

Федеральное агентство по образованию
Российской Федерации
ФГАОУ ВПО «Сибирский федеральный университет»
Институт фундаментальной биологии и биотехнологии

Реферат

История развития эпигенетики

Выполнил: Лукьяненко Кирилл Андреевич
Аспирант 1 года обучения
Кафедра биофизики
Специальность 03.01.02 — Биофизика

Проверил:
Белобров Петр Иванович

Красноярск, 2015

Содержание

Введение.....	3
Эпигенетика до открытия эпигенетики.....	6
Возникновение термина «эпигенетика».....	7
Открытие первых эпигенетических механизмов в 20 веке.....	9
Крушение концепции гена в 21 веке.....	11
Клеточное перепрограммирование.....	13
Развивающийся геном и поведенческая эпигенетика.....	15
Заключение.....	19
Список использованных источников.....	21

Введение

Одной из центральных проблем биологии развития является изучение механизмов, ответственных за то, как гены генотипа проявляются фенотипически во взрослом организме. Порою влияние неблагоприятных факторов в одни периоды развития организма могут никак не сказаться на нем в будущем, а в другие периоды могут вызвать серьезные отклонения от нормального развития.

В качестве иллюстрирующего примера влияния измененного генотипа на конечный фенотип рассмотрим мутацию в одном из генов у мышей, называемом «летальным серым», которая приводит к недостатку желтого пигмента в мехе и также неспособности костей поглощать вещества, что обычно происходит при росте. Последний эффект влечет за собой целый ряд последствий. Так, минералы тематически иммобилизованы в кости и не могут быть использованы для нового роста, так что зубы испытывают недостаток кальция и из-за этого не могут жевать твердую пищу. Также отсутствие костного поглощения приводит к давлению на некоторые нервы, особенно на те, что расположены в нижней челюсти. Это, вероятно, приводит к неврологической боли, животные отказываются принимать даже жидкую пищу, голод влияет на вилочковую железу и животное со временем умирает.

Но нас больше интересуют не мутации в исходном генотипе, а то как один и тот же генотип по-разному каждый раз может проявляться в фенотипе. В качестве примера рассмотрим процесс формирования крыла у мухи *Drosophila*. Если повлиять на этот процесс какими-то неблагоприятными факторами в строго

определенный момент, то можно увидеть определенные последствия, которые отразятся на целом организме. Крыло мухи по сути представляет собой мешок, две поверхности которого в определенный период времени под давлением жидкости в теле расходятся, а затем сходятся вновь сходятся вместе, когда жидкость уходит. Процесс стягивания двух поверхностей является очень важным. Небольшие нарушения в нем несут ответственность за большинство нарушений в развитии вен крыльев. А небольшие отклонения в положении крыльев и тела друг относительно друга, могут, затрудняя поток жидкости в теле мухи, могут привести к образованию дефектов этих органов.

У людей самым ярким примером в этом плане является одна из звезд мирового кинематографа 20 века Одри Хепберн. Сегодня ученые считают, что ее безупречная подтянутость и кажущаяся хрупкость являются результатом страшных бед, которые она перенесла в юности. В свое время в 16-летнем возрасте она смогла пережить Голландскую голодную зиму — страшный период Второй мировой войны с ноября 1944 по конец весны 1945, когда находившиеся под блокадой со стороны Германии Нидерланды переживали одну из самых суровых за всю войну зим. Именно последствия этого страшного голода на всю жизнь сказались как на здоровье, так и на внешности будущей звезды, потому что их влияние пришлось на период полого созревания.

Наука, которая изучает механизмы, ответственные за превращение генотипа в фенотип, называется эпигенетикой. Сегодня она воспринимается во всем мире как относительно молодая, но потенциально одна из самых революционных областей знания человечества. Не так далек тот день, когда мы сможем спокойно в домашних условиях управлять канцерогенезом благодаря новым лекарствам, редактировать геном наших детей еще в утробе матери,

выращивать себе новые органы из собственных клеток, не боясь их отторжения организмом, и совершать много других кажущихся сейчас фантастическими вещей. Конечно, это повлечет за собой серьезные дискуссии в области биоэтики и права человека на вмешательство в естественный ход эволюции в природе.

