



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

3 (77) 2025

**Сопредседатели редакционной
коллекции:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЬЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВЕВ
С.А.ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Д.А. ХАСАНОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
С.Н. ГУСЕЙНОВА (Азербайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

3 (77)

2025

март

www.bsmi.uz

https://newdaymedicine.com E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

UDK 616.316-008.8+612.745.1-053

ПОЧЕМУ НАИБОЛЕЕ ВАЖНОЙ РОЛЬЮ ХРОМАТИНА СЧИТАЕТСЯ ТОЛЬКО УПАКОВКА ГЕНЕТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ?

С.М. Ахунбаев <https://orcid.org/0000-0001-7762-8187>

Международная высшая школа медицины, Бишкек, Кыргызстан улица 7 Апреля дом 6,
<tel:+996312530620> info@ism.iuk.kg

✓ Резюме

Хроматин представляет собой комплекс ДНК и гистоновых белков. Различают два типа хроматина: эухроматин и гетерохроматин. В настоящее время общепризнано, что упаковка генетического материала и регуляция экспрессии генов являются наиболее важной ролью хроматина. Однако мы полагаем, что некоторые фундаментальные особенности и свойства гетерохроматина не подтверждают эту точку зрения. А именно, гетерохроматин:

- а) представляет собой наиболее плотные домены в интерфазной клетке;*
- б) пространственно обособляется от эухроматина в ядре и локализуется преимущественно по направлению к периферии ядра;*
- в) тесно связан с пластинкой и внутренней ядерной мембраной;*
- г) окружает ядрышко;*
- д) образует хромоцентры;*
- е) гетерохроматиновые участки аутосом 1, 9 и 19 и Y хромосомы человека, не содержащие рибосомных цистронов, находятся в тесной связи (в теле) с ядрышком;*
- з) отличается широкой изменчивостью количественного содержания как внутри, так и между видами;*
- 2) участки хромосомного гетерохроматина растений, пойкилотермных и гомеотермных животных, а также человека имеют существенные различия.*

Исследования изменчивости участков хромосомного гетерохроматина в популяциях человека, постоянно проживающих в различных климато-географических условиях Евразии и Африки, в норме и патологии, а также анализ имеющихся литературных данных о конденсированном хроматине (КХ) говорят в пользу точки зрения, что возможно, важнейшая роль гетерохроматина, как основного компонента КХ, заключается в его участии в поддержании внутриклеточного температурного гомеостаза. КХ, являясь наиболее плотными доменами в клетке и располагаясь между ядром и цитоплазмой, по-видимому, проводит тепло при наличии между ними разницы температур. Предполагаемый теплопроводный эффект КХ обусловлен его принципиальными особенностями: конденсированным состоянием в интерфазе, ассоциацией с пластинкой и внутренней ядерной мембраной, репликацией в конце S-периода клеточного цикла, образованием хромоцентра, близкой связью с ядрышком, генетической инертностью и широкой изменчивостью количественного содержания как внутри, так и между видами.

Ключевые слова: хроматин, конденсированный хроматин, гетерохроматин, терморегуляция, клеточная терморегуляция, температурный гомеостаз.

NIMA UCHUN XROMATINNING ENG MUHIM VAZIFASI FAQAT GENETIK MATERIALNI QADOQLASH VA GENLAR EKSPRESSIYASINI BOSHQARISH DEB HISOBLANADI?

С.М. Ахунбаев <https://orcid.org/0000-0001-7762-8187>

Xalqaro oliy tibbiyot maktabi, Bishkek, Qirg'iziston, 7-aprel ko'chasi, 6-bino, tel: +996312530620
info@ism.iuk.kg

✓ *Rezyume*

Xromatin DNK va giston oqsillari kompleksidir. Xromatinning ikki turi mavjud: evromatin va heteroxromatin. Hozirgi vaqtda genetik materialni qadoqlash va gen ekspressiyasini tartibga solish xromatinning eng muhim roli ekanligi keng tarqalgan. Biroq, biz heteroxromatinning ba'zi asosiy xususiyatlari va xususiyatlari bu fikrni qo'llab-quvvatlamaydi deb o'ylaymiz. Ya'ni, heteroxromatin:

a) interfaza hujayrasidagi eng zich domenlarni ifodalaydi;
b) yadrodagi evromatindan fazoviy ravishda ajralib chiqadi va asosan yadro atrofiga qarab lokalizatsiya qilinadi;

C) plastinka va ichki yadro membranasi bilan chambarchas bog'liq;

D) yadroni o'rab oladi;

e) xromotsentrlarni hosil qiladi;

f) ribosomal sistronlarni o'z ichiga olmaydigan inson xromosomalarining 1, 9 va 19 va Y autosomalarining heteroxromatin joylari yadro bilan yaqin aloqada (tanada) ;

h) turlar ichida ham, ular orasida ham miqdoriy tarkibning keng o'zgaruvchanligi bilan ajralib turadi;

D) o'simliklar, poikilotermik va homoeotermik hayvonlarning, shuningdek odamlarning xromosoma heteroxromatin bo'limlari sezilarli farqlarga ega.

Evrosiyo va Afrikaning turli xil iqlim-geografik sharoitlarida doimiy yashaydigan inson populyatsiyalarida xromosoma heteroxromatin mintaqalarining o'zgaruvchanligini normal va patologiyada o'rganish, shuningdek kondensatsiyalangan xromatin (KX) haqidagi mavjud adabiy ma'lumotlarni tahlil qilish, ehtimol, heteroxromatinning KX ning asosiy tarkibiy qismi sifatida eng muhim roli uning ishtirok etishidir, degan fikrni qo'llab-quvvatlaydi. Hujayra ichidagi harorat gomeostazini saqlashda. Kx hujayradagi eng zich domenlar bo'lib, yadro va sitoplazma o'rtasida joylashgan bo'lib, ular orasidagi harorat farqi mavjud bo'lganda issiqlikni o'tkazadi. KX ning taxminiy issiqlik o'tkazuvchanlik ta'siri uning asosiy xususiyatlari bilan bog'liq: interfazadagi kondensatsiyalangan holat, plastinka va ichki yadro membranasi bilan bog'lanish, hujayra tsiklining S-davri oxirida replikatsiya, xromotsentrning shakllanishi, yadro bilan yaqin bog'liqlik, genetik inertlik va turlar ichida ham, ular orasida ham miqdoriy tarkibning keng o'zgaruvchanligi.

