

DOI 10.18699/vjgb-24-78

Концепция природной реконструкции генома.

Часть 1. Основные положения концепции природной реконструкции генома. Изменение генома гемопоэтических стволовых клеток с использованием нескольких природных клеточных механизмов, имманентно присущих гемопоэтической стволовой клетке и определяющих ее биологический статус как «источник репаративного потенциала организма»

Л.А. Якубов¹, О.С. Таранов², С.В. Сидоров², С.Д. Никонов³, А.А. Останин⁴, Е.Р. Черных⁴,
Н.А. Колчанов⁵, С.С. Богачев⁵ ✉

¹ Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, р. п. Кольцово, Новосибирская область, Россия

² Городская клиническая больница № 1, Новосибирск, Россия

³ Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза, Новосибирск, Россия

⁴ Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии, Новосибирск, Россия

⁵ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

✉ labmolbiol@mail.ru

Аннотация. Предлагается вниманию цикл статей, доказывающий существование ранее неизвестного механизма взаимодействия гемопоэтической стволовой клетки и экстраклеточной двуцепочечной ДНК (в частности, двуцепочечной ДНК периферического кровяного русла), который объясняет возможность появления и закрепления в гемопоэтических стволовых клетках генетической информации, содержащейся в двуцепочечной ДНК внеклеточного происхождения. Сформулирована концепция возможности стохастического или целенаправленного изменения генома гемопоэтических стволовых клеток, основанная на открытии новых, ранее неизвестных биологических свойств низкодифференцированных гемопоэтических предшественников. Основные положения концепции заключаются в следующих тезисах. Гемопоэтическая стволовая клетка захватывает и интернализует фрагменты экстраклеточной двуцепочечной ДНК естественным природным механизмом. В акте интернализации принимают участие специфические группы факторов гликокаликса, к которым относятся гликопротеины/протеогликаны, гликозилфосфатидилинозитол-заякоренные белки и скавенджер-рецепторы. Сайтами связывания фрагментов ДНК являются гепарин-связывающие домены и кластеры положительно заряженных аминокислотных остатков, входящих в состав белковых молекул указанных факторов. Доставленные во внутренние компартменты гемопоэтических стволовых клеток экстраклеточные фрагменты инициируют терминальную дифференцировку, колониюобразование и пролиферацию предшественников гемопоэза. Молекулярным событием, отражающим эти процессы, является возникновение и репарация пангеномных одноцепочечных разрывов. Процесс возникновения пангеномных одноцепочечных разрывов и восстановление целостности генома (геномной ДНК) сопряжен с активацией в клетке «рекомбинационной ситуации», во время активной фазы которой возможны стохастическая гомологичная рекомбинация или иные рекомбинационные события между экстраклеточными фрагментами, локализованными в ядре, и ДНК хромосом. Генетический материал исходно экстраклеточной локализации или интегрирует в реципиентный геном с замещением гомологичных хромосомных сегментов, или транзитно присутствует в ядре и может проявляться как новый генетический признак. Предполагается, что в результате стохастических актов гомологичного обмена происходит коррекция локусов хромосом в гемопоэтических стволовых клетках, получивших в ходе существования организма мутации, которые являются причиной клонального гемопоэза, ассоциированного со старостью. В этой связи возникает принципиальная возможность изменения статуса гемопоэза гемопоэтических стволовых клеток в направлении поликлональности и исходного многообразия клонов. Такие события могут составить основу омоложения кровянообразующей системы клеток. Результаты работ свидетельствуют, что другие стволовые клетки организма также захватывают фрагменты экстраклеточной ДНК. Этот факт создает парадигму общего омоложения организма.

Ключевые слова: экстраклеточная ДНК; интернализация; одноцепочечные разрывы; коммитирование.

Для цитирования: Якубов Л.А., Таранов О.С., Сидоров С.В., Никонов С.Д., Останин А.А., Черных Е.Р., Колчанов Н.А., Богачев С.С. Концепция природной реконструкции генома. Часть 1. Основные положения концепции природной реконструкции генома. Изменение генома гемопоэтических стволовых клеток с использованием нескольких природных клеточных механизмов, имманентно присущих гемопоэтической стволовой клетке и определяющих ее биологический статус как «источник репаративного потенциала организма». *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2024;28(7):696-705. DOI 10.18699/vjgb-24-78

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в Институте цитологии и генетики (государственный бюджетный проект № FWNR-2022-0016) и при поддержке И.Н. Зайцевой и А.А. Пуртова.

