

В мае 1990 г. в Киеве состоялся II Всесоюзный симпозиум по генной терапии, организованный в рамках программы «Геном человека». За год, прошедший после проведения первого симпозиума, участники исследований смогли организовать реальную кооперацию работ, достигнуть понимания сложностей и путей осуществления конкретных вариантов генной терапии и значения для этого знаний деталей молекулярной генетики соответствующих патологий. Материалы симпозиума охватили все основные проблемы — анализ наследственных болезней человека как потенциальных объектов генной терапии, проблемы, стоящие на пути ее решения, и собственно эксперименты по переносу генов в соматические клетки модельных объектов. Большая часть представленных сообщений публикуется во 2-м и 3-м номерах настоящего журнала за этот год.

УДК 575.113:577

В. С. Баранов

ХРОМОСОМНЫЙ ИМПРИНТИНГ И НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

Обзор суммирует современные представления о хромосомном импринтинге (ХИ) как об универсальном механизме регуляции генной активности, обусловленном стойкими структурно-функциональными различиями родительских геномов, возникающими в процессе сперматогенеза и оогенеза. Подробно изложены примеры ХИ у человека на уровне целого генома (истинный пузырный занос), отдельных хромосом (изодисомия, анеуплоидия, неслучайная утрата родительских хромосом клетками эмбриональных опухолей), хромосомных сегментов (синдром Прадера — Вилли) и отдельных генов (хорея Гентингтона, синдром Мартина—Белла — ломкой X-хромосомы). Обсуждается значение ХИ в процессе трансгеноза и регуляции экспрессии чужеродных генов, а также в явлении функциональной гемизиготности генома человека. Рассмотрены некоторые молекулярные механизмы ХИ-метилирования, гетерохроматизация. Подчеркивается значение ХИ для медицинской генетики, для поиска новых путей коррекции генных дефектов и управления процессами наследственности.

Современная генетика знает много исключений, много загадочных феноменов, явно неукладывающихся в обычные, ставшие уже классическими, представления об организации и функции генома. К явлениям такого порядка относится феномен аллельного исключения, неслучайная сегрегация мейотических хромосом (segregation distortion), трансекция, транспозоны и др. Примером такого исключения является и феномен ХИ или хромосомной памяти. Впервые предложенный в 1960 г. для объяснения необычного поведения половых хромосом у мушки *Sciara*, термин был закреплен в 1971 г. и для феномена избирательной инактивации отцовской X-хромосомы у сумчатых млекопитающих [1]. Как показали дальнейшие наблюдения, ХИ имеет значительно более универсальный характер и вполне пригоден для понимания некоторых функциональных особенностей аутосом, их сегментов, индивидуальных генов и целых геномов [2, 3]. Что же такое ХИ? Согласно современным представлениям, под ХИ (imprint — отпечаток) следует понимать различные структурно-молекулярные изменения в

© В. С. БАРАНОВ, 1991

хромосомах, происходящие во время оогенеза и сперматогенеза и приводящие к стойким функциональным модификациям (различиям) экспрессии гомологичных генов. Характер этих модификаций определяется тем, как передаются соответствующие аллели — материнскими или отцовскими хромосомами. Считается, что именно ХИ лежит в основе таких феноменов онтогенеза, как неслучайная инактивация отцовской Х-хромосомы в клетках провизорных органов зародышей млекопитающих, функциональная неравнозначность родительских наборов хромосом на доимплантационных стадиях эмбриогенеза, комплементарность гомологичных хромосом [2, 3]. Эти наблюдения послужили экспериментальной основой гипотезы о взаимодействии (взаимной активации) гомологичных хромосом при развитии млекопитающих, подробно с которой можно ознакомиться в серии ранее опубликованных обзоров [1—3].

В последние годы накопилось достаточно данных, убедительно свидетельствующих о ХИ и в онтогенезе человека, в частности, в проявлении ряда наследственных заболеваний и патологических состояний. Обобщению этих данных, оценке их значения для понимания генеза наследственно обусловленной патологии и возможных путей их коррекции и посвящена данная работа.

Эффекты ХИ у человека, так же как и ранее у лабораторных млекопитающих, будут рассмотрены на уровне целого генома, отдельных хромосом и индивидуальных генов.

