ХРОМОСОМНЫЙ ГЕТЕРОХРОМАТИН И ТЕРМОРЕГУЛЯЦИЯ КЛЕТКИ: НОВЫЕ АСПЕКТЫ ДОЗОВОЙ КОМПЕНСАЦИИ

Сидиков Акмаль Абдикаххарович - д.м.н., профессор
Ферганский медицинский институт общественного здоровья (Фергана, Узбекистан)
Алымкулов Арген Тургунович - специалист научно-аналитического отдела
Международная высшая школа медицины (Бишкек, Кыргызстан)
Ахунбаев Стальбек Медерович - к.м.н., доцент
Международная высшая школа медицины (Бишкек, Кыргызстан)

Аннотация. *О том, что существует явление дозовой компенсации эухроматиновой части генома у эукариот, известно уже почти семьдесят лет. Это явление в настоящее время изучается под названием эпигенетический контроль экспрессии генов. Доказательства существования дозовой компенсации на генном уровне получены из генов, локализованных на половых хромосомах, наиболее известным примером которых является инактивация Х-хромосомы у млекопитающих. Что касается генов, локализованных на аутосомах, то убедительных данных на этот счет нет.*

Вопрос о том, существует ли дозовая компенсация гетерохроматиновой части генома у эукариот, остается открытым. У нас есть данные, указывающие на существование дозовой компенсации для гетерохроматиновой части генома человека на примере хромосомных Q-гетерохроматиновых районов (Q-ГР). Оказалось, что это явление проявляется как в половых хромосомах, так и в аутосомах, независимо от пола, возраста, расово-этнического происхождения и климатогеографических особенностей места постоянного проживания человека. Причем этот процесс связан с важной частью жизнедеятельности человека (поддержание температурного гомеостаза) и имеет фенотипическое проявление, которое поддается объективному изучению. Обсуждаемый вопрос состоит в том, следует ли рассматривать феномен дозовой компенсации хромосомного гетерохроматина как пример эпигенетики, или это другой феномен, так как он не влияет на гены?

Ключевые слова: *Дозовая компенсация гетерохроматина; дозовая компенсация генов; участки хромосомного Q-гетерохроматина; Эпигенетика; инактивация Х-хромосомы; Клеточная терморегуляция.*

CHROMOSOMAL HETEROCHROMATIN AND CELL THERMOREGULATION: NEW ASPECTS OF DOSAGE COMPENSATION

Sidikov Akmal Abdikahkharovich - D.M.Sc., professor
Fergana Medical Institute of Public Health (Fergana, Uzbekistan)
Alymkulov Argen Turgunovich - specialist of research and analytical department
International Higher School of Medicine (Bishkek, Kyrgyzstan)
Akhunbaev Stalbek Mederovich - Ph.D., associate professor
International Higher School of Medicine (Bishkek, Kyrgyzstan)

Abstract*: The phenomenon of dosage compensation of the euchromatic part of the genome in eukaryotes has been known for almost seventy years. This phenomenon is currently studied under the name epigenetic control of gene expression. Evidence for the existence of dosage compensation at the gene level comes from genes located on sex chromosomes, the best-known example being X-chromosome inactivation in mammals. As for genes located on autosomes, there is no convincing evidence.*

The question of whether dosage compensation of the heterochromatic part of the genome exists in eukaryotes remains open. We have data indicating the existence of dosage compensation for the heterochromatic part of the human genome using the example of chromosomal Q-heterochromatic regions (Q-HR). It turned out that this phenomenon manifests itself both in sex chromosomes and in autosomes, regardless of gender, age, racial and ethnic origin and climatic and geographical features of the place of permanent residence of a person. Moreover, this process is associated with an important part of human life (maintaining temperature homeostasis) and has a phenotypic manifestation that can be objectively studied. The question under discussion is whether the phenomenon of dosage compensation of chromosomal heterochromatin should be considered an example of epigenetics, or is it a different phenomenon since it does not affect genes?

Keywords: *Heterochromatin dosage compensation; gene dosage compensation; chromosomal Q-heterochromatin regions; Epigenetics; X-chromosome inactivation; Cellular thermoregulation.*

Введение.