Благодарности. Авторы выражают благодарность генеральному директору АО Клинический госпиталь «Нейровита», профессору, д.м.н. А.С. Брюховецкому за активный интерес к рассматриваемой концепции.

The concept of natural genome reconstruction.

Part 1. Basic provisions of the “natural genome reconstruction” concept. Changing the genome of hematopoietic stem cells using several natural cellular mechanisms that are inherent in the hematopoietic cell and determine its biological status as “the source of the body’s reparative potential”

L.A. Yakubov, O.S. Taranov ¹, S.V. Sidorov², S.D. Nikonov³, A.A. Ostanin ⁴, E.R. Chernykh ⁴,
N.A. Kolchanov ⁵, S.S. Bogachev ⁵ 

¹ State Scientific Center of Virology and Biotechnology “Vector” of Rospotrebnadzor, Koltsovo, Novosibirsk region, Russia

² City Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russia

³ Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

⁴ Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia

⁵ Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

 labmolbiol@mail.ru

Abstract. We present a series of articles proving the existence of a previously unknown mechanism of interaction between hematopoietic stem cells and extracellular double-stranded DNA (and, in particular, double-stranded DNA of the peripheral bloodstream), which explains the possibility of emergence and fixation of genetic information contained in double-stranded DNA of extracellular origin in hematopoietic stem cells. The concept of the possibility of stochastic or targeted changes in the genome of hematopoietic stem cells is formulated based on the discovery of new, previously unknown biological properties of poorly differentiated hematopoietic precursors. The main provisions of the concept are as follows. The hematopoietic stem cell takes up and internalizes fragments of extracellular double-stranded DNA via a natural mechanism. Specific groups of glycocalyx factors, including glycoproteins/proteoglycans, glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins and scavenger receptors, take part in the internalization event. The binding sites for DNA fragments are heparin-binding domains and clusters of positively charged amino acid residues that are parts of protein molecules of these factors. Extracellular fragments delivered to the internal compartments of hematopoietic stem cells initiate terminal differentiation, colony formation, and proliferation of hematopoietic precursors. The molecular manifestation of these processes is the emergence and repair of pangenomic single-strand breaks. The occurrence of pangenomic single-strand breaks and restoration of genome (genomic DNA) integrity are associated with activation of a “recombinogenic situation” in the cell; during its active phase, stochastic homologous recombination or other recombination events between extracellular fragments localized in the nucleus and chromosomal DNA are possible. As a result, genetic material of initially extracellular localization either integrates into the recipient genome with the replacement of homologous chromosomal segments, or is transitively present in the nucleus and can manifest itself as a new genetic trait. It is assumed that as a result of stochastic acts of homologous exchange, chromosome loci are corrected in hematopoietic stem cells that have acquired mutations during the existence of the organism, which are the cause of clonal hematopoiesis associated with old age. In this regard, there is a fundamental possibility of changing the hematopoietic status of hematopoietic stem cells in the direction of polyclonality and the original diversity of clones. Such events can form the basis for the rejuvenation of the blood-forming cell system. The results of the laboratory’s work indicate that other stem cells in the body capture extracellular DNA fragments too. This fact creates a paradigm for the overall rejuvenation of the body.

Key words: extracellular DNA; internalization; single-strand breaks; commitment.

For citation: Yakubov L.A., Taranov O.S., Sidorov S.V., Nikonov S.D., Ostanin A.A., Chernykh E.R., Kolchanov N.A., Bogachev S.S. Concept of natural genome reconstruction. Part 1. Basic provisions of the “natural genome reconstruction” concept. Changing the genome of hematopoietic stem cells using several natural cellular mechanisms that are inherent in the hematopoietic cell and determine its biological status as “the source of the body’s reparative potential”. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii* = *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2024;28(7):696-705. DOI 10.18699/vjgb-24-78

Двучепочечная ДНК и эффекты ее воздействия на эукариотическую клетку и организм в целом

Двучепочечная фрагментированная экстраклеточная экзогенная и эндогенная ДНК является участником, индуктором и индикатором различных процессов, протекающих в организме. В первую очередь экзогенные нуклеиновые кислоты являются патоген-ассоциированными молекулярными паттернами, активирующими различные звенья иммунной системы, направленные на удаление патогена. Экстраклеточная двучепочечная ДНК (дцДНК) эндоген-