Геномный импринтинг. Примером импринтинга целого генома у человека является истинный пузырный занос — переживающая и быстро малигнизирующаяся ткань хориона abortивного плодного пузыря. Цитогенетическими и молекулярно-биохимическими методами доказано, что ткань пузырного заноса является продуктом андрогенеза, т. е. возникает при оплодотворении яйцеклетки, лишенной хромосом матери, двумя разными спермиями либо одним сперматозоидом, наследственный материал которого удваивается [4, 5]. Несмотря на наличие полноценного диплоидного набора, ранний эмбриогенез таких андрогенетических зигот протекает аномально, ткани собственно эмбриона, по-видимому, вообще не формируются, однако бурно разрастается трофобласт. Следовательно, у человека, как и у мышей [6], геном отца обеспечивает развитие провизорных органов, но, будучи генетически импринтированными, не в состоянии поддерживать даже начальные этапы морфогенеза. О ведущей роли отцовского генома в клетках трофобласта свидетельствует и неслучайная утрата материнских хромосом в эмбриональных опухолях преимущественно хориального происхождения [7]. Любопытно, что при нормальной беременности в клетках хорионбиоптатов также нередко встречается хромосомный мозаицизм [8]. Каков истинный генез этого мозаицизма, ограниченного клетками хориона (псевдомозаицизма), теряются ли при этом именно материнские аутосомы, остается неизвестным. Обращает, однако, на себя внимание выраженный гетероморфизм (различия по длине) гомологичных хромосом хориона, что также указывает на функциональные различия родительских геномов.

Импринтинг индивидуальных хромосом. Ярким примером импринтированности на данном уровне является неслучайная инактивация отцовской Х-хромосомы в клетках провизорных органов плода. В исследованиях с использованием биохимических маркеров убедительно показано, что у человека, так же как и у мышей [6], в клетках хориона избирательно инактивируется именно отцовская хромосома Х. Таким образом, парадокс раннего онтогенеза заключается в том, что, хотя преимущественно отцовский геном обеспечивает развитие провизорных органов зародыша, отцовская Х-хромосома при этом инактивирована. По мнению М. Лайон, внесшей решающий вклад в проблему ХИ и инактивацию Х-хромосомы, остается неясным, сопровождается ли ХИ увеличением способности к активации генов Х-хромосомы или, наоборот, ее снижением [9], т. е. какая из родительских Х-хромо-

сом (отцовская или материнская в действительности импринтирована?)

Функциональные различия родительских X-хромосом проявляются и в условиях анеуплоидии. Так, показано, что зародыши человека с кариотипом X0 (моносомия X-хромосомы) в случае утраченной отцовской X-хромосомы развиваются лучше и значительно чаще достигают новорожденности, чем зародыши, лишённые X-хромосомы матери, подавляющее большинство которых (до 95 %) спонтанно абортруется уже на ранних сроках беременности [10]. Крайне любопытно было бы сравнить в этой связи развитие зародышей и особей с дисбалансом других хромосом и, прежде всего, с трисомией 21 (болезнь Дауна). Зависит ли их выживаемость и тяжесть наследственной патологии от генеза анеуплоидии? К сожалению, убедительная информация на эту тему отсутствует. Тем не менее определенные доказательства импринтированности аутосом человека все-таки имеются. Так, в двух случаях у больных муковисцидозом с явными признаками общей задержки развития, не связанными с основным заболеванием, с помощью ДНК-зондового анализа доказана изодисомия, т. е. наличие двух копий хромосомы 7 от матери при отсутствии отцовского гомолога этой хромосомы [11, 12]. В обоих случаях методом молекулярной дактилоскопии подтверждено истинное отцовство. Следовательно, у человека особи, получившие обе гомологичные хромосомы от одного родителя, при сохранении нормального диплоидного набора могут быть жизнеспособными, хотя и задержаны в развитии. Сходные результаты морфогенетических эффектов изодисомии ранее были показаны на мышах [1, 6]. Эти наблюдения не только доказывают возможность принципиально нового механизма возникновения генных болезней, но и свидетельствуют о функциональной комплементарности родительских хромосом, т. е. подтверждают эффект хромосомного импринтинга у человека.

Импринтинг локусов и индивидуальных генов. Наиболее удивительные примеры импринтинга на генном уровне получены для трех достаточно давно известных и хорошо клинически изученных наследственных заболеваний: синдром Прадера — Вилли, хорей Гентингтона, синдром Мартина — Белла. Ввиду большой значимости этих наблюдений рассмотрим каждый из них подробно.