Kalit so'zlar: xromatin, kondensatsiyalangan xromatin, heteroxromatin, termoregulyatsiya, uyali termoregulyatsiya, harorat gomeostazi.

WHY IS THE MOST IMPORTANT ROLE OF CHROMATIN CONSIDERED TO BE ONLY THE PACKAGING OF GENETIC MATERIAL AND THE REGULATION OF GENE EXPRESSION?

S.M. Axunbaev <https://orcid.org/0000-0001-7762-8187>

*International Higher School of Medicine, Bishkek, Kyrgyzstan, 7 April Street, Building 6,
tel:+996312530620 info@ism.iuk.kg*

✓ *Resume*

Chromatin is a complex of DNA and histone proteins. There are two types of chromatin: euchromatin and heterochromatin. It is now generally accepted that the packaging of genetic material and the regulation of gene expression are the most important roles of chromatin. However, we believe that some fundamental features and properties of heterochromatin do not support this point of view. Namely, heterochromatin:

a) represents the densest domains in the interphase cell;

b) it is spatially isolated from euchromatin in the nucleus and is localized mainly towards the periphery of the nucleus;

c) is closely related to the lamina and the inner nuclear membrane;

d) surrounds the nucleolus;

e) forms chromocenters;

f) the heterochromatin regions of human autosomes 1, 9, and 19 and Y chromosomes, which do not contain ribosomal cistrons, are closely related (in the body) to the nucleolus;

h) it is characterized by wide variability of quantitative content both within and between species;

d) the regions of chromosomal heterochromatin of plants, poikilothermic and homoeothermic animals, as well as humans have significant differences.

Studies of the variability of regions of chromosomal heterochromatin in human populations permanently residing in various climatic and geographical conditions of Eurasia and Africa, in norm and pathology, as well as an analysis of the available literature data on condensed chromatin (CX) support the view that perhaps the most important role of heterochromatin, as the main component of CX, lies in its participation in maintaining intracellular temperature homeostasis. CX, being the densest domains in the cell and located between the nucleus and cytoplasm, apparently conducts heat when there is a temperature difference between them. The proposed thermally conductive effect of CX is due to its fundamental features: its condensed state in the interphase, association with the lamina and the inner nuclear membrane, replication at the end of the S-period of the cell cycle, formation of a chromocenter, close association with the nucleolus, genetic inertia, and wide variability in quantitative content both within and between species.

Key words: *chromatin, condensed chromatin, heterochromatin, thermoregulation, cellular thermoregulation, temperature homeostasis.*

Актуальность

В 1904 г. Boveri определил хроматин как вещество клеточного ядра, которое в процессе митоза превращается в хромосому. Heitz [1] изобрел термин гетерохроматин для описания и обозначения хромосомных сегментов или, в некоторых случаях, целых хромосом, которые сохраняют конденсированное состояние в течение интерфазы митотического клеточного цикла и поэтому появляются в покоящемся ядре в виде хромоцентра [2]. Эукариотические хромосомы содержат два различных домена: эухроматин и гетерохроматин. Эухроматин содержит большинство генов и других уникальных последовательностей. Гетерохроматин, как правило, располагается вокруг центромер и теломер, а также в ядрышко-организующих областях и обогащен некодирующими, часто повторяющимися последовательностями.

В настоящее время мы располагаем обширной информацией об особенностях организации и свойствах хромосомных гетерохроматиновых районов (ГР). Наиболее известными особенностями хромосомных ГР являются следующие:

- 1) ГР закреплены эволюцией в геноме всех высших эукариот;
 - 2) ГР находятся в конденсированном состоянии в течение всего клеточного цикла;
 - 3) они организованы, как правило, из коротких, нетранскрибируемых, тандемно сочлененных, высокоповторяющихся последовательностей ДНК (чДНК);
 - 4) ГР расположены в центрическом и теломерном хромосомных доменах, а также в ядрышко организующих районах;
 - 5) репликация ГР происходит в конце S-периода клеточного цикла;
 - 6) имеют широкую вариабельность количественного содержания внутри и между видами.
- При обсуждении свойств ГР обычно имеют в виду следующее:

- 1) гетеропикноз – морфологическое выражение плотной упаковки (конденсированного хроматина);
- 2) эктопическую конъюгацию ГР между гомологичными и негомологичными хромосомами в интерфазном ядре;
- 3) высокую частоту разрывов в доменах ГР или на их границе с участками эухроматина.

Однако роль, если таковая имеется, которую играет гетерохроматин, до сих пор практически неизвестна. Это также отражено в множестве гипотез, ни одна из которых не подкреплена убедительными доказательствами, относительно возможных проявлений гетерохроматина. Они (гипотезы) варьируются от идеи о том, что гетерохроматин не имеет никакой функции, и состоит из «эгоистичной ДНК», до предположения, что он играет важную роль в развитии и эволюции. (см. обзор [2-6]).

В последнее время большинство исследователей поддерживает точку зрения, согласно которой упаковка генетического материала и регуляция экспрессии генов является важнейшей ролью хроматина. Ниже приведены некоторые из них. Например, самый последний обзор литературы по этой теме начинается с утверждения, что хроматин «играет важную роль как в упаковке ДНК, так и в регуляции метаболических путей ДНК, таких как репликация ДНК, транскрипция, рекомбинация и сегрегация хромосом. Надлежащее функционирование

хроматина также включает сеть взаимодействий между молекулярными комплексами, которые модифицируют структуру и организацию хроматина, чтобы повлиять на доступность ДНК для факторов транскрипции, что приводит к активации или подавлению транскрипции локусов ДНК-локусов» [7].