ного происхождения также может выступать в качестве активатора иммунного ответа организма (Medzhitov, Jane-way, 2000; Krieg, 2002; Takeshita, Ishii, 2008; Iwasaki, Medzhitov, 2010; Barbalat et al., 2011; Bode et al., 2011). Фрагменты как экзогенной, так и эндогенной дцДНК, доставленные в цитоплазму иммунных клеток, активируют палитру цитозольных сенсоров и индуцируют начальные этапы развития адаптивного иммунного ответа (Barber, 2011a, b; Sharma, Fitzgerald, 2011). дцДНК является индуктором аутоиммунных процессов (Guiducci et al., 2010;

Pisetsky, Ullal, 2010; Almqvist et al., 2011; Choubey, 2012; Kaczorowski et al., 2012) и представляет собой один из сигналов эффекта свидетеля, определяющего передачу через инкубационную среду метаболических/катаболических реакций, индуцированных в клетках, подверженных определенному воздействию (облучению), интактным клеткам-свидетелям (Ermakov et al., 2009). Показано, что «взрывное» увеличение концентрации ДНК в плазме крови приводит к системной воспалительной реакции и сепсису (Saukkonen et al., 2007; Castellheim et al., 2009; Amalich et al., 2010; Kaczorowski et al., 2012). Нуклеиновые кислоты, включая дцДНК, входят в состав экзосом и, как предполагается, могут быть «камертоном» функционального состояния организма, по которому определенные популяции клеток «настраивают» свои физиологические и молекулярные процессы (Cai et al., 2013; Rashed et al., 2017).

На клеточном уровне фрагменты дцДНК (а именно открытые двуцепочечные концы этих фрагментов), доставленные во внутреннее пространство неиммунной клетки, активируют арест клеточного цикла и индуцируют репаративные процессы (MacDougall et al., 2007; Zou, 2007). При определенных условиях эти фрагменты становятся участниками репаративного процесса, интерферируя его корректное прохождение, и, согласно полученным в лаборатории экспериментальным данным, могут интегрировать в реципиентный геном (Likhacheva et al., 2007; Лихачева и др., 2008; Dolgova et al., 2012).

Вопрос горизонтального переноса генетического материала хорошо изучен у прокариот, многократно показан для низших многоклеточных животных (Andersson, 2005; Soucy et al., 2015; Sibbald et al., 2020), и есть доказанные примеры переноса генов у млекопитающих. Так, известен процесс поглощения ДНК разрушенных раковых клеток другими «чувствительными» клетками организма, в результате чего происходит раковая трансформация этих клеток. Процесс назван «генометастирование» (Yakubov et al., 2007; García-Olmo et al., 2012). В работах (Bergsmedh et al., 2001; Holmgren et al., 2002; Sakamoto et al., 2023) приводятся доказательства горизонтального переноса генов при поглощении апоптотических телец и экстраклеточных везикул. Известна работа переноса экстраклеточного материала в яйцеклетку сперматозоидами, захватившими высокополимерную ДНК из окружающей среды у мидий (Ерохин, Кузнецов, 2009). В недавнем исследовании (Xia et al., 2021) показан горизонтальный перенос специфического уникального гена между насекомым и растением. В 2007 г. была присуждена Нобелевская премия за разработку технологии, в которой основополагающим является гомологичная рекомбинация доставленных внутрь клетки фрагментов нокаутной ДНК (<https://lenta.ru/articles/2007/10/08/nobelmed/>).

В рамках проблемы горизонтального переноса генетической информации у эукариот и, в частности, у человека возникли и последовательно решались несколько принципиальных вопросов. Вопросы о путях появления ДНК одного организма в другом и о механизме распространения этих ДНК по организму были решены современными экспериментальными подходами и техниками молекулярной биологии. Вопросы о том, что является точкой фиксации

новой генетической информации в реципиентном организме и каким образом пришедший с ней признак будет проявлен как новая биологическая особенность, до настоящего времени остаются нерешенными.

Существует несколько объективных источников и путей появления чужеродной ДНК в организме. Это манипуляции с кровью, различные трансплантации, половой акт, ношение плода, появление ДНК продуктов питания в организме вместе с приемом пищи, вирусная или бактериальная инфекция, общий микробиом организма.