Однако здесь мы не будем касаться вопросов этики. Целью данной работы является изучение истории развития эпигенетики. Мы посмотрим, как эпигенетические идеи развивались, когда самого термина «эпигенетика» еще не придумали, проследим за открытием основных идей и эпигенетических механизмов, а также коснемся последних достижений в области современной эпигенетики и того, как они изменили традиционные научные догмы и парадигмы генетики.

Эпигенетика до открытия эпигенетики

История развития эпигенетики неразрывно связана с исследованиями в области эволюции и развития. Сегодня мы понимаем под эпигенетикой науку, которая занимается изучением наследуемых изменений в генной функции, которые нельзя объяснить изменениями в нуклеотидной последовательности ДНК. Однако до 1950-х годов под этим термином понимали все регуляторные процессы, которые, начиная с генетического материала, ведут к конечному продукту.

Споры об этих процессах начались с конца 19 века, когда были получены первые представления о связи работы генов с нашим развитием. Тогда ученые были разделены на два основных лагеря. Первые полагали, что каждая клетка содержит преформированные элементы, которые в ходе развития лишь увеличиваются в размерах, другие полагали, что этот процесс включает химические реакции между растворимыми компонентами, которые и реализуют сложный план развития. Относительную ясность в этот спор внес немецкий биолог, основатель цитогенетики, Вальтер Флемминг, открывший хромосому в 1879 году, и последовавшие за этим исследования, показавшие, что программа развития находится в хромосомах. Наибольший вклад в эту идею внес Томас Морган, который в 1911 году продемонстрировал генетическое сцепление нескольких генов *Drosophila* с X-хромосомой.

Но не смотря на открытие хромосомы и ее всестороннее изучение наука была не в состоянии ответить на ряд важных вопросов «эпигенеза»: какие молекулы внутри хромосом несут генетическую информацию, каким образом они направляют программу развития и

как эта информация передается при клеточном делении? Был не до конца ясен и вклад цитоплазмы в процессы развития. Ученые знали о присутствии нуклеиновых кислот и белков в хромосомах, но идея о том, что нуклеиновая кислота способна одна нести в себе всю генетическую информацию казалась тогда нереальной.

Но еще до открытия ДНК начали появляться работы, которые подготавливали почву для становления современного понятия эпигенетики. Одной из таких работ была работа Германа Миллера, который в 1930 году описал у *Drosophila* класс мутаций, которые он назвал «eversporting displacements», что означает высокую частоту фенотипического изменения, связанного с хромосомными транслокациями. Это проявлялось в том, что в некоторых случаях Меллер наблюдал мух, у которых были пятнистые глаза. Он сделал вывод, что «с этим как-то связаны, скорее, хромосомные участки, влияющие одновременно на различные признаки, чем отдельные гены или гипотетические “генные элементы”». То есть на функционирование тех или иных генов может влиять их локализация в геноме.

Возникновение термина «эпигенетика»

Под влиянием этих и других подобных работ английский биолог Конрад Хэл Уоддингтон в 1942 году впервые предложил термин «эпигенетика» для обозначения исследований «казуальных механизмов», посредством которых «гены генотипа осуществляют фенотипические эффекты». Позже в 1956 году он дал пояснение, почему выбрал именно этот термин: «Тот факт, что слово «эпигенетика» напоминает слово «эпигенез», на мой взгляд, один из

пунктов в его пользу... Мы все понимаем, что ко времени начала развития зигота содержит определенные «преформированные» символы (свойства), но они должны взаимодействовать друг с другом в процессе «эпигенеза», пока не будет достигнуто состояние взрослой особи. Изучение «преформированных» символов (свойств) сегодня принадлежит дисциплине известной как «генетика»; название «эпигенетика» предложено для изучения тех процессов, которые также вовлечены в развитие».