Синдром Прадера—Вилли (ПВ), описанный впервые еще в 1887 г. [13], представляет собой самую распространенную форму генетически обусловленного ожирения в сочетании с умственной отсталостью. 60 % всех случаев синдрома ПВ идентифицируются на хромосомных препаратах как видимая делеция околоцентромерной области хромосомы 15 (Дл 15q11—q13). Установлено также, что эта видимая мутация произошла в отцовском гомологе хромосомы 15 [14]. Однако в 40 % случаев, где делеция не идентифицируется, мутация, приводящая к этому же синдрому, передается не по отцовской, а по материнской линии, т. е. произошла в материнском гомологе. Молекулярный анализ больных с синдромом ПВ и микроскопически нормальной X-хромосомой выявил дисомию области 15q11—q13, причем оба гомологичных локуса имели материнское происхождение, тогда как аналогичный отцовский сегмент отсутствовал [14]. Поскольку в данной работе использованы ДНК-зонды, соответствующие области делеции, остается неясным, имела ли место частичная дисомия только данного локуса либо дисомия всей хромосомы 15. Тем не менее, учитывая необычно высокую частоту данной аберрации, высказано предположение о том, что все случаи синдрома ПВ, в которых не регистрируется делеция околоцентромерной области хромосомы 15, в действительности обусловлены дисомией этого района, гены которого в силу эффекта импринтинга не функционируют нормально. Последнее фенотипически проявляется в комплексе морфологических и физиологических нарушений [14]. Считается, что высокая мутабельность данной области хромосомы 15, в том числе приводящая к дисомиам, свя-

зана с наличием в ней многочисленных инвертированных повторов [15].

Таким образом, наличие двух гомологичных локусов хромосомы 15 материнского происхождения при отсутствии отцовского гомолога не обеспечивает нормального развития и ведет к тяжелому наследственному заболеванию.

Хорея Гентингтона (ХГ) — тяжелое доминантное наследственное заболевание, характеризующееся прогрессирующим поражением ЦНС (хорея — дрожание), нарушением психики, нарастающим слабоумием [13]. Молекулярно-генетическими методами ген ХГ локализован в теломерной части хромосомы 4. Важной клинической особенностью заболевания является ее позднее начало (в среднем 30—40 лет), причем, что особенно существенно, оно начинается всегда раньше и протекает тяжелее, если мутация наследуется от отца [13]. Такое необычное наследование предполагало реализацию мутации через функцию митохондрий яйцеклетки, однако такая вероятность была отвергнута [16]. В 1985 г. было высказано предположение о связи мутации ХГ с эффектом импринтинга [16]. Согласно этой гипотезе, ген ХГ в оогенезе и сперматогенезе подвергается специфической модификации, при этом отцовский аллель становится гипометилированным, а материнский — гиперметилированным. В итоге отцовская мутация ХГ значительно раньше экспрессируется в клетках ЦНС, чем материнская. Действительно, в молекулярных исследованиях локуса Д4СД5, очень близко расположенного к гену ХГ, недавно обнаружена необычная полиморфная система аллелей, характер которой зависит от метилирования цитозиновых остатков ДНК данного локуса [18]. Другое косвенное подтверждение гипотезы Эриксона [17] получено на трансгенных животных. Так, в шести из семи изученных вариантов трансгеноза чужеродная ДНК оставалась гипометилированной и функционально активной при ее передаче потомству трансгенными самцами, но подвергалась метилированию и не экспрессировалась в потомстве трансгенных самок [17]. В настоящее время методами «прогулки по хромосоме», «хромосомных прыжков», пульсирующего гель-электрофореза и др. ведутся интенсивные поиски самого гена ХГ, которые пока не увенчались успехом [18]. Между тем только непосредственный молекулярный анализ самой мутации ХГ и факторов, регулирующих ее экспрессию, позволит понять природу эффекта импринтинга при данном заболевании.