После того как было доказано, что в периферической крови любого организма присутствует определенное количество экстраклеточной ДНК, вопрос существования и распространения в организме чужеродной ДНК также был решен (Anker et al., 1999; Jahr et al., 2001; Laktionov et al., 2004). Очевидно, что при манипуляциях с кровью и трансплантации в обязательном порядке произойдет попадание донорской ДНК, будь то кровь или строма, в реципиентный организм. ДНК разрушенных сперматозоидов, так же как и ДНК плода, попадает в кровь организма, и наоборот (Schubbert et al., 1998; Bianchi, Dennis Lo, 2001). Появление экзогенной ДНК в организме через желудочно-кишечный тракт убедительно продемонстрировано в работах (Schubbert et al., 1994, 1997; Hohlweg, Doerfler, 2001; Palka-Santini et al., 2003). Микробиота кишечника представлена несколькими килограммами основного ее представителя *Escherichia coli*. При разрушении клеток кишечника выделяется огромное количество ДНК, тоже попадающей в кровотоки. Именно на основании этого явления разработаны и внедрены в практику методы диагностики состояния кишечной микрофлоры по анализу сыворотки/плазмы крови (<https://lenta.ru/articles/2007/10/08/nobelmed/>). Это означает, что в организме всегда, помимо собственной ДНК разрушенных апоптозом или некрозом клеток или ДНК симбиотической микрофлоры, будет присутствовать ДНК, пришедшая извне, и существует материальная основа оборота как чужеродной, так и собственной генетической информации в организме.

Последний вопрос и связанные с ним идеи о месте фиксации новой генетической информации и ее манифестации как нового биологического признака в настоящее время в научной литературе практически не обсуждаются вследствие отсутствия идей их решения.

Очевидно, чтобы признак проявился, его носитель, а именно дцДНК, должен попасть в клетку. Существует множество исследований, демонстрирующих факт интернализации экстраклеточных ДНК фрагментов в различные типы клеток, однако до выхода наших работ (Petrova et al., 2022; Ritter et al., 2022; Potter et al., 2024) не было описания механизма и упорядоченной структуры факторов такой интернализации. В цитируемых работах установлено, что фрагменты экстраклеточной дцДНК доставляются в створчатую эукариотическую клетку кавеоло-зависимым механизмом с участием гепарин-связывающих доменов и кластеров положительно заряженных аминокислот гликопротеинов/протеогликанов, гликозилфосфатидилинозитол-заякоренных белков и сквенджер-рецепторов гликокаликса. Основным фактором интернализации является общий положительный заряд створчатой клетки различного генеза.

В настоящее время формируется позиция, предполагающая, что экстраклеточные нуклеиновые кислоты, включая дцДНК, представляют собой новый тип регуляторной системы организма, со сложными механизмами регуляции клеточных процессов, одно из проявлений которого – горизонтальный перенос генетической информации (Ledoux, 1965; Ratajczak et al., 2006; Cocucci et al., 2009; Simons, Raposo, 2009; Camussi et al., 2010; Balaj et al., 2011; Tetta et al., 2011; Ludwig, Giebel, 2012; Ronquist, 2012; Raposo, Stoorvogel, 2013).

История появления концепции природной реконструкции генома

Концепция природной реконструкции генома – способность реконструировать (патологически) измененный «хроматиновый рельеф» (как изменения на нуклеотидном уровне, так и связанные с этим изменения организации хроматина более высоких порядков) – представляет собой возможность *in vivo*, *ex vivo*, *in situ* молекулярного изменения («исправления»), в случае если это является причиной заболевания) мутантных локусов хромосом (или замена «здорового на здоровое» без изменения первичной нуклеотидной последовательности), в котором используется принцип дополнительного реконструирующего субстрата в виде «генетического материала» – фрагментов экстраклеточной дцДНК.

Основу концепции составляют пять базовых общебиологических явлений, три из которых недавно открыты и описаны для стволовой клетки в лаборатории индуцированных клеточных процессов ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск).