Дозовая компенсация генов представляет собойэпигенетические механизмы, позволяющие уравнять уровень экспрессии сцепленных с полом генов у самцов и самок тех видов, в которых определение пола происходит с помощью половых хромосом. Эпигенетика изучает процессы, лежащие в основе наследования признаков, которые нельзя отнести к изменениям в последовательности ДНК. У млекопитающих это осуществляется с помощью инактивации одной Х-хромосомы в клетках самок, таким образом,

что в каждой соматической клетке особи любого пола на диплоидный набор хромосом приходится только одна активная Х-хромосома.

Известно, что в ядрах соматических клеток самок млекопитающих одна из Х-хромосом является эухроматиновой и транскрипционно активной, а другая неактивна и образует цитологически плотную гетерохроматиновую структуру (тельца Барра). Считается, что инактивация Х-хромосомы (XCI) обеспечивает дозовую компенсацию у сумчатых и плацентарных млекопитающих как способ выравнивания экспрессии Х-сцепленных генов у особей с кариотипом XX и XY. Механизмы XCI являются предметом интенсивных исследований, и в этом направлении достигнут значительный прогресс (см. обзор в.1).

Однако мы полагаем, что биологический смысл XCI заключается в компенсации дозировки гетерохроматина в геноме самок, у которых общее количество конститутивного гетерохроматина обычно меньше, чем у самцов. В пользу этого предположения говорят следующие факты:

• Половые хромосомы млекопитающих являются носителями крупных хромосомных гетерохроматиновых районов (ГР).

• Известно, что общее количество гетерохроматина в геноме мужчин значительно больше, чем у женщин, за счет большого блока конститутивного гетерохроматина на Y-хромосоме.

• Выделяются две группы наблюдений, свидетельствующих о наличии компенсации суммарной дозировки количества конститутивного гетерохроматина в геноме человека. К первой группе относятся данные о распределении количества хромосомных Q-гетерохроматиновых участков (Q-ГР). 2. Вторая группа данных относится к взаимосвязи между размером Y-хромосомы и количеством аутосомных Q-ГР. 3Эти данные получены по человеческим популяциям, представляющим все три расовые группы, постоянно проживающим в разных климатогеографических условиях Евразии и Африки. К сожалению, такие исследования невозможно провести на участках хромосомного С-гетерохроматина (С-ГР) в связи с тем, что после С-окрашивания большая часть хромосом в кариотипе человека не идентифицируется.

Первая группа данных показывает, что на популяционном уровне общее количество хромосомных Q-ГР на аутосомах женщин достоверно выше, чем Q-ГР на аутосомах мужчин. В сравнительных популяционных исследованиях используют следующие количественные характеристики хромосомных Q-ГР: a) распределение числа Q-ГР в популяции, т.е. распределение лиц с разным числом Q- ГР в кариотипе, независимо от локализации (распределение Q-HR), что также отражает диапазон изменчивости Q- ГР в популяции; (б) среднее число хромосомных Q- ГР на особь, определяемое путем деления общего количества Q- ГР, обнаруженных в этой выборке, на число исследованных особей; (c) размер Y-хромосомы, который является (a) большим (Y = F), (b) средним (F > Y > G) и (c) маленьким (Y = G).

Факты.

В рисунке 1 представлено распределение количества и среднего числа хромосомных Q- ГР на аутосомах у мужчин и женщин в двух возрастных группах казахской национальности.