Maeshima et al. [8] пишут: «Наш взгляд на организацию хроматина резко сместился с регулярного и статического на более изменчивый и динамичный. Хроматин образует многочисленные компактные динамические домены, которые действуют как функциональные единицы генома в высших эукариотических клетках и локально кажутся жидкоподобными. Изменяя доступность ДНК, эти домены могут управлять различными функциями».

«В физических науках наиболее привычными фазовыми состояниями являются твердое, жидкое и газообразное состояния, суть которых состоит в их существовании, отражающем различное пространственное распределение молекулярных компонентов. Биологические молекулы в живой клетке также имеют различия в пространственном распределении. Молекулы организованы в виде мембраносвязанных органелл по принципу разделения фаз жидкость-жидкость (LLPS). Использование теории LLPS позволяет нам заново понять формирование и регуляцию многих безмембранных органелл и раскрыть сложные и разнообразные взаимодействия биологических макромолекул в конденсатах. ...Хроматин эукариот имеет сложную структуру, состоящую из положительно заряженных гистонов и отрицательно заряженной ДНК. С одной стороны, хроматин плотно сворачивается, чтобы сохранить стабильность ДНК и ингибировать транскрипцию определенных генов. С другой стороны, хроматин все еще нуждается в некоторой гибкости, чтобы реагировать на различные биологические сигналы, что позволяет получить доступ к родственным последовательностям ДНК» [9].

Однако, как нам кажется, из известных особенностей и свойств хромосомных ГР прямо не следует, что упаковка генетического материала и регуляция экспрессии генов является их важнейшей ролью.

Какие данные подтверждают точку зрения, что наиболее важную роль хроматина играют только упаковка генетического материала и регуляция экспрессии генов?

Никаких специальных исследований на эту тему в акаунте мы не нашли. Долгое время существовало предположение, что крупные бедные генами хромосомы обычно локализируются вблизи ядерной пластинки, тогда как более мелкие, богатые генами хромосомы упаковываются ближе к центру ядра [16]. Это означало, что периферия ядра может быть не самым подходящим местом для транскрипции ДНК, так как там, в составе плотного слоя конденсированного хроматина (КХ), находится конститутивный гетерохроматин, способный инактивировать близлежащие гены.

Таким образом, долгое время считалось, что плотная упаковка гетерохроматина формирует основу таких свойств хроматина, как репрессия транскрипции и недоступность ДНК для различных факторов. Однако результаты специальных исследований, представленные *in vivo* [10], показывают, что как гетеро-, так и эухроматин локализируются на периферии интерфазного ядра, оставляя его центр без хроматина.

Нам кажется весьма вероятным, что связь биохимической активности в ядре с плотностью упаковки хроматина является продуктом простого логического вывода, а именно, чем ниже плотность, тем больше участков ДНК будет доступно для транскрипции (аналогия с плотностью упаковки на уровне нуклеосом). Биологический смысл локализации плотного слоя ЦК на периферии интерфазного ядра, по-видимому, связан с эффектом положения мозаичного тела (PEV), что существует риск захвата генов в гетерохроматин, а центральная часть ядра, за счет своей малой плотности, кажется наиболее безопасным местом для тонких метаболических процессов.

С нашей точки зрения, тот факт, что и гетеро-, и эухроматин локализируются на периферии интерфазного ядра, оставляя его центр без хроматина, является еще одним подтверждением гипотезы клеточной терморегуляции, поскольку локализация всей массы ядерного хроматина вблизи ядерной пластинки по-прежнему указывает на первостепенное значение поддержания внутрисклеточного температурного гомеостаза.

Эволюционно хроматин, присущий высшим эукариотам, возник гораздо позже генов. Но для того, чтобы хроматин мог контролировать упаковку генетического материала и регулировать экспрессию генов, по-видимому, необходимы некоторые изменения и на генном уровне. Как известно, функции генов с появлением эукариот существенно не изменились. Регуляция экспрессии генов у прокариот по-прежнему происходит без участия хроматина. Эукариотические гены, встроенные в геном прокариот, вполне нормально функционируют в клетке, лишенной хроматина.

Эти факты не подтверждают предположение, что хроматин возник для упаковки генетического материала и регуляции экспрессии генов у эукариот. С нашей точки зрения, появление и дальнейшая эволюция хроматина в геноме высших эукариот была необходимым условием их приспособления к меняющимся условиям внешней среды путем совершенствования механизмов поддержания относительного постоянства температуры в организме.

В пользу точки зрения, что упаковка генетического материала и регуляция экспрессии генов являются наиболее важной ролью хроматина, приводится пример с факультативным гетерохроматином, столь же более универсальным, как его структура и функции, меняющиеся в процессе развития и дифференцировки [11, 12]. На самом деле его регуляция включает множество комплексов, модифицирующих хроматин и некодируемую РНК. В последнее время основное внимание в этой области сместилось на изучение свойств гетерохроматина при фазовом разделении [13-15]. Одна случайная X-хромосома подвергается полнохромосомной конденсации хроматина, которая сохраняется на протяжении всей жизни организма. Супрессия X-сцепленных генов зависит от нескольких модификаций хроматина и транскрибирующих факторов, включая длинную некодируемую РНК Xist (X-неактивный специфический транскрипт), который появляется на Xi. Территория Xi занимает перинуклеолярное расположение [17].