В 1957 году Уоддингтон в качестве поясняющей метафоры сформулировал концепцию «эпигенетического ландшафта», представленную на рисунке 1. Суть этого ландшафта состоит в том, что каждая клетка своим развитием проходит стадии от тотипотентной (высшая точка ландшафта), способной становиться любой клеткой, до узкоспециализированной дифференцированной клетки (один из локальных минимумов). Одна из современных проблем эпигенетики — это поиск эффективных путей обратного перепрограммирования клетки из узкоспециализированной до тотипотентной. Об этом речь пойдет в одном из следующих разделов.

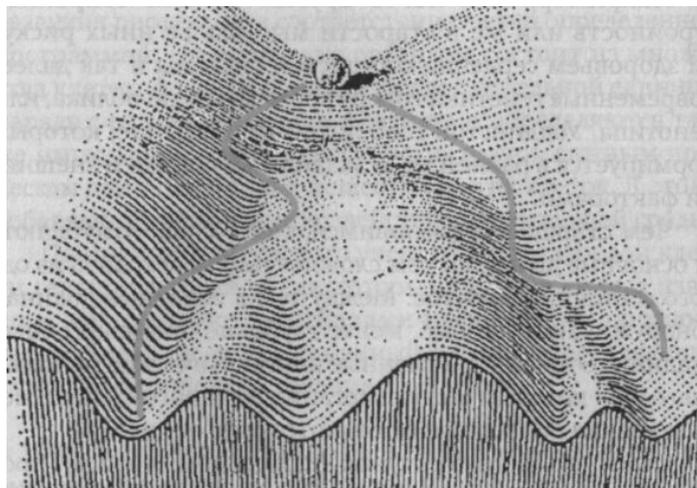


Рисунок 1. Эпигенетический ландшафт.

Таким образом, еще до открытия ДНК ученые понимали, что не только одни гены ответственны за формирование и развитие особи, но есть и некоторые другие факторы, влияющие на это. Только на тот момент никаких однозначных доказательств или примеров механизмов никто привести не мог.

Открытие первых эпигенетических механизмов в 20 веке

После открытия ДНК в 1953 году ученые стали лучше понимать механизмы генетического развития, в обществе возобладала основная догма молекулярной биологии: ДНК → РНК → белок. Ученые стали думать, что в основе всех процессов развития организма лежит именно ДНК и ничто другое.

Но в то же время интенсифицировалось появление новых работ, указывающих (или хотя бы намекающих) на то, что за регуляцию фенотипа ответственна не только чистая генетика. Так, еще в 1949 году американский биофизик немецкого происхождения Макс Дельбрюк предположил, что простая пара биохимических цепей реакций, каждая из которых производит в качестве промежуточного вещества ингибитор другого пути, могла бы реализовать систему, способную переключаться между двумя устойчивыми состояниями. Позже в 1957 году был найден первый реальный пример такой системы в Lac-опероне *Escherichia Coli*.

В последствии идея Дельбрюка получила свое развитие в теории положительных и обратных связей (известная также как гипотеза оперона), которая была описана Франсуа Жакобом и Жаком Моно в 1961 году, когда они изучали транскрипцию бактерий. Они описали, что на этом можно построить систему с различными устойчивыми

состояниями, которые можно переключать, то есть систему двухоперонного триггера.

Понимание сути эффекта перемещаемых элементов у *Drosophila*, впервые наблюдаемого Миллером было достигнуто благодаря работам американского цитогенетика Барбары МакКлинток с 1951 по 1956 гг, в которых она на примере кукурузы показала существование «контролирующих элементов», способных «подавлять» ген, то есть уменьшать или устранять его фенотипическое проявление, а не заставлять его мутировать. Она также отметила, что некоторые контролирующие элементы могут подавлять действие генов, расположенных на некотором расстоянии от них.