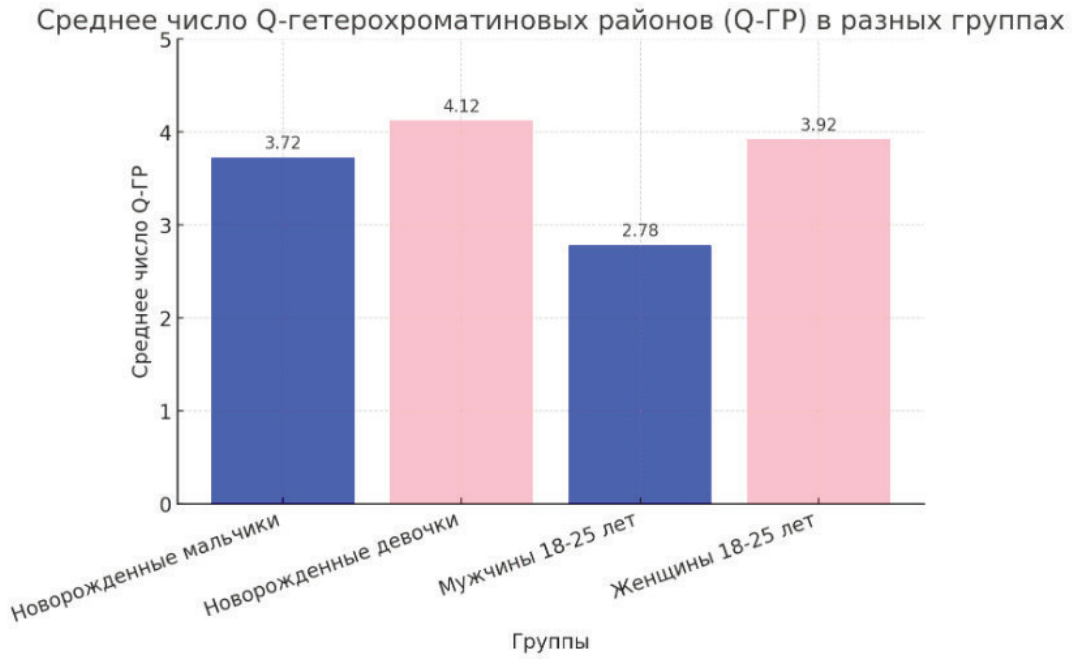

Рисунок 1. **Распределение числа и среднего числа Q- ГР на аутосомах у новорожденных мужского и женского пола и лиц в возрасте 18-25 лет.**

Как видно из рисунка 1, женские выборки в каждом случае отличаются высокими значениями средней численности и широкой изменчивостью показателей в распределении хромосомных Q-ГР по сравнению с мужчинами. Эти различия статистически значимы. Такие же данные были получены при изучении других расовых и этнических групп (подробнее см.[34]).

Вторая группа данных, свидетельствующих о наличии дозовой компенсации конститутивного гетерохроматина, иллюстрируется примерами тесной связи между размером Y-хромосомы и числом аутосомных Q-ГР в популяциях человека.[3] Следует подчеркнуть, что только аутосомный Q - ГР рассматриваются в сравнительном популяционном цитогенетическом исследовании. Вариабельность Q-гетерохроматина на ql2-сегменте Y-хромосомы обычно рассматривали отдельно от количественной изменчивости аутосомных Q- ГР.5-19

Наши исследования коренных популяций людей в Евразии и Африке показали, что существует тесная связь между средним числом аутосомных Q- ГР и размером блоков Q-гетерохроматина на Y-хромосоме (подробнее см.)316. В рис. 2 показано распределение количества и среднего числа хромосомных Q- ГР у мужчин с Y-хромосомами разного размера у новорожденных в Казахстане. Те же закономерности были обнаружены и при изучении других расовых и этнических групп [2,3].

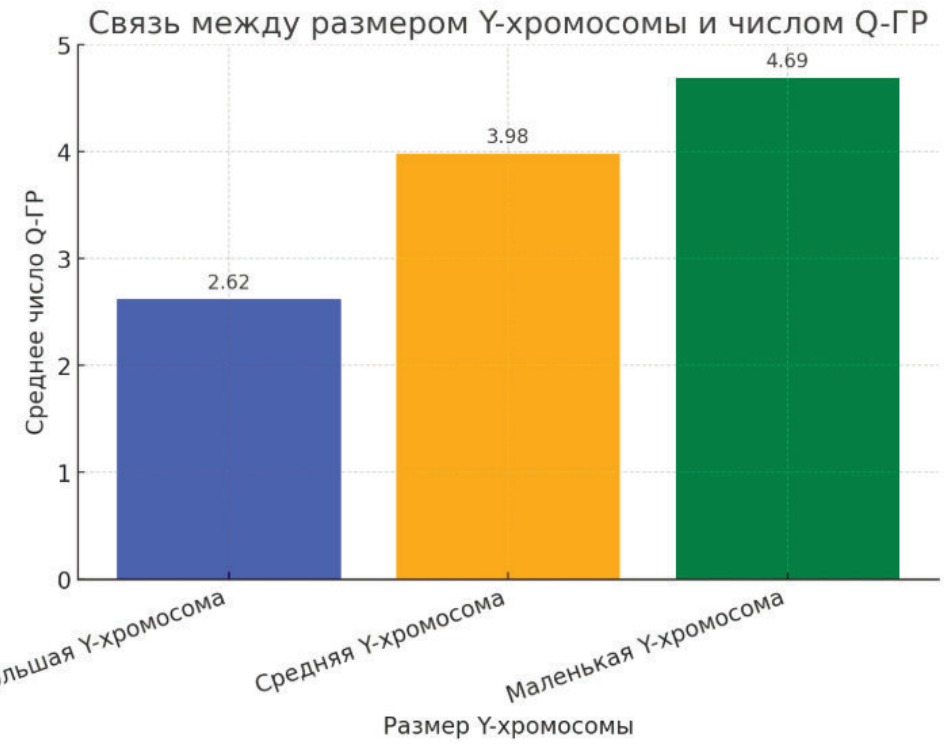

Рисунок 2. **Распределение количества и среднего числа аутосомных Q- ГР у с Y-хромосомами разного размера у казахских новорожденных мальчиков [2].**

