 417–448.

126. *Lee M.T., Bonneau A.R., Giraldez A.J.* Zygotic genome activation during the maternal-to-zygotic transition //

Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 2014. V. 30. P. 581–613. https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100913-013027

127. *Gall J.G.* Problems of structure and function in the amphibian oocyte nucleus // Symp. Soc. Exp. Biol. 1955. V. 9. P. 358–370.

128. *Davidson E.H., Hough B.R.* Genetic information in oocyte RNA // J. Mol. Biology. 1971. V. 56. № 3. P. 491–506.

129. *Дэвидсон Э.* Действие генов в раннем развитии. М.: Мир, 1972. 344 с.

130. *Davidson E.H., Crippa M., Kramer F.R., Mirsky A.E.* Genomic function during the lampbrush chromosome stage of amphibian oogenesis // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1966. V. 56. № 3. P. 856–863. https://doi.org/10.1073/pnas.56.3.856

131. *Thomas J.O., Glowacka S.K., Szer W.* Structure of complexes between a major protein of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein particles and polyribonucleotides // J. Mol. Biol. 1983. V. 171. P. 439–455. https://doi.org/10.1016/0022-2836(83)90039-6

132. *Calzone F.J., Lee J.J., Le N. et al.* A long, nontranslatable poly(A) RNA stored in the egg of the sea urchin *Strongylocentrotus purpuratus* // Genes Development. 1988. V. 2. № 3. P. 305–318. https://doi.org/10.1101/gad.2.3.305

133. *Davidson E.H.* Gene Activity in Early Development. 2nd ed. London; N.Y.: Acad. Press, 1976. 452 p.

134. *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. P. 1246–1257. https://doi.org/10.1080/15476286.2016.1240142

135. *Грузова М.Н.* Ядро в оогенезе (структурно-функциональный аспект) // Современные проблемы оогенеза. М.: Наука, 1977. С. 51–98.

136. *Нейфах А.А., Тимофеева М.Я.* Молекулярная биология процессов развития. М.: Наука, 1977. 311 с.

137. *Кафиани К.А., Костомарова А.А.* Информационные макромолекулы в раннем развитии животных. М.: Наука, 1978. 334 с.

138. *Gilbert F.* Developmental Biology. Sunderland: Sinauer Associates, 2000. 695 p.

139. *Koshel E., Galkina S., Saifitdinova A. et al.* Ribosomal RNA gene functioning in avian oogenesis // Cell Tissue Res. 2016. V. 366. P. 533–542. https://doi.org/10.1007/s00441-016-2444-4

140. *Varley J.M., Macgregor H.C., Erba H.P.* Satellite DNA is transcribed on lampbrush chromosomes // Nature. 1980. V. 283. P. 686–688. https://doi.org/10.1038/283686a0

141. *Varley J.M., Macgregor H.C., Nardi I. et al.* Transcription of highly repeated DNA sequences during the lampbrush stage in *Triturus cristatus carnifex* // Chromosoma. 1980. V. 80. P. 289–307. https://doi.org/10.1007/BF00292686

142. *Bromley S.E., Gall J.G.* Transcription of the histone loci on lampbrush chromosomes of the newt *Notophthalmus viridescens* // Chromosoma. 1987. V. 95. № 6. P. 396–402. https://doi.org/10.1007/BF00333990

143. *Cavalier-Smith T.* Nuclear volume control by nucleoskeletal DNA, selection for cell volume and cell growth rate, and the solution of the DNA C-value paradox // J. Cell Sci. 1978. V. 34. P. 247–278.

144. *León P.E.* Function of lampbrush chromosomes: a hypothesis // J. Theor. Biol. 1975. V. 55. P. 481–490. https://doi.org/10.1016/s0022-5193(75)80095-6

145. *Morgan H.D., Santos F., Green K. et al.* Epigenetic reprogramming in mammals // Hum. Mol. Genet. 2005. V. 14. P. R47–R58. https://doi.org/10.1093/hmg/ddi114

146. *Cantone I., Fisher A.G.* Epigenetic programming and reprogramming during development // Nat. Structural and Mol. Biology. 2013. V. 20. P. 282–289. https://doi.org/10.1038/nsmb.2489

147. *Jiang L., Zhang J., Wang J.-J. et al.* Sperm, but not oocyte, DNA methylome is inherited by zebrafish early embryos // Cell. 2013. V. 153. P. 773–784. https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.04.041

148. *Тихонов А.В., Ефимова О.А., Пендина А.А., Баранов В.С.* Эпигенетическое репрограммирование ДНК в гаметах и доимплантационных эмбрионах человека // Мед. генетика. 2017. Т. 16. № 5. С. 17–25.

149. *Liu J.-L., Gall J.G.* Induction of human lampbrush chromosomes // Chromosome Res. 2012. V. 20. P. 971–978. https://doi.org/10.1007/s10577-012-9331-y

150. *Halley-Stott R.P., Pasque V., Astrand C. et al.* Mammalian nuclear transplantation to germinal vesicle stage Xenopus oocytes – a method for quantitative transcriptional reprogramming // Methods. 2010. V. 51. № 1. P. 56–65. https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2010.01.035

151. *Miyamoto K., Nguyen K.T., Allen G.E. et al.* Chromatin accessibility impacts transcriptional reprogramming in oocytes // Cell Rep. 2018. V. 24. P. 304–311. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.06.030

152. *Saifitdinova A.* Breakthrough in understanding the phenomenon of lampbrush chromosomes / Eds Galkina S., Vishnevskaya M. 23rd Intern. Colloquium on Animal Cytogenetics and Genomics (23 ICACG) June 9–12, 2018, Saint-Petersburg, Russia // Comp. Cytogenet. 2018. V. 12. P. 299–360. https://doi.org/10.3897/CompCytogen.v12i3.27748

153. *Сайфитдинова А.Ф., Галкина С.А., Кошель Е.И., Гагинская Е.Р.* Роль повторяющихся последовательностей в эволюции половых хромосом у птиц // Цитология. 2016. Т. 58. № 5. С. 393–398

154. *Russell S.J., LaMarre J.* Transposons and the PIWI pathway: Genome defense in gametes and embryos // Reproduction. 2018. V. 156. P. R111–R124. https://doi.org/10.1530/REP-18-0218

Biological Significance of Lampbrush Chromosomes: the Evolution of Approaches

A. F. Saifitdinova[a, b, *], S. A. Galkina[c], and E. R. Gaginskaya[c]

[a] *Herzen State Pedagogical University of Russia, St. Petersburg, 191186 Russia*

[b] *International Centre for Reproductive Medicine, St. Petersburg, 197350 Russia*

[c] *Saint Petersburg State University, St. Petersburg, 199034 Russia*

**e-mail: saifitdinova@mail.ru*

The progress in understanding of one of the most mysterious phenomena in developmental biology – transformation of chromosomes into so-called lampbrush chromosomes (LBCs) – has been reviewed. Eukaryotic chromosomes in the LBC phase feature a low degree of condensation and a discrete, recognizable structure consisting of numerous linearly arranged compact chromomeres from which lateral loops coated with transcripts are extended. LBC size exceeds that of the corresponding mitotic chromosomes at least 30 fold. All of the above makes LBCs a valuable model for analyzing chromosome and genome structure and functioning. The widespread occurrence of LBCs in the nature underlines their functional significance. However, despite numerous attempts to explain the importance and value of chromosome transformation in LBCs, researchers still have many open questions. This review critically examines all major hypotheses related to the biological significance of the LBCs.

Keywords: meiosis, diplotene, chromatin, transcription, genome organisation.