Синдром Мартина—Белла (МБ) (синдром ломкой (фрагильной) X-хромосомы) — сцепленное с полом доминантное наследственное заболевание с неполной пенетрантностью [13]. Основным клиническим проявлением заболевания является умственная отсталость, сочетающаяся с плохой краткосрочной памятью, повышенной речевой и двигательной возбудимостью, а также морфологическими нарушениями (макроорхидизм, прогнатия, необычная форма черепа и ушей). Цитологически мутация проявляется в наличии разрыва в терминальной области длинного плеча X-хромосомы — Xq27.3, где предположительно локализуется ген, ответственный за данное заболевание. Совершенно необычно выглядит передача этой мутации в генетическом плане. Известно, что примерно 20 % мужчин с ломкой X-хромосомой в кариотипе не имеют симптомов заболевания МБ и, будучи вполне плодовитыми, передают мутацию своим дочерям, которые также фенотипически нормальны. Однако в следующем поколении, т. е. уже у внуков мужчин-трансмисмитеров, около 40 % мальчиков и 16 % девочек имеют признаки умственной отсталости и другие симптомы МБ. Более того, экспрессия мутации явно усиливается по тяжести и по частоте при ее дальнейшей передаче [13]. Эти наблюдения позволили предположить наличие двухэтапного мутирования, т. е. в мейозе у мужчин-трансмисмитеров возникает премутация, которая в дальнейшем закрепляется как мутация [19]. Последующее развитие это предположение получило в гипотезе ХИ американского исследователя Лээрда [20]. Согласно ей, закреп-

ление мутации ломкой X-хромосомы происходит именно в женском мейозе и связано с нарушением процесса реактивации области Xq27.3 в оогенезе. Известно, что во время интерфазы, предшествующей вступлению в мейоз, обе X-хромосомы ооцитов становятся генетически активными [9]. В случае мутации Фра-Х область Xq27.3 не активируется и соответственно ее гены, в том числе ген, ответственный за синдром МБ, остаются импринтированными (не экспрессируются), что и приводит к заболеванию в потомстве. Интересно, что молекулярный анализ этой области X-хромосомы доказывает ее обогащенность цитозинными основаниями, которые легко метилируются и представляют собой «горячие точки» мутаций в связи со спонтанным дезаминированием 5-метилцитозина в тимидин [21]. Активный поиск структурного гена синдрома МБ уже привел к открытию ряда ДНК-зондов, тесно сцепленных с этой мутацией [21, 22]. Для некоторых из них (U6.2; RN-1; IA1), особенно тесно сцепленных с мутацией МБ, число рекомбинаций с мутантным геном не превышает 5 сантиморган и они оказались особенно полезными как для диагностики гетерозиготного носительства, так и для пренатальной диагностики этого заболевания.

Таким образом, как показывает проведенный анализ, наиболее логичным объяснением особенностей экспрессии ряда мутаций, обуславливающих такие тяжелые наследственные заболевания, как синдромы ИВ, МБ и болезнь Гентингтона, является хромосомный (генный) импринтинг в процессе сперматогенеза или оогенеза.

В заключение уместно рассмотреть и некоторые другие примеры импринтированности генов человека, непосредственно не связанные с определенными наследственными болезнями. В частности, к ним относится описанный сравнительно недавно феномен функциональной гемизиготности человеческого генома [23], согласно которому у многих аутомсомных генов функционально активным является только один аллель. Прямые эксперименты, подтверждающие этот феномен, были проведены на ферментах эритроцитов, однако, как показали дальнейшие работы, они справедливы и для других клеток организма человека. Анализ ферментного паттерна доказывает экспрессию только одного гена, тогда как другой аллель «молчит» либо вследствие мутации, либо функциональной неспособности к экспрессии, по-видимому, импринтированности [23].

Феномен хромосомного импринтинга имеет непосредственное отношение и к результату экспериментов по трансгенезу, т. е. по введению в организм чужеродных генов. Выше уже упоминалось, что экспрессия чужеродного генетического материала зависит от пола трансгенной особи. Причем в основе «выключения» трансгенной ДНК, по данным молекулярного анализа, лежит процесс метилирования [17].

Наконец, уместно отметить возможную роль ХИ и в процессах старения. Известно, в частности, что у особей женского пола с возрастом часть генов ранне неактивной, «выключенной» X-хромосомы, подвергается реактивации. Прямые доказательства этого получены на мышах с X-хромосомной транслокацией [24]. Предполагается, что с возрастом происходит реактивация и других ранее импринтированных локусов, в том числе и на аутосомах. Это приводит к нарушению нормального баланса генных продуктов в клетке и таким образом ускоряет процесс старения [9].