Существование тесной связи между числом Q-ГР на аутосомах и размером Q-гетерохроматина на Y-хромосоме было показано и у взрослых особей, представляющих все три расово-этнические группы, постоянно проживающих в Евразии и Африке.[3] Табл. 3 показывает распределение численности и среднего числа Q- ГР на особь в популяции самцов с разным размером Y-хромосомы. Как видно из этой таблицы, снижение среднего числа Q- ГР в выборках мужчин с большими Y-хромосомами статистически значимо. Самостоятельный интерес представляют факты, что в группе мужчин с большими Y-хромосомах видно значительное сужение распределения числа Q- ГР, а также расширение диапазона изменчивости распределения числа Q-вариантов в кариотипе мужчин с Y-хромосомами со средними и маленькими размерами. Мужчины с большими Y-хромосомами характеризовались низкими значениями среднего числа Q- ГР на одну особь в популяции и низким диапазоном вариабельности распределения

Q-вариантов по сравнению с мужчинами со средними и особенно маленькими Y-хромосомами. Эти различия статистически значимы.

Таблица 3.

Распределение количества и среднего числа аутосомных Q- ГР у мужчин с Y-хромосомами разного размера.

Популяция	Размер Y-хромосомы	Среднее число Q-ГР
Африканские негры	Большая (Y > F)	4.10 ± 0.30
Африканские негры	Средняя (F > Y > G)	4.67 ± 0.09
Африканские негры	Маленькая (Y < G)	5.10 ± 0.28
Степные монголоиды	Большая (Y > F)	2.00 ± 0.31
Степные монголоиды	Средняя (F > Y > G)	2.82 ± 0.15
Степные монголоиды	Маленькая (Y < G)	3.38 ± 0.40
Русские	Большая (Y > F)	1.53 ± 0.15
Русские	Средняя (F > Y > G)	2.18 ± 0.07
Русские	Маленькая (Y < G)	2.58 ± 0.29
Памирские кыргызы	Большая (Y > F)	1.43 ± 0.24
Памирские кыргызы	Средняя (F > Y > G)	2.13 ± 0.11
Памирские кыргызы	Маленькая (Y < G)	2.18 ± 0.29
Северные монголоиды	Большая (Y > F)	1.57 ± 0.16
Северные монголоиды	Средняя (F > Y > G)	2.01 ± 0.08
Северные монголоиды	Маленькая (Y < G)	2.27 ± 0.18

Хорошо известно, что размер сегмента Q-гетерохроматина на Y-хромосоме даже больше, чем средний размер Q-ГР на любой из семи Q-полиморфных аутосом. Морфологическая изменчивость Y-хромосомы (крупная, средняя, малая) в популяции определяется размером блока Q-гетерохроматина на ее длинном плече. На основании представленных выше данных мы предполагаем, что Q-гетерохроматин на Y-хромосоме, являясь самым крупным сегментом Q- ГР в кариотипе человека, каким-то образом «ограничивает» общее количество Q- ГР на аутосомах у мужчин. По- видимому, по этой же причине общее количество Q-ГР на аутосомах у женщин значительно увеличивается по сравнению с таковыми у мужчин на популяционном уровне (см. табл. 1).

Эти данные дают основание полагать, что: 1) материал Q-гетерохроматина на Y-хромосоме, являясь самым крупным в геноме человека, каким-то образом «ограничивает» суммарное содержание Q- ГР на аутосомах у мужчин; 2) Q- ГР на хромосомах человека, по-видимому, имеют общую природу, независимо от их локализации в кариотипе; и 3) хромосомные Q- ГР человека могут иметь одинаковый биологический эффект, независимо от их локализации в кариотипе [3,4,20].

Обсуждение.