По этому вопросу мы придерживаемся иной точки зрения. А именно: инактивация X-хромосомы обусловлена дозовой компенсацией гетерохроматина, а не генов, в геноме самок млекопитающих из-за отсутствия в их кариотипе половой хромосомы с большим конститутивным гетерохроматиновым блоком, как в Y-хромосоме у самцов. Именно по этой причине происходит гетерохроматинизация эухроматиновых участков одной из X-хромосом. Биологический смысл гетерохроматинизации заключается в увеличении плотности КХ вокруг интерфазного ядра, ответственных за отвод избыточного тепла из ядра в цитоплазму. Следствием этого процесса является инактивация генов, находившихся в зоне гетерохроматинизации X-хромосомы [6, 18].

Проблема компартиментализации генома привлекает внимание исследователей, поскольку это явление может иметь важное значение для понимания функции гетерохроматина. Считается, что, в отличие от уплотнения хроматина, фазовое разделение обеспечивает механизм избирательной доступности гетерохроматина, обогащение фазово-совместимыми белками, а также исключение белков, которые могут дестабилизировать структуру гетерохроматина [19, 20]. Недавно было показано, что гетерохроматин образует фазово-разделенные жидкие конденсаты [13, 14, 21].

Уплотнение хроматина белками HP1 и Swi6, приводит к жидким конденсатам с разделенными фазами. Это явление также рассматривается в пользу важной роли хроматина в упаковке генетического материала и регуляции экспрессии генов. поэтому Jenssen et al. [20] предположили, что конститутивный гетерохроматин представляет собой высокодинамичный домен, в котором как уплотнение, так и разделение фаз способствуют его биологическим функциям.

Мы полагаем, что уплотнение гетерохроматина и компартменты фазового перехода в первую очередь связаны с поддержанием внутриклеточного температурного гомеостаза. Не оспаривая предположений авторов [13, 14], мы полагаем, что образование в ядре фазово-разделенных капель также может быть связано с терморегуляцией клетки. Ранее нами подробно рассматривалась возможность отвода избыточного тепла от «горячих» точек ядра путем образования безмембранных органелл, таких как ядрышко и хромоцентры [6, 22].

Возможно, что только близкого расположения гетерохроматиновой ДНК и белков недостаточно для повышения теплопроводящей способности ядрышек и хромоцентров. По-

видимому, жидкоподобные капли, образуя замкнутую жидкую среду, создают условия для максимального контакта молекул ДНК и белков в каплях и тем самым резко повышают теплопроводность этих безмембранных органелл. Поэтому мы считаем, что компактизация гетерохроматина и компартмент фазового перехода в первую очередь связаны с поддержанием внутриклеточного температурного гомеостаза [6, 22-29].

Какие данные подтверждают мнение, что важнейшей ролью хроматина следует считать активное участие в поддержании внутриклеточного температурного гомеостаза?

Вышеперечисленные свойства и особенности гетерохроматина можно интерпретировать в пользу их роли в терморегуляции клетки. А именно, мы предполагаем, что КХ высших эукариот, вероятно, связан с терморегуляцией в клетке. Будучи наиболее плотно упакованным материалом, КХ, по-видимому, обладает наибольшей теплопроводностью в межфазной ячейке. Все, что известно о хромосомных ГР, интерфазном ядре и избыточной ДНК, не противоречит представлению о возможной роли КХ в теплопроводности между цитоплазмой и ядром в клетке, в том числе:

1. Гетерохроматин составляет основную часть всего хроматина. КХ, будучи наиболее плотно упакованным материалом, по-видимому, обладает наибольшей теплопроводностью в межфазной ячейке.

2. Как при световой, так и при электронной микроскопии ядерная периферия в большинстве типов клеток занята преимущественно гетерохроматином, который тесно связан с пластинкой и внутренней ядерной мембраной, а ядрышки окружены плотным хроматином, который дополнительно связывает ядерную мембрану с одним из ядрышек. При использовании метода С-окрашивания, КХ, расположенные на периферии интерфазных ядер, так же окрашиваются [30, 31].

3. Внутренняя ядерная мембрана имеет уникальные характеристики. Она содержит особый набор мембранных белков [32]. Их функции включают обеспечение сайтов прикрепления гетерохроматина и ядерной пластинки, которая представляет собой сеть промежуточных филаментов, ассоциированных с интерфазным хроматином и выстилает внутреннюю ядерную мембрану [33].

4. Центромеры хромосом с ядрышкообразующими районами (ЯОР), последовательно ассоциированные с ядрышками, а в геноме человека все локусы рекомбинантной ДНК встроены в конститутивный гетерохроматин. В результате этой линейной близости вдоль хромосомы ядрышки всегда тесно связаны с гетерохроматином в интерфазном ядре. На этих участках располагаются гены 18S, 28S и 5S РНК, тРНК и мРНК гистонов, т. е. все гены, продукты деятельности которых необходимы в большом количестве для общих неспецифических функций и, что не менее важно, их деятельность сопровождается выработкой большого количества тепловой энергии.

5. Показано, что (G, Q и R полосы) отсутствуют у растений и всегда присутствуют в хромосомах высших позвоночных (рептилий, птиц и млекопитающих). Техника дифференциального окрашивания хромосом, наиболее успешно используемая у растений, соответствует С-окрашиванию, и полученные темные полосы, вероятно, также представляют С-гетерохроматин [34]. У беспозвоночных, рыб и земноводных переменные сегменты выявить трудно. У некоторых насекомых часть сегментов эквивалентна С-полосам, а переменные сегменты, по-видимому, отсутствуют [4,35]. Трудности выявления переменных сегментов у растений, насекомых, других беспозвоночных, рыб и амфибий часто объясняются методологическими трудностями. Но мы полагаем, что это не связано с воспроизводимостью техники дифференциального окрашивания и отражает истинное положение вещей. Иными словами, в процессе эволюции по мере совершенствования механизмов клеточной терморегуляции плотность КХ увеличивалась, что выражается в появлении новых типов переменных хромосомных тяжей [6, 22-29].