Рассмотренные примеры позволяют предположить, что хромосомный импринтинг в действительности имеет важное значение в клиническом проявлении многих наследственных болезней и представляет собой достаточно универсальный механизм регуляции генной активности в онтогенезе.

Что же собой представляет ХИ? Какова его молекулярная природа? Можно ли управлять этим процессом? Дать четкие ответы на эти и многие другие вопросы, связанные с ХИ, пока не представляется возможным. Считается, что важная роль в ХИ принадлежит мети-

лированию цитозинового основания ДНК [1, 3]. Последние успехи в изучении молекулярных механизмов регуляции генной активности позволяют считать, что реальный механизм ХИ значительно сложнее, многообразнее и включает в себя события не только на уровне ДНК, но и более высокие структурные уровни хромосомной организации. Особое внимание в этой связи привлекает недавно обнаруженный у дрозофилы внутриядерный регуляторный белок типа zinc-finger protein-HP-1a, ответственный за превращение активного хроматина в неактивный и поддерживающий неактивное, «гетерохроматизированное» состояние в ряду последовательных клеточных делений [25]. Включение таких генов «молчания» (silencer) приводит к синтезу соответствующего белка-регулятора, который вызывает структурные изменения хроматина (гетерохроматизацию), делающие его гены недоступными для транскрипции. Процесс гетерохроматизации закрепляется в последующем метилировании цитозинового основания и появлением специфических белков гетерохроматина [25]. В какой мере данный механизм регуляции генной активности может быть применен к процессу ХИ, остается неизвестным и требует специального изучения.

Итак, дальнейшее изучение проблемы ХИ имеет существенное значение для понимания тонких механизмов регуляции генной активности в онтогенезе и, возможно, откроет новые перспективные пути коррекции наследственных дефектов путем активации существующих в геноме «молчащих» генов либо направленного «выключения» патологических аллелей, повысит эффективность управления экспрессией чужеродных генов, а также позволит приблизиться к решению важнейших теоретических и практических задач медицинской генетики.

Резюме

Огляд підсумовує сучасні уяви про хромосомний імпринтинг (ХІ) як про універсальний механізм регуляції активності генів, що обумовлений стійкими структурно-функціональними розбіжностями батьківських геномів, які виникають в процесі сперматогенезу та оогенезу. Детально викладені приклади ХІ у людини на рівні цілого геному (справжнє пухирцеве переродження), окремих хромосом (ізодисомія, анеуплоїдія, невідповідна втрата батьківських хромосом клітинами ембріональних пухлин), хромосомних сегментів (синдром Прадера—Віллі) та окремих генів (хорея Гентінгтона, синдром Мартіна—Белла). Обговорюється значення ХІ в процесі трансгенезу та регуляції експресії чужих генів, а також у явищі функціональної гемізиготності геному людини. Розглянуті деякі молекулярні механізми ХІ-метиловання, гетерохроматизація. Підкреслено значення ХІ для медичної генетики, для пошуку нових шляхів корекції дефектів генів та керування процесами спадковості.

Summary

Current conception of chromosome imprinting as universal mechanism of gene regulation in mammalian ontogenesis is reviewed. The examples of chromosome imprinting at the level of the whole genome (true moles, individual chromosomes (non-random X-chromosome inactivation, isodisomy of autosomes, embryogenesis of aneuploides, non-random loss of maternal chromosomes in embryonic tumors), chromosomal segments and individual genes (Prader—Willi syndrome, Huntington's chorea, Martin—Bell syndrome) are presented. The participation of chromosome imprinting in transgenic animals in functional hemizygosity of human genome and aging is briefly outlined. Possible molecular mechanisms of chromosome imprinting (methylation, heterochromatization) are discussed. Application of chromosome imprinting for addressed regulation of parental gene expression and correction of genetic disorders is suggested.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Баранов В. С. Хромосомный контроль раннего эмбрионального развития млекопитающих // Онтогенез.— 1983.— 14, № 6.— С. 573—588.