Мы полагаем, что увеличение числа хромосомных Q- ГР на аутосомах у женщин на популяционном уровне можно объяснить существованием эволюционно закрепленного механизма, «компенсирующего» разницу в «дозе» количества Q- гетерохроматина в женском геноме из-за отсутствия в их кариотипе хромосомы, которая могла бы нести такой большой блок Q-гетерохроматина, как Y-хромосома. По-видимому, существует некий механизм, ограничивающий «дозу» хромосомных Q- ГР в геноме человека до определенного уровня. Действительно, кариотип человека имеет всего 25 локусов (3 cen, 4 cen, 13 pll, 13 pl3,14 pll, 14 pl3,15 pll, 15 pl3,21 pll, 21 pl3,22 pll, 22, pl3 и Yql2), где потенциально может находиться Q-гетерохроматин. Однако до сих пор никому не удалось найти человека, у которого было бы 25 Q- ГР; обычно их количество колеблется от 0 до 10 [4,9,10,14].

Согласно Lyon, инактивация X-хромосомы (XCI) обеспечивает компенсацию дозировки генов, сцепленных на X-хромосоме, поскольку каждая клетка, мужская или женская, должна иметь только одну транскрибируемую X-хромосому. Мы полагаем, что гипотеза Lyon, хотя и совершенна с точки зрения логики, тем не менее не в полной мере отражает суть XCI. Если бы проблема заключалась только в том, что XCI возникала для компенсации доз связанных с X-хромосомой генов между людьми с кариотипами XX и XY, то все гены, связанные с X-хромосомой, были бы инактивированы. Более того, среди высших эукариот, в том числе теплокровных животных, XCI встречается почему-то только у млекопитающих.

Хромосомная инактивация не происходит в аутосомах человека даже при явной избыточной дозе генов в его геноме. Например, при аутосомной трисомии не происходит инактивации дополнительной хромосомы. Если проблема заключалась только в инактивации одной «лишней» X-хромосомы в женском кариотипе, то почему женщины с синдромом Тернера страдают серьезными отклонениями в развитии, в том

числе психическими? В то время как мыши с кариотипом XO не имеют серьезных отклонений в развитии. XCI не обнаруживается в половых клетках самок, у которых обе X-хромосомы активны во всех яйцах.

Известно, что X-хромосома млекопитающих очень велика и содержит более 1000 генов у мышей и человека. Считается, что двойная доза некоторых из этих генов явно проблематична, так как неспособность индуцировать XCI у XX эмбрионов приводит к ранней гибели во время развития. 22-25 Если не инактивированы все гены на гетерохроматинизированной X-хромосоме, то нужна ли вообще млекопитающим XCI? XCI также демонстрирует некоторую степень эпигенетической пластичности в патологических контекстах, таких как рак. Например, в опухолях тельца Барра отсутствуют (обзор в 26).

Идея, которую мы пытаемся донести, состоит в том, что X-хромосома не инактивирована, а гетерохроматинизирована, чтобы компенсировать отсутствие большого конститутивного блока ГР в женском кариотипе в интересах клеточной терморегуляции (КТ). Под КТ мы понимаем устранение разницы температур между ядром и цитоплазмой, когда по тем или иным причинам уровень тепловой энергии в ядре становится выше, чем в цитоплазме (подробнее см.:4,27, 28).

Гипотеза КТ имеет экспериментальное подтверждение на уровне человеческого организма. В частности, показано, что особи в популяции отличаются друг от друга уровнем теплопроводности тела (ТТ), а ее уровень зависит от количества хромосомных Q- ГР в геноме человека.29 Наши исследования показали, что: а) особи в популяции отличаются друг от друга по уровню ТТ; б) в среднем ТТ у мужчин статистически значимо выше, чем у женщин; в) особи из разных возрастных групп достоверно различаются по уровню ТТ, в среднем уровень ТТ у человека неуклонно снижается с возрастом; (г) выходцы из низкогорных районов и низких географических широт отличаются в среднем более высоким уровнем ТТ, чем постоянные жители высокогорий и высоких широт.4-2951-42-44

Таким образом, правильнее было бы говорить о компенсации дозировки гетерохроматина, а не о дозировке (двойных) генов. О том, что КТ связана с инактивацией одной из X-хромосом, свидетельствует статистически значимо низкий уровень ТТ у женщин по сравнению с мужчинами. 39-31 Вероятно, это связано с тем, что конденсированный хроматин (КХ) в клетках женщин не имеет такой плотности, как у мужчин. Как мы полагаем, избыточное тепло от ядра удаляется за его пределы с помощью слоя КХ, который является наиболее плотной и, соответственно, наиболее теплопроводной структурой в интерфазной клетке.27-29, По-видимому, факультативный гетерохроматин инактивированной X-хромосомы еще уступает конститутивному гетерохроматину на Y-хромосоме в способности уплотнять слой КХ вокруг интерфазного ядра.