6. Имеются наблюдения контактов ядрышка с ГР хромосом 1, 9 и 16 человека, не содержащих рибосомных цистронов. Частота ассоциаций акроцентрических хромосом с хромосомой 1 возрастает с увеличением размера ее гетерохроматинового блока [Schmid et al., 1975].

7. Выяснение связи между температурой и основным составом ДНК животных теперь может быть лучше понято благодаря тому, что недавно было обнаружено, что температура действительно изменяет геном высших организмов. Bernardi и Bernardi [37] провели обширное исследование основного состава ДНК пойкилотермных (рыбы, земноводные и рептилии) и гомеотермных (птицы и млекопитающие) позвоночных. Как некодирующая ДНК, так и последовательности, которые кодируют белки, оказались значительно богаче гуанинцитозиним у гомео-, чем у пойкилотермных животных. Они пришли к выводу, что температура оказалась главным фактором канализации эволюции ДНК. Таким образом, можно ожидать, что у высших позвоночных, таких как птицы и млекопитающие, терморегуляция, обеспечивающая постоянство температуры клеток, каналирует изменение нуклеотидных последовательностей ДНК.

8. Сравнение содержания сателлитной ДНК у 12 видов и подвидов рода *Dipodomys* (кенгуровые крысы) с их эколого-биологическими особенностями показало, что содержание сатДНК напрямую связано со степенью лабильности вида, скоростью его приспособления к неожиданным изменениям условий среды, и поэтому виды, богатые сатДНК, имеют много подвидов. Напротив, узкоспециализированные виды, занимающие ограниченные ниши, имеют мало сатДНК и мало подвидов [38].

9. Заметная изменчивость конститутивного гетерохроматина не только внутри вида, но и между видами обычно происходит без фенотипического эффекта. Даже значительные изменения содержания сатДНК в геноме вызывают незначительные соматические эффекты [39].

10. Новый вид конститутивного гетерохроматина – Q-гетерохроматин – появился на более позднем этапе эволюции животных у предков трех высших приматов (*Homo sapiens*, *Pan troglodytes*, *Gorilla gorilla*) [40,41].

11. Несмотря на то, что хромосомные районы Q-гетерохроматина (Q-ГР) существуют в геноме трех высших приматов, их широкая количественная изменчивость присуща только популяциям человека [40-56].

12. В распределении количества хромосомных Q-ГР в геноме популяций человека существует определенная закономерность: изменения количества Q-ГР в популяционном геноме имеют тенденцию к уменьшению от низких географических широт к высоким, и от маловысотных к высокогорным [6, 22, 23, 46-54].

Все перечисленные выше свойства и особенности гетерохроматина как по отдельности, так и вместе, тем не менее свидетельствуют в пользу точки зрения об участии хроматина в отводе избыточного тепла от интерфазного ядра, т. е. в терморегуляции клетки.

Обсуждение

Мы не собираемся утверждать, что хроматин не имеет ничего общего с упаковкой генетического материала и регуляцией экспрессии генов. Мы лишь хотим отметить, что, возможно, пришло время сместить акценты, а именно признать его участие в поддержании внутриклеточного температурного гомеостаза является основной ролью хроматина в интерфазной клетке. Как известно, у прокариот последовательности, не кодирующие никаких белков, составляют лишь незначительную часть геномной ДНК. Чем сложнее организм эукариот, тем больше в их геноме некодирующих последовательностей.

Долгое время они считались балластом, но, возможно, именно они отвечают за степень сложности организма, если под этим понимать способность организмов поддерживать относительное постоянство температуры внутренней температурной среды, в самых узких пределах. По-видимому, неслучайно гетерохроматин составляет более 90% ДНК генома у теплокровных организмов. Действительно, как внутренняя (репарация, рекомбинация, перестройка, модификация, рестрикция), так и внешняя (репликация, транскрипция, упаковка, организованное движение) хромосомная молекулярная активность осуществляется у высших эукариот только в ядре. Однако все эти активные биохимические процессы сопровождаются, в том числе, и некоторой теплоотдачей.

Если уровень метаболического тепла в ядре начнет превышать значение, оптимальное для его нормальной работы, то неизбежно возникнет проблема со своевременным и эффективным его удалением за пределы интерфазной клетки. Это обстоятельство особенно важно для

гомеотермных организмов, у которых поддержание температуры в узких пределах является необходимым условием их нормального существования.

Если по каким-либо причинам температура в ядре начинает превышать температуру в цитоплазме, возникает необходимость отвода избыточного тепла за пределы ядра. Для этого у ядра есть две возможности: увеличить свой объем или увеличить теплопроводность ядерной оболочки. Первый вариант ограничен по понятным причинам. Второй вариант более перспективен, если каким-то образом увеличить теплопроводность ядерной оболочки. Поскольку ядерная оболочка состоит из двухмембранного продолжения шероховатого эндоплазматического ретикулума, ядерная оболочка не может существенно изменить свою структуру.

Но надо как-то отводить лишнее тепло от ядра. Поскольку предлагаемая идея основана на клеточных явлениях, то, с нашей точки зрения, Природа «нашла» очень простое и эффективное решение: она увеличила свою теплопроводность за счет сжатия внутреннего слоя ядерной мембраны между КХ и пластинкой [6, 22,29,46-54].