2. Баранов В. С. Хромосомный импринтинг и межхромосомные взаимодействия в раннем развитии млекопитающих // Успехи соврем. биологии.— 1988.— 105, № 3.— С. 393—405.
3. Баранов В. С. Цитогенетический анализ функции генома на ранних стадиях эмбрионального развития млекопитающих // Успехи соврем. генетики.— М.: Наука, 1988.— С. 143—183.
4. Kajii T., Ohama K. Androgenetic origin of hydatidiform mole // Nature.— 1977.— 268.— P. 633—634.
5. Hydatidiform mole: parental chromosome aberrations in partial and complete moles / L. O. Vejerslev, R. A. Fisher, U. Surati, N. Wake // J. Med. Genet.— 1987.— 24.— P. 613—615.
6. Dyban A. R., Baranov V. S. Cytogenetics of mammalian embryonic development.— Oxford: Clarendon press, 1987.— 362 p.
7. Reik W., Surani M. A. Genomic imprinting and embryonal tumors // Nature.— 1989.— 338, N 6211.— P. 112—113.
8. Chromosom mozaicism and maternal cell contamination in chorionic villi / S. W. Cheung, J. P. Crane, H. A. Beaver, A. C. Burgess // Prenat. Diagn.— 1987.— N 8.— P. 535—542.
9. Lyon M. F. The William Allan Memorial Award Address: X-chromosome inactivation and the location and expression of X-linked genes // Amer. J. Hum. Genet.— 1988.— 42, N 1.— P. 8—16.
10. Hassold T., Benham F., Leppert M. Cytogenetic and molecular analysis of sex chromosome monosomy // Ibid.— P. 534—541.
11. Uniparental disomy as a mechanism for human genetic disease / J. E. Spence, R. G. Perciaccante, G. M. Greig et al. // Ibid.— 1988.— 42.— P. 217—226.
12. Isodisomy of chromosome 7 in a patient with cystic fibrosis: could uniparental disomy be common in human? / R. Voss, E. Ben-Simon, A. Avital et al. // Ibid.— 1989.— 45.— P. 373—380.
13. McKusick V. A. The morbid anatomy of the human genome.— Baltimore: Howard Hugh's Med. Inst., 1989.— 220 p.
14. Genetic imprinting suggested by maternal heterodysomy in nondeletion Prader-Willi syndrome / R. D. Nicholls, J. H. M. Knoll, M. G. Breiler et al. // Nature.— 1989.— 342.— P. 281—285.
15. Wenger Sh. L., Rauch S. D., Hanchett J. M. Sister-chromatid exchange analysis of the 15q11 region in Prader-Willi syndrome patients // Hum. Genet.— 1989.— 83.— P. 111—114.
16. Erickson R. P. Chromosomal imprinting and the parent transmission specific variations in expressivity of Huntington disease // Amer. J. Hum. Genet.— 1985.— 37.— P. 827—829.
17. Reik W. Genomic imprinting: a possible mechanism for the parental origin effect in Huntington's chorea // J. Med. Genet.— 1988.— 25.— P. 805—808.
18. Roberts L. Huntington's gene. So near, yet so far // Science.— 1990.— 247.— P. 624—627.
19. Rembrey M. E., Winter R. M., Davies K. E. P. A premutation that generates a defect at crossover explains the inheritance of fragile (X) mental retardation // Amer. J. Med. Genet.— 1985.— 21.— P. 709—712.
20. Laird C. Fragile sites in human chromosomes as region of late replicating DNA // Trends Genet.— 1987.— 3.— P. 274.
21. Fragile X expression in thymidine-prototrophic and auxotrophic human-mouse somatic hybrids under low and high thymidilate stress conditions / T. Hori, E. Takahashi, H. Tsuji et al. // Cytogenet. and Cell. Genet.— 1988.— 47, N 1.— P. 177—180.
22. Bridge P. J., Lillicrap P. D. Molecular diagnosis of the fragile X (Fra X) syndrome // Amer. J. Med. Genet.— 1989.— 33, N 1.— P. 92—99.
23. Monrenweiser H. W. Functional hemizygosity in the human genome: direct estimate from twelve erythrocyte enzyme loci // Hum. Genet.— 1987.— 77.— P. 241—245.
24. Cattanach B. M. Position effect variegation in the mouse // Genet. Res.— 1974.— 23.— P. 291—306.
25. Dependence of position-effect variegation in Drosophila on dose of a gene encoding an unusual zinc-finger protein / G. Reuter, M. Giarre, J. Farah et al. // Nature.— 1990.— 344.— P. 219—223.

Ин-т акушерства и гинекологии АМН СССР, Ленинград

Получено 05.07.90