Лишь в 1969 году появилась первая по-настоящему эпигенетическая в современном понимании гипотеза о роли метилирования в экспрессии генов, предложенная русским биологом Борисом Федоровичем Ванюшиным. В 1975 году эта гипотеза была подтверждена, когда были открыты ферменты-рестриктазы, которые позволили разрезать либо метилированные, либо неметилированные участки ДНК.

До самого конца 20 века достоверно не знали других механизмов, хотя и предполагали их существование на основе исследований *Drosophila*, геном которой обладает крайне низким уровнем метилирования ДНК.

Так, еще в 1950 году Эдгар Стедман и Эллен Стедман предположили, что гистоны могут действовать как общие репрессоры экспрессии генов. За этим последовал долгий период, когда все предполагали, что гистоны являются супрессорными белками, которые пассивно подавляют экспрессию генов. С этой точки зрения активация гена означает просто «сдирание» с него гистонов. Однако в

1964 году Олфри высказал спекулятивное предположение, что с активацией генов могли бы коррелировать ацетилирование гистонов, и что «активный» хроматин не обязательно должен быть лишен гистонов. В последующие за этим годы были идентифицированы иные, чем ацетилирование, модификации (метилование и фосфорилирование), однако их функциональное значение оставалось неясным. И только в 1996 году Эллис смог доказать, что ацетилирование гистонов связано с контролем экспрессии генов. К середине 1990-х годов начали открывать новые механизмы так называемого гистонового кода, стало ясно что существует ковалентная модификация гистоновых хвостов. Сегодня к их числу относят: фосфорилирование, убиквитирование, сумоилирование, АДФ-рибозилирование, биотинилирование гистонов, изомеризация пролина и многие другие, которые еще предстоит описать.

А в 1998 году Крейг Мелло и Эндрю Файер описали эффект сайленсинга генов при введении двухцепочечной РНК в организм круглого червя *Caenorhabditis elegans*. Это явление получило название РНК-интерференция, и определяющую роль в этом явлении играют различные классы РНК, выступающие в роли маяков для других белков, модифицирующих ДНК.

Крушение концепции гена в 21 веке

Настоящий прорыв в открытии новых эпигенетических механизмов и расширении понимания функционирования уже описанных начался в начале 21-го века. Существенный вклад в это дело внесли методы тотального секвенирования геномов, позволившие проводить картирование белков.

Подробное картирование белков позволило в 2003 году запустить проект ENCODE (ENCyclopedia Of DNA Elements), задачей которого является поиск и составление исчерпывающего каталога всех функциональных элементов генома человека, контролирующих экспрессию генов. Так, если взять случайный фрагмент из такой базы данных, то можно увидеть, что метки образуют относительно небольшое дискретное количество типов хроматина. Можно выделить хромосомные домены, где есть определенная координированность таких процессов, как транскрипция или, к примеру, репликация. Все это позволило сформировать представление о том, что регуляция экспрессии генов может осуществляться на разных уровнях.

Самым неожиданным и интересным результатом работы проекта ENCODE сегодня является заключение команды ученых этого проекта о том, что «восприятие гена в качестве дискретного элемента в геноме пошатнулось». Учитывая, насколько общеупотребительным является слово «ген», возникает ощущение, что оно должно означать что-то конкретное, поскольку это техническое слово научного происхождения. Однако концепция гена продолжает эволюционировать и сегодня. В 2000 году Эвелин Фокс Келлер писала, что «целая масса открытий... привела концепцию гена на грань краха. Что такое ген сегодня? Когда мы слушаем, как сегодня употребляется термин практикующими биологами, мы видим, что ген стал означать множество вещей — это больше не единое целое». А не так давно медицинский генетик Александр Реймонд заключил, что «Мы до сих пор по сути не ответили на вопрос: что такое ген?».