Фактов в пользу этой точки зрения немного. Однако даже они заслуживают внимания.

- С морфологической точки зрения, конститутивный и факультативный гетерохроматин существенно не различаются.
- Инактивированная X-хромосома в интерфазной клетке находится в тесной связи с ядерной мембраной 32”34 и/или на периферии ядрышка 35-36.
- Инактивированная X-хромосома часто находится в ядрышке 35, где собраны хромосомные C-ГР аутосом (1, 9 и 16), акроцентрики Q-ГР (13-15, 21 и 22) и Y-хромосомы [37], которые мы рассматриваем как компоненты КТ, участвующие в отводе избыточного тепла от клеточного ядра.38-39
- В эмбриогенезе XCI начинается на стадии бластоцисты, то есть на многоклеточной стадии, когда возникает проблема отвода избыточного тепла от ядра [27,40].

Поэтому мы полагаем, что причиной XCI является компенсация дозировки гетерохроматина, а не генов в геноме самок млекопитающих из-за отсутствия в их кариотипе хромосомы с большим блоком конститутивного гетерохроматина, как у Y-хромосомы у мужчин. По-видимому, по той же причине на одной из X-хромосом у женщин возникает факультативный гетерохроматин (гетерохроматинизированный эухроматин). Биологический смысл гетерохроматинизации эухроматина X-хромосомы может заключаться в усилении плотности КХ вокруг интерфазного ядра с целью компенсации недостающей дозы конститутивного гетерохроматина в геноме самок млекопитающих, поскольку плотность КХ зависит от числа хромосомных ГР.

Следствием этого процесса является инактивация генов, появившихся в гетерохроматинизированных зонах эухроматиновых районов X-хромосомы.

И, наконец, как учитывать дозовую компенсацию гетерохроматина в геноме человека? Следует ли рассматривать это явление как эпигенетический процесс? Против этой точки зрения свидетельствуют следующие факты: а) в нормальных условиях хромосомные ГР не влияют на функцию генов, несмотря на их широкую популяционную изменчивость; б) у человека феномен дозовой компенсации гетерохроматина касается как аутосом, так и половых хромосом; (в) хромосомные ГР имеют отличное от генов фенотипическое проявление, а именно, вместо продукции белков, ферментов или РНК, они участ-

вуют в рассеивании избыточного метаболического тепла из интерфазного ядра через механизмы КТ, проявлением которых являются разные уровни теплопроводности тела человека в популяции (подробнее см.4-27-29)

Заключение.

Феномен дозовой компенсации эухроматиновой части генома у эукариот известен уже почти семьдесят лет и в настоящее время изучается под названием эпигенетический контроль экспрессии генов. Самый известный пример — инактивация Х-хромосомы у млекопитающих. Вопрос о том, существует ли дозовая компенсация гетерохроматиновой части генома у эукариот, остается открытым. У нас есть данные, указывающие на существование дозовой компенсации для гетерохроматиновой части генома человека на примере хромосомных Q-гетерохроматиновых участков (Q-ГР). Оказалось, что это явление проявляется как в половых хромосомах, так и в аутосомах, независимо от пола, возраста, расово-этнического происхождения и климатогеографических особенностей места постоянного проживания человека. Вопрос заключается в том, следует ли рассматривать феномен дозовой компенсации хромосомного гетерохроматина как пример эпигенетики, или это другой феномен, так как он не влияет на гены?

ЛИТЕРАТУРА

1. Galupa R, Heard E. 2018. X-chromosome inactivation: a crossroads between chromosome architecture and gene regulation. Annu Rev Genet. 52: 535-66. Ref.: https://bit.ly/2HM5n3b

2. Ibraimov AI. 2014. Chromosomal Q-heterochromatin and sex in human population. J. Mol. Biol. Res., vol. 4, No. 1:10-19.