Наши возражения против общепринятого утверждения о том, что упаковка генетического материала и регуляция экспрессии генов считается важнейшей ролью хроматина, заключаются в следующем:

1) Гетерохроматиновый компонент хроматина прошел долгий путь эволюции, начавшийся с небольших участков, некодирующей повторяющейся ДНК, и закончившийся формированием более высокой формы организации хроматина, такой как хромосомные ГР. В то же время эухроматин на фоне структурных генов не претерпевал существенных изменений;

2) Хромосомные ГР, в свою очередь, также претерпели значительные эволюционные изменения у высших эукариот, начавшиеся от С-полос у растений, насекомых, беспозвоночных, рыб и амфибий, закончившиеся появлением нового типа конститутивного гетерохроматина - хромосомных Q-ГР - в геноме трех высших приматов (*Homo sapiens*, *Pan troglodytes* и *Gorilla gorilla*). Однако мы не знаем, что по мере эволюции гетерохроматина у высших эукариот существенно изменились механизмы их клеточного метаболизма. Об этом свидетельствует хотя бы такой факт: у высших эукариот даже число структурных генов существенно не изменилось, а по последним данным число генов у арабидопсиса, дрозофилы и человека колеблется в пределах 20 000;

3) В процессе эволюции терморегуляция, начавшаяся на молекулярном уровне (через выработку специальных белков, таких как белки теплового и холодового шока и РНК-термометры), завершилась формированием органических механизмов физиологической терморегуляции, сосредоточенных в гипоталамусе. Однако науке до сих пор неизвестно, что человек, млекопитающие и птицы (гомеотермы) принципиально различаются по механизмам физиологической терморегуляции. Тогда как по количественному и качественному составу, а также по локализации хромосомных ГР гомеотермы представляют собой совершенно разные организмы;

4) Как известно, КХ является наиболее плотно упакованным материалом и локализуется на периферии вокруг ядра в интерфазной клетке. Как эти особенности КХ могут влиять на упаковку генетического материала и регуляцию экспрессии генов? Здесь, как нам кажется, плотному слою КХ на основании ядра отводится роль, не соответствующая его реальному положению на клеточном уровне.

Безусловно, тот факт, что гетерохроматин образует наиболее плотные домены в интерфазной клетке, пространственно обособляется от эухроматина в ядре и локализуется преимущественно к периферии ядра, тесно связан с пластинкой и внутренней ядерной мембраной, окружает ядрышко и образует хромоцентры, можно рассматривать как наглядное свидетельство важной роли хроматина в упаковке генетического материала и регуляции экспрессии генов.

Но можно ли быть полностью уверенным в том, что такая интерпретация фактов является единственно возможной? Чтобы быть уверенным в этом, необходимо как-то объяснить и другие особенности, и свойства гетерохроматина, которые, как мы полагаем, не укладываются в общепринятую трактовку, а именно:

1) в процессе эволюции хроматин претерпевал сложные изменения, начиная от небольших участков повторяющейся ДНК у одной из линий эубактерий и достиг появления разных видов КХ (С- и Q-гетерохроматин, G⁺ и Q⁺ полосы, тело полового хроматина);

2) полосы хромосом, которые мы обнаруживаем при дифференциальной окраске, лучше всего проявляются у теплокровных позвоночных (птиц и млекопитающих), затем у амфибий и рептилий и хуже всего у насекомых и растений;

3) хромосомные ГР отличаются широкой внутривидовой и межвидовой изменчивостью;

4) гетерохроматин растений, пойкилотермных и гомеотермных животных, включая человека, имеет существенные различия по количественному и качественному содержанию как внутри, так и между видами;

5) в интерфазном ядре ГР аутосом 1, 9 и 19 и Y хромосомы человека, не содержащие рибосомных цистронов, находятся в теле ядрышка;

6) отряд Carnivora (плотоядных) — совершенно уникальная группа среди млекопитающих по признакам КХ. Выявление в них хромосомных ГР с помощью С-метода чрезвычайно затруднительно. А у некоторых представителей рода *Felis* (мелких кошачьих) существующие методы дифференциальной окраски хромосом не позволяют идентифицировать даже центромерный гетерохроматин; и наконец,

7) биохимия клеточного метаболизма у прокариот несравненно сложнее, чем у высших эукариот, но, тем не менее, они обходятся без хроматина.

Несмотря на то что эукариоты значительно уступают прокариотам по сложности биохимии клеточного метаболизма, по крайней мере некоторые высшие эукариоты достигли значительных успехов в способности поддерживать постоянство внутренней среды [56]. В частности, внутренние условия (колебания температуры, pH и осмотическое давление) у животных более стабильны, чем у растений. У амфибий и рептилий температура тела частично ниже температуры окружающей среды.

У некоторых рептилий, таких как игуана, температура тела уже поддерживается выше температуры окружающей среды. Птицы и млекопитающие регулируют температурный гомеостаз в очень узких пределах. Терморегуляция у птиц и млекопитающих в основном достигается за счет ускорения метаболизма, стимулируемого тиреоидными гормонами, что приводит к повышению теплопродукции. Появление внутренних сред в процессе эволюции [56] с высокой степенью устойчивости, выработало механизмы, позволяющие им противодействовать изменению температуры.

В таком случае можно ли быть полностью уверенным в том, что происхождение вышеуказанных приспособлений высших эукариот можно объяснить только способностью хроматина к упаковке генетического материала и регуляцией экспрессии генов? Наука пока не располагает данными о том, что способность некоторых животных поддерживать температурный гомеостаз в организме обусловлена появлением новых генов. Известно, что среди теплокровных лучше всего терморегуляция развита у человека, затем у приматов и у хищников. Однако принято считать, что эти организмы принципиально не различаются по механизмам физиологической терморегуляции. Более того, не только теплокровные, но даже высшие растения, животные и человек существенно не различаются по количеству структурных генов (см. выше). Поэтому мы склонны считать, что, например, гомеотермные организмы своей способностью поддерживать относительно постоянную температуру в организме обязаны эволюции гетерохроматинового компонента своего генома [6, 22, 23, 29].