Сегодня ген все еще остается фундаментально гипотетической концепцией, под которой чаще всего понимают некоторый сегмент или сегменты ДНК, содержащие последовательную информацию,

которая используется в качестве поддержки при строительстве белков или других продуктов, выполняющих биологическую функцию.

И это понимание стало возможным только благодаря развитию эпигенетики, позволившей нам увидеть, что ДНК — это не чертеж, по которому мы были созданы Богом, а скорее всего лишь фундамент здания или, если хотите, затвердевающая бетонная смесь, которую еще нужно правильно приготовить, очистив от ненужных примесей. В то время как опалубка, стены, коммуникации, и элементы мебели и декора, формирующие функциональные помещения в здании — это все эпигенетические механизмы, которые взаимосвязаны предельно сложным образом. И именно эти механизмы ответственны за формирование индивидуальности каждого организма, каждой клетки.

Клеточное перепрограммирование

Одним из следствий стремительного развития эпигенетических исследований в начале 21 века стало смещение фокуса исследователей с отдельных эпигенетических механизмов на новые области на стыке молекулярной биологии и генетики, результаты которых в основном опираются на открытые и наиболее хорошо изученные эпигенетические механизмы.

Такой областью исследований является клеточное перепрограммирование. Многие годы ученые мечтали, что у них появится возможность клонирования в идеальных условиях. Однако для этого необходимо уметь из любой взрослой дифференцированной клетки сделать изначальную тотипотентную клетку, которая сможет потом развиваться до нужной клетки. Освоение и развитие методов клеточного перепрограммирования является одним из главных

бриллиантов в короне современной эпигенетики.

Пионером этой области был английский ученый Джон Гердон. Свои исследования он начал в 1950-х, они длились около пятнадцати лет. Его интересовал вопрос, по-прежнему ли клетка ткани взрослой лягушки содержит в себе весь генетический материал, которым она обладала когда-то, или он утрачен, или же какая-то его часть была необратимо репрессирована в процессе специализации клетки? Для этого он извлекал ядро из клетки взрослой лягушки и помещал его в неоплодотворенную яйцеклетку, из которой было предварительно удалено ее собственное ядро. Особенностью яйцеклеток являлось также то, что они не имели контактов со сперматозоидами. Удивительно, но помещенные в неоплодотворенную яйцеклетку ядра взрослых клеток вновь становились ядрами эмбрионов. Правда таких клеток было очень мало. Своими экспериментами он показал принципиальную возможность таких изменений.

Следующей вехой в развитии этой области явилось клонирование овечки Долли, осуществленное в 1996 году Кит Кэмпбеллом и Иэном Вилмутом. Они использовали такой же метод, что и Гердон. Успешный результат у них удалось получить лишь после трех сотен неудачных попыток.

В последнее десятилетие появились работы с эмбриональными стволовыми клетками, проведенными японскими исследователями Шинья Яманака и Казутоши Такахаши в середине 2000-х. Их методика отличалась тем, что для перепрограммирования уже не требовалось наличие яйцеклетки. Исследователям удалось превратить мышинные эмбриональные фибробласты в плюрипотентные клетки путем введения в них с помощью векторов комбинации определенных генов, которые запустили процесс перепрограммирования клетки. Такие

клетки Яманака назвал «индуцированными плюрипотентными стволовыми клетками» — иПС (iPS) клетки.

Постоянное совершенствование методик получения, открытие новых видов иПС клеток и уточнение механизма их работы привело к созданию в 2015 году международного проекта под названием Стволформатика (Stemformatics). Ученые надеются с помощью этого проекта ответить на такие вопросы как: существуют ли другие виды плюрипотентных состояний, в чем их схожесть и различие, аналогичны ли процессы перепрограммирования клеток мыши процессам перепрограммирования человеческих клеток?