3. Ibraimov AI, Karagulova GO, Kim EY. 2000. The relationship between the Y chromosome size and the amount of autosomal Q-heterochromatin in human populations. Cytobios. 102: 35-53. Ref.: https://bit.ly/2CylJIH

4. Ibraimov AI.2020. Chromosomal Q-heterochromatin in the Human Genome. Cambridge Scholars Publishing.

5. Geraedts JPM, Pearson PL. 1974. Fluorescent chromosome polymorphism: frequencies and segregation in a Dutch population. Clin Genet 6: 247-257. Ref.:https://bit.ly/30Se6YQ

6. Muller HJ, Klinger HP, Glasser M. 1975. Chromosome polymorphism in a human newborn population. II. Potentials of polymorphic chromosome variants for characterizing the idiograms of an individual. Cytogenet Cell Genet. 15:239-255. Ref.: https://bit.ly/2Mfl9GV

7. 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. Ref.: https://bit.ly/2QZgeYH

8. Lubs HA, Patil SR, Kimberling WJ, et al. 1977. Racial differences in the frequency of Q- and C-chromosomal heteromorphism. Nature. 268: 631-632. Ref.: https://bit.ly/2Tw7Eln

9. Yamada K, Hasegawa T. 1978. Types and frequencies of Q-variant chromosomes in a Japanese population. Hum Genet, 44: 89-98. Ref.: https://bit.ly/2R4WJOu

10. Al-Nassar KE, Palmer CG, Connealy PM, et al. 1981. The genetic structure of the Kuwaiti population. II. The distribution of Q-band chromosomal-heteromorphisms. Hum Genet, 57: 423-427. Ref.: https://bit.ly/30SbfPC

11. Ibraimov AI, Mirrakhimov MM. 1982. Human chromosomal polymorphism. III. Chromosomal Q-polymorphism in Mongoloids of Northern Asia. Hum Genet, 62: 252-257. Ref.: https://bit.ly/2SQnsjG

12. Ibraimov AI, Mirrakhimov MM. 1982. Human chromosomal polymorphism. IV.Q-polymorphism in Russians living in Kirghizia. Hum Genet, 62: 258-260. Ref.: https://bit.ly/2RVUnGd

13. Ibraimov AI, Mirrakhimov MM. 1982. Human chromosomal polymorphism. V. Chromosomal Q-polymorphism in African populations. Hum Genet, 62: 261-265. Ref.: https://bit.ly/2R483mY

14. Ibraimov A, Mirrakhimov MM. 1982. Human chromosomal polymorphism. II. Chromosomal C-polymorphism in Mongoloid populations of Central Asia. Hum. Genet, 60: 8-9.

15. Ibraimov AI, Mirrakhimov MM, Nazarenko SA, et al. 1982. Humanchromosomal polymorphism. I. Chromosomal Q-polymorphism in Mongoloid populations of Central Asia. Hum Gene, 60: 1-7. Ref.: https://bit.ly/2DnlC4q

16. Ibraimov AI, Mirrakhimov MM, Axenrod El, et al. 1986. Human chromosomal polymorphism. IX. Further data on the possible selective value of chromosomal Q-heterochromatin material. Hum Genet, 73:151-156. Ref.: https://bit.ly/2RWoA7T

17. Ibraimov AI, Kurmanova GU, Ginsburg EK, et al. 1990. Chromosomal Qheterochromatin regions in native highlanders of Pamir and Tien-Shan and in newcomers. Cytobios, 63: 71-82. Ref.: https://bit.ly/2RYpQHI

18. Ibraimov AI, Axenrod El, Kurmanova GU, et al. 1991. Chromosomal Qheterochromatin regions in the indigenous population of the Northern part of West Siberia and in new migrants. Cytobios, 67: 95-100. Ref.: https://bit.ly/2FAuPIM

19. Ibraimov AI, Akanov AA, MeymanalievTS, et al. 2013. Chromosomal Qheterochromatin polymorphisms in 3 ethnic groups (Kazakhs, Russians and Uygurs) of Kazakhstan. Int J Genet, 5:121-124. Ref.: https://bit.ly/2MgRv5b

20. Ibraimov AI, Akanov AA, Meymanaliev TS, Smailova RD, Baygazieva GD.2014. Chromosomal Q-heterochromatin and age in human population. J MolBiol Res, 4(1): 1-9.

21. Lyon MF. 1961. Gene action in the X-chromosome of the mouse (Musmusculus L.). Nature 190:372-373.

22. Takagi N, Sugawara O, Sasaki M. 1982. Regional and temporal changes in the pattern of X-chromosome replication during the early post-implantation development of the female mouse. Chromosoma, 85: 275-286. Ref.: https:// bit.ly/2WcjHdP

23. Tada T, Takagi N, Adler ID. 1993. Parental imprinting on the mouse X chromosome: effects on the early development of XO, XXY and XXX embryos. Genet Res, 62:139-48. Ref.: https://bit. ly/2XaWjtG

24. Buzin CH, Mann JR, Singer-Sam J. 1994. Quantitative RT-PCR assays show Xist RNA levels are low in mouse female adult tissue, embryos and embryoid bodies. Development, 120: 3529-3536.