Заключение

Авторы, конечно, далеки от представления о том, что предполагаемое участие гетерохроматина в терморегуляции клетки является его единственным следствием. Неудивительно, если окажется, что гетерохроматин оказывает не одно, а несколько важных неспецифических эффектов на функционирование клеток у высших эукариот (подробнее см. [6, 57, 58]). Но в любом случае, чтобы понять роль хроматина, нам крайне необходима направляющая биологическая идея.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Heitz E. 1928. Das Heterochromatin der Moose. J Jahrb Wissenschs Bot, 1928;69:762-818.
2. John B. 1988. The biology of heterochromatin. In: "Heterochromatin: Molecular and Structural Aspects". Verma R.S. (Ed). Cambridge University Press, Cambridge, New York, New Rochelle, Melburn, Sydney. 1988; 1-147 pp.
3. Dover G A, Flavell R B. 1982. Genome Evolution. London, Academic Press.
4. Prokofyeva-Belgovskaya AA. 1986. Heterochromatin Regions of Chromosomes (Russian). Moscow: Nauka.
5. Bhasin MK. 2005. Human population cytogenetics. A review. Int J Hum Genet, 5(2):83-152.
6. Ibraimov A.I. 2020 b. Chromosomal Q-heterochromatin in the Human Genome. Cambridge Scholars Publishing.

7. Morrison O, Thakur J. 2021. Molecular Complexes at Euchromatin, Heterochromatin and Centromeric Chromatin. *Int J Mol Sci*, 22: 6922.
8. Maeshima Kazuhiro, Shiori Iida, and Sachiko Tamura. 2021. Physical Nature of Chromatin in the Nucleus. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 1-20. doi: 10.1101/cshperspect.a040675
9. Li Jiaqi, Yao Zhang, Xi Chen, Lijuan Ma, Pulong Li, Haijie Yu. 2021. Protein phase separation and its role in chromatin organization and diseases. *Biomedicine Pharmacotherapy*, 138: 1-17.
10. Amiad-Pavlov D et al. 2020. Live imaging of chromatin distribution in muscle nuclei reveals novel principles of nuclear architecture and chromatin compartmentalization. Preprint, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.21.163360>
11. Rinn JL, Kertesz M, Wang JK, Squazzo SL, Xu X, Brugmann SA, Goodnough LH, Helms JA, Farnham PJ, Segal E, et al. 2007. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs. *Cell*, 129: 1311–1323.
12. Simon MD, Pinter SF, Fang R, Sarma K, Rutenberg-Schoenberg M, Bowman SK, Kesner BA, Maier VK, High-resolution Xist binding maps reveal two-step spreading during X-chromosome inactivation *Nature* 2013 Dec 19;504(7480):465-469. PMID: 24162848
13. Kingston RE, Lee JT. 2013. High-resolution Xist binding maps reveal two-step spreading during X-chromosome inactivation. *Nature*, 504: 465–469.
14. Larson AG, Elnatan D, Keenen MM, Trnka MJ, Johnston JB, Burlingame AL, Agard DA, Redding S, Narlikar GJ. 2017. Liquid droplet formation by HP1 α suggests a role for phase separation in heterochromatin. *Nature*, 547: 236–240.
15. Strom AR, Emelyanov AV, Mir M, Fyodorov DV, Darzacq X, Karpen GH. 2017. Phase separation drives heterochromatin domain formation. *Nature*, 547: 241–245.
16. Guillén-Boixet J, Kopach A, Holehouse AS, Wittmann S, Jahnel M, Schlüßler R, Kim K, Trussina IEA, Wang J, Mateju, D, et al. 2020. RNA-Induced Conformational Switching and Clustering of G3BP Drive Stress Granule Assembly by Condensation. *Cell*, 181: 346–361.
17. Croft JA et al. 1999. Differences in the localization and morphology of chromosomes in the human nucleus. *J Cell Biol*, 145:1119–31.
18. Zhang LF, Huynh KD, Lee JT. 2007. Perinucleolar targeting of the inactive X during S phase: Evidence for a role in the maintenance of silencing. *Cell*, 129: 693–706.
19. Ibraimov AI. 2019a. X-chromosome inactivation: dosage compensation of genes or heterochromatin? *Int J Biol Med*, 1: 75-87.
20. Wang J, et al. 2014. Chromosome boundary elements and regulation of heterochromatin spreading. *Cell Mol Life Sci*, 71: 4841–4852.
21. Janssen A, et al. 2018. Heterochromatin: guardian of the genome. *Ann Rev Cell Dev Biol*, 34: 265-288.
22. Plys AJ, Davis CP, Kim J, Rizki G, Keenen MM, Marr SK, Kingston RE. 2019. Phase separation of Polycomb-repressive complex 1 is governed by a charged disordered region of CBX2. *Genes Dev*, 33: 799–813.
23. Ibraimov AI. 2003. Condensed chromatin and cell thermoregulation. *Complexus*, 1: 164-170.
24. Ibraimov AI. 2004. The origin of condensed chromatin, cell thermoregulation and multicellularity. *Complexus*, 2: 23-34.
25. Ibraimov AI. 2015. Heterochromatin: The visible with many invisible effects. *Global Journal of Medical Research (C)*, Volume 15, Issue 3, Version 1.0, pp. 7-32.
26. Ibraimov AI. (2017) Cell Thermoregulation: Problems, Advances and Perspectives. *J Mol Biol Res*, 7(1): 58-79. doi:10.5539/jmbr.v7n1p58
27. Ibraimov AI. 2018. Chromocenters and Cell Thermoregulation. *J Biol Med Res*, 2(3) :19.
28. Ibraimov AI. 2019b. B-chromosomes and cell thermoregulation. *Int J Biol Med*, 1:99-106.
29. Ibraimov AI. 2019c. Cell thermoregulation and origin of homeothermic animals, *Current Research in Biochemistry and Molecular Biology*, 1(1): 10-13.
30. Ibraimov AI. 2020a. Cell thermoregulation: How is excess heat eliminated? *Current Research in Cytology and Histology*, 1(1): 14-21.
31. Arrighi FE, Hsu TC. 1971. Localization of heterochromatin in human chromosomes. *Cytogenetics*, 10:81-86
32. Yunis SS, Yasmineh WG. 1971. Heterochromatin, satellite DNA and cell function. *Science*, 174: 1200-1209.
33. Ellenberg J, Siggia ED, Mereira JE, et al. 1997. Nuclear membrane dynamics and reassembly in living cells: targeting of an inner nuclear membrane protein in interphase and mitosis. *J Cell Biol*, 138: 1193-1206.