Также перед учеными стоит и ряд старых фундаментальных вопросов, возникших на заре развития методов перепрограммирования клеток: по каким причинам процесс клонирования животных настолько малоэффективен и почему полученные в результате клонирования животные отличаются значительно менее крепким здоровьем, чем их родственники, появившиеся на свет естественным путем? Каковы природные детерминанты перепрограммирования в яйцеклетках? Ответы на эти вопросы только предстоит найти.

Развивающийся геном и поведенческая эпигенетика

Помимо потрясающих прикладных вещей, описанных в предыдущем параграфе, современные достижения в области эпигенетики позволяют нам по-новому взглянуть на то, что происходит с нашим геномом во время нашей жизни и как окружающая среда и ранний жизненный опыт могут влиять на экспрессию генов в течение всей оставшейся жизни. Мы уже

упоминали некоторые примеры во введении. Дополним их рассмотрение следующих случаев.

Команда исследователей под предводительством Майкла Миней и Моше Сизифа из университета МакГилла в Монреале проводила опыты на мышах, в ходе которых они показали, что некоторые мамы-мыши вылизывают и ухаживают за своим потомством дольше, чем другие. Мышата, которых вылизывают дольше в итоге вырастают с более высоким уровнем стрессовой устойчивости. Тех, кого вылизывали меньше, гораздо легче попадают под влияние стрессовых факторов. Таким образом, ранний опыт мышат повлиял на их дальнейшее поведение в будущем. Более того, такое воспитание также повлияло на нейронный и гормональный ответ мышей на стресс.

Интересно также и то, что мыши женского пола, выращенные в условиях повышенно заботы, в последствии также сами становились такими матерями, проявляя больше заботы о своем потомстве, даже если их биологические матери были выращены в условиях недостаточной заботы.

Сложная система, влияющая на запечатление раннего опыта в последующем поведении мышей сегодня только начинает проясняться, однако своими исследованиями Миней показал, что возможно существует негеномная передача индивидуальных особенностей в материнском поведении от матери к ее женскому потомству. То есть исследование предполагает, что мы можем «наследовать» некоторые из характеристик наших родителей негенетическим образом. Учитывая традиционную позицию биологов, что только генетическая информация может передаваться от предков к потомкам, эти открытия представляются очень важными.

Это был пример поведенческой эпигенетики, которая влияет на

наше поведение и образ жизни. Рассмотрим теперь пример изменяющегося генома под действием окружающей среды. Во введении мы упоминали период во время Второй мировой войны под названием Голландская голодная зима. О том времени сохранилось очень много подробных медицинских данных, что позволило ученым объективно оценить влияние количества питания, получаемого беременными женщинами в разные периоды беременности, на здоровье их потомков. Выяснилось, что если мать хорошо питалась в период зачатия и недоедала лишь в последние несколько месяцев беременности, то ее ребенок чаще всего рождался с пониженной массой тела. С другой стороны, если мать получала недостаточное количество питания только в первый триместр, а потом питалась нормально, то в большинстве случаев дети рождались с нормальной массой тела. Однако удивительно здесь другое. Малыши, родившиеся с массой тела и ростом ниже нормы, так и оставались маленькими на протяжении всей своей жизни, при этом почти никогда не были склонны к полноте. Стоит отметить, что жили они в хороших условиях и недостатка в еде не испытывали, но так и не смогли преодолеть последствий недоедания в период младенчества. Американский исследователь Алан Джонс в последствии попытался смоделировать эти условия на мышах и пришел к выводу, что прием пищи женщиной во время беременности может повлиять на ее гормоны, что в свою очередь может оказать определенное длительное воздействие на мозг ее детей.

Сегодня ученые установили, что помимо диеты и раннего опыта на наш геном при помощи эпигенетических механизмов также могут влиять химические вещества из окружающей среды, употребляемые ежедневно лекарства, и физические упражнения.