25. Marahrens Y, Panning B, Dausman J, et al. 1997. Xist-deficient mice are defective in dosage compensation but not spermatogenesis. Genes Dev, 11:156-66. Ref.: https://bit.ly/30SlG5Z

26. ChaligneR, Heard E. 2014. X-chromosome inactivation in development and cancer. FEBS Lett, 588: 2514-2522. Ref.: https://bit.ly/2WcHEBV

27. Ibraimov AI. 2003. Condensed chromatin and cell thermoregulation. Complexus, 1:164-170.

28. Ibraimov AI. 2017. Cell Thermoregulation: Problems, Advances and Perspectives. J MolBiol Res, 7(1): 58-79. doi:10.5539/jmbr.v7nlp58

29. Ibraimov AI, Akanov AA, Meimanaliev TS, et al. 2014. Human Chromosomal Q-heterochromatin Polymorphism and Its Relation to Body Heat Conductivity. Int J Genet, 6: 142-148. Ref.: https:// bit.ly / 2McMudN

30. Ibraimov AI, Tabaldiev SK. 2007. Condensed chromatin, cell thermoregulation and human body heat conductivity. J. Hum. Ecol., 21(1): 1-22.

31. Ibraimov AI, Kazakova AK, Moldotashev IK, SultanmuratovMT,AbdyevAS. 2010. Variability of Human Body Heat Conductivity in Population. I. Methodological and Theoretical Approaches. J Hum Ecol, 32(1): 1-22.

32. Klinger HP. 1958. The fine structure of the sex chromatin body.Exp Cell Res, 14: 207-211. Ref.: https://bit.ly/2HZ6sDi

33. Hoehn H, Martin GM. 1973. Nonrandom arrangement of human chromatin: topography of disomic markers X, Y, and lh+. Cytogenet Genome Res, 12:443-452. Ref.: https://bit.ly/2Xgrwf6

34. Belmont AS, Bignone F, Ts'o POP. 1986. The relative intranuclear positions of Barr bodies in XXX non-transformed human fibroblasts. Exp Cell Res. 16:165-79. Ref.: https://bit.ly/2JGdgck

35. Bourgeois CA, Laquerriere F, Hemon D, et al. 1985. New data on the in-situ position of the inactive X chromosome in the interphase nucleus of human fibroblasts. Hum Genet, 69:122-29. Ref.: https:// bit.ly/2JJcPOz

36. Zhang L-F, 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. Ref.: https://bit.ly/2I33az2

37. Schmid, M Vogel, W, Krone, W. 1975. Attraction between centric heterochromatin of human chromosomes. Cytogenet Cell Genet, 15: 66-80. Ref.: https://bit.ly/2MboY0B

38. Ibraimov AI. 2015. Heterochromatin: The visible with many invisible effects. Global Journal of Medical Research, 15: 7-32. Ref.: https://bit. ly/2H HJAJO

39. Ibraimov AI. 2017. Cell Thermoregulation: Problems, Advances and Perspectives. J MolBiol43 Res, 7(1): 58-79. doi:10.5539/jmbr.v7nlp58

40. Ibraimov AI. 2004. The origin of condensed chromatin, cell thermoregulation and multicellularity. Complexus, 2: 23-34

41. Paris Conference. (1971) and Supplement (1975).44. Standartization in human cytogenetics. Birth Defects: Original Article Series. XI. 1-84. The National Foundation. New York. Ref.: https://bit. ly/214q5u0

42. Ibraimov AI. 2018. Human Body Heat Conductivity in norm and pathology: A review. Advance Research Journal of Multidisciplinary Discoveries, 32(3): 12-21.

43. Ibraimov AI. 2019. Sex determination and Y chromosome constitutive heterochromatin. Current Research in Biochemistry and Molecular Biology, 1(1) 1-5. http://dx.doi.org/10.33702/ crbmb. 2019.1.1.1

44. Ibraimov AI. 2019. Cell thermoregulation and origin of homeothermic animals, Current Research in Biochemistry and Molecular Biology, 1(1) 10-13.