34. Gerace L, Burke B. 1988. Functional organization of the nuclear envelope. *Annu Rev Cell Biol*, 4: 335-374.
35. Vosa CG. 1971. The quinacrine fluorescence patterns of the chromosomes of *Allium carinatum*. *Chromosoma*, 33: 382-385.
36. Bostock CJ, Sumner AT. 1978. The eukaryotic chromosomes. North-Holland Publ. Company. Amsterdam-New York-Oxford.
37. Schmid W. 1967. Heterochromatin in mammals. *Arch Julius Kl aus- Stiftung Vererb*, 42: 1-60.
38. Bernardi G, Bernardi G. 1986. Compositional constraints and genome evolution. *J Mol Evol*, 24:1-11.
39. Mazrimas JA, Hatch FT. 1972. A possible relationship between satellite DNA and evolution of kangaroo rat species (genus *Dipodomys*). *Nature New Biol*, 240: 102-105.
40. Micioš GLG. 1982. Sequencing and manipulating highly repeated DNA. In: *Genome Evolution*. G.A. Dover and R.B. Flavell (eds). London: Academic Press, pp. 41-68.
41. Pearson PL. 1973. The uniqueness of the human karyotype. In: *Chromosome identification techniques and application in biology and medicine*. Caspersson T. and Zech L. (eds). New York, London. Academic Press, p. 145.
42. Pearson PL. 1977. Pattern of bands, polymorphism and evolution of primates. In *Molecular structure of human chromosomes*. Yunis J.J. (Ed). Acad. Press. p. 267.
43. Seuanez H, Fletcher J, Evans HJ, Martin DE. 1976. A polymorphic structural rearrangement in the chromosomes of two populations of orangutan. *Cytogenet Cell Genet*, 17: 317-326.
44. Buckton KE, O'Riordan ML, Jacobs PA, et al. 1976. C- and Q-band polymorphisms in the chromosomes of three human populations. *Ann Hum Genet*, 40: 90-112.
45. Lubs HA, Patil SR, Kimberling WJ, et al. 1977. Racial differences in the frequency of Q- and C-chromosomal heteromorphism. *Nature*, 268: 631-632.
46. Al-Nassar KE, Palmer CG, Connealy PM, Pao-Lo Yu. 1981. The genetic structure of the Kuwaiti population. II. The distribution of Q-band chromosomal heteromorphisms. *Hum Genet*, 57: 423-427.
47. Ibraimov AI, Mirrakhimov MM, Nazarenko SA, Axenrod EI, Akbanova GA. 1982. Human chromosomal polymorphism. I. Chromosomal Q-polymorphism in Mongoloid populations of Central Asia. *Hum Genet*, 60:1-7.
48. Ibraimov AI, Mirrakhimov MM. 1982. Human chromosomal polymorphism. III. Chromosomal Q-polymorphism in Mongoloids of Northern Asia. *Hum Genet*, 62: 252-257.
49. Ibraimov AI, Mirrakhimov MM. 1982. Human chromosomal polymorphism. IV. Q-polymorphism in Russians living in Kirghizia. *Hum Genet*, 62: 258-260.
50. Ibraimov AI, Mirrakhimov MM. 1982. Human chromosomal polymorphism. V. Chromosomal Q-polymorphism in African populations. *Hum Genet*, 62: 261-265.
51. Ibraimov AI, Mirrakhimov MM. 1985. Q-band polymorphism in the autosomes and the Y chromosome in human populations. In: "Progress and Topics in Cytogenetics. The Y chromosome. Part A. Basic characteristics of Y chromosome". A. A. Sandberg (Ed). Alan R. Liss, Inc., New York. USA, pp. 213-287.
52. Ibraimov AI, Mirrakhimov MM, Axenrod EI, Kurmanova GU. 1986. Human chromosomal polymorphism. IX. Further data on the possible selective value of chromosomal Q-heterochromatin material. *Hum Genet*, 73: 151-156.
53. Ibraimov AI, Kurmanova GU, Ginsburg EK, Aksenovich TI, Axenrod EI. 1990. Chromosomal Q-heterochromatin regions in native highlanders of Pamir and Tien-Shan and in newcomers. *Cytobios*, 63:71-82.
54. Ibraimov AI, Axenrod EI, Kurmanova GU, Turapov OA. 1991. Chromosomal Q-heterochromatin regions in the indigenous population of the Northern part of West Siberia and in new migrants. *Cytobios*, 67: 95-100.
55. Ibraimov AI, Karagulova GO, Kim EY. 1997. Chromosomal Q-heterochromatin regions in indigenous populations of the Northern India. *Ind J Hum Genet*, 3: 77-81.
56. Stanyon R, Studer M, Dragone A, De Benedicts G, Brancati C. 1988. Population cytogenetics of Albanians in the province of Cosenza (Italy): frequency of Q and C band variants. *Int J Anthropol*, 3(1): 4-29.
57. Bernard C. 1872. *Physiologic Generale*. Librairie Hachette. Paris. France.
58. Ibraimov AI. 2021. A non-gene-centered view on the evolution of eukaryotes. *Current Research in Biochemistry and Molecular Biology*, 3(1): 1-21.
59. Ibraimov A.I. 2021. Why should non-coding DNA be considered as primary material in the evolution of eukaryotes? *Current Research in Cytology and Histology*, 2(1): 10-16.

Поступила 20.02.2025