Таким образом, современные исследования в области эпигенетики достоверно показали нам, что наши эпигенетические состояния являются динамическими, то есть могут изменяться в течение жизни, и не определяются только биологией. Традиционное представление о фундаментальной и неизменной роли ДНК в передаче генетической, фенотипической и поведенческой информации сегодня устарело. Большую, но пока не до конца выясненную роль в этом играют эпигенетические факторы, формируемые нашей окружающей средой и личным прижизненным опытом.

Заключение

Современная эпигенетика существенно изменила положения нынешней научной парадигмы. Так, произошел колоссальный слом в традиционном понимании роли так называемой «мусорной» части ДНК. С открытием и нарастающим с каждым годом пониманием роли малых РНК в эпигенетической регуляции стало понятно, что «мусорная» ДНК на самом деле таковой не является. Однако какой именно она является на самом деле еще только предстоит выяснить.

Одним из главных результатов развития эпигенетики стало изменение центральной догмы молекулярной биологии ДНК → РНК → белок и крах концепции гена. Сегодня мы совершенно точно знаем, что эта схема на самом деле более широкая и включает в себя эпигенетическую регуляцию ДНК, которая может отвечать за значительную часть фенотипа сложных организмов. Это хорошо видно на примере так называемой «эпигенетической асимметрии», когда при слиянии яйцеклетки и сперматозоида родительские геномы претерпевают значительное эпигенетическое перепрограммирование: отцовский геном полностью деметируется, материнский же деметируется лишь частично. И это происходит только на самой первой стадии образования нового плода. Эпигенетические механизмы играют главную регуляторную роль в формировании клеточной идентичности.

Сегодня мы все больше понимаем, что геном на самом деле не является некой статической конструкцией, передающейся без изменений из поколения в поколение. Наоборот он постоянно изменяется и модифицируется даже в процессе нашего индивидуального жизненного пути. Некоторые из этих изменений

достаются лишь нам, но некоторые благодаря эпигенетическим механизмам в последствии переходят к нашим потомкам. Сегодня активно формируется новая область эпигенетики, которая называется трансгенерационная эпигенетика, которая как раз фокусируется на том, как с помощью эпигенетических механизмов информация записывается в геном и передается следующим поколениям. Нам только предстоит изучить эти механизмы.

Все это ярко показывает нам то, что сегодня эпигенетика только начинает делать свои первые уверенные шаги по пути к становлению зрелой наукой.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1) Waddington CH. The epigenotype. Endeavor 1942; 1:18–20. Reprinted in Int J Epidemiol 2012; 41: 10-13.
- 2) Felsenfeld G. A brief history of epigenetics // Cold Spring Harbor perspectives in biology. – 2014. – Т. 6. – №. 1. – С. a018200.
- 3) Haig D. The (dual) origin of epigenetics // Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology. – Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2004. – Т. 69. – С. 67-70.
- 4) Carey N. The Epigenetics Revolution: How Modern Biology is Rewriting Our Understanding of Genetics, Disease, and Inheritance. – Columbia University Press, 2012.
- 5) Alexander Meissner, Jörn Walter. Epigenetic Mechanisms in Cellular Reprogramming. 2015. 244 p.
- 6) Janelle Weaver. A Reprogramming Roadmap // BioTechniques, 2015. URL: <http://www.biotechniques.com>
- 7) David S. Moore. The Developing Genome. An Introduction to Behavioral Epigenetics. OUP. 2015. 321 p.
- 8) Trygve Tollefsbol. Transgenerational Epigenetics. 2014. 406 p.
- 9) Л.И.Патрушев, Т.Ф.Коваленко. Функции некодирующих последовательностей генома млекопитающих // Успехи биологической химии, т. 54, 2014, с. 39-102.
- 10) Эллис С. Д., Дженювейн Т., Рейнберг Д. Эпигенетика //М.: Техносфера. – 2010. – Т. 496.
- 11) Эпигенетика. Новая парадигма? // Публичная лекция Т. Д. Колесниковой, ИМКБ СО РАН, 2014,