1. Присутствие фрагментов экстраклеточной дцДНК в периферической крови (Anker et al., 1999; Jahr et al., 2001; Laktionov et al., 2004).
2. Способность стволовых клеток различного генеза интернализировать фрагменты двуцепочечной ДНК естественным природным механизмом (рис. 1). В механизме интернализации принимают участие: заряд клеточной поверхности, домены связывания гепарина и кластеры положительно заряженных аминокислот, протеогликаны/гликопротеины и скавенджер-рецепторы гликокаликса. Интернализация происходит за счет кавеоларного/клатринового пути (Dolgova et al., 2014; Petrova et al., 2022; Ritter et al., 2022).
3. Индукция терминальной дифференцировки стволовых клеток доставленными во внутриклеточные компартменты фрагментами дцДНК (рис. 2). На мышинной модели нами было установлено, что экстраклеточные фрагменты дцДНК в форме ПЦР-фрагментов, суперскрученной ДНК плазмид, фрагментированной геномной дцДНК интернализуются в гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) естественным природным механизмом. До 14000 копий ПЦР-фрагментов ~500 п.о. (что составляет ~0.2 % гаплоидного генома) могут одновременно находиться во внутриклеточных компартментах *c-Kit*+/*Sca1*+/*CD34*+ ГСК и мультипотентных потомков. Доставленные во внутреннее клеточное пространство фрагменты дцДНК индуцируют терминальную дифференцировку прогенитора, активацию пролиферации клеток-потомков и рост колоний на ми-

крокристаллической целлюлозе. При этом количество колоний увеличивается на 15–40 % по сравнению с необработанными образцами (Potter et al., 2024). В колониях большая часть клеток (для мышинной модели) представляет собой клетки в состоянии терминальной дифференцировки с утратой маркеров примитивных предшественников (для мыши это *c-Kit*+/*Sca1*+). Меньшая часть клеток (до 15 %) сохраняет маркеры незрелых клеток. Это свидетельствовало о том, что первично активированные обработкой *Lin*-/*c-Kit*+/*Sca1*+ ГСК при формировании колоний делятся как несимметрично, давая коммитированных предшественников гемопоэза, так и симметрично, увеличивая пул низкодифференцированных прогениторов (Potter et al., 2024). Количество ГСК в суммарном пуле клеток колоний было на несколько порядков выше, чем в исходном образце клеток костного мозга. Этот факт свидетельствует, что найден механизм амплификации (до 15 % примитивных клеток для мышинной модели) нового признака, исходно возникшего в ГСК клеток костного мозга (0.01 % примитивных клеток).

4. Ранее было обнаружено, что в эмбриональных стволовых клетках млекопитающих после индукции их терминальной дифференцировки обработкой ретиноевой кислотой формируются пангеномные одноцепочечные разрывы, которые восстанавливаются, согласно опубликованным результатам, через 96 ч (Vatolin et al., 1997) (рис. 3). Появление пангеномных одноцепочечных разрывов переводит хроматин ядра в релаксированную форму. В результате последующей репарации одноцепочечных разрывов восстанавливается целостность генома и создается новая трехмерная архитектура хроматина с учетом новых торсионных напряжений, определяющих его новую 3D организацию в выбранном направлении дифференцировки. Считается, что такое «вскрытие» генома необходимо для реорганизации топологии хроматина из стволового состояния в коммитированное (Farzaneh et al., 1982; Johnstone, Williams, 1982). Появление и репарация пангеномных одноцепочечных разрывов представляют собой в чистом виде репаративно-рекомбинационный процесс, манифестирующий появление в клетке «рекомбиногенной ситуации» (Лихачева и др., 2008). Репаративно-рекомбинационная молекулярная «машина», осуществляющая процесс разрыва и восстановления хроматина, неизвестна.
5. Способность интернализированных фрагментов дцДНК участвовать в репаративных процессах (индуцированных самими фрагментами либо иными факторами), протекающих в клетке, в качестве или субстрата, или внешней матрицы для гомологичной рекомбинации (Dolgova et al., 2014; Potter et al., 2016, 2017, 2024; Ruzanova et al., 2022).

Приведенный выше анонс экспериментальных материалов свидетельствует, что при попадании дцДНК внутрь ГСК происходит индукция терминальной дифференцировки (коммитирование) и связанная с ней активация пролиферации прогениторов. Мы полагаем, что аналогично процессу терминальной дифференцировки и возникновению пангеномных одноцепочечных разрывов, наблюдаемых в эмбриональных стволовых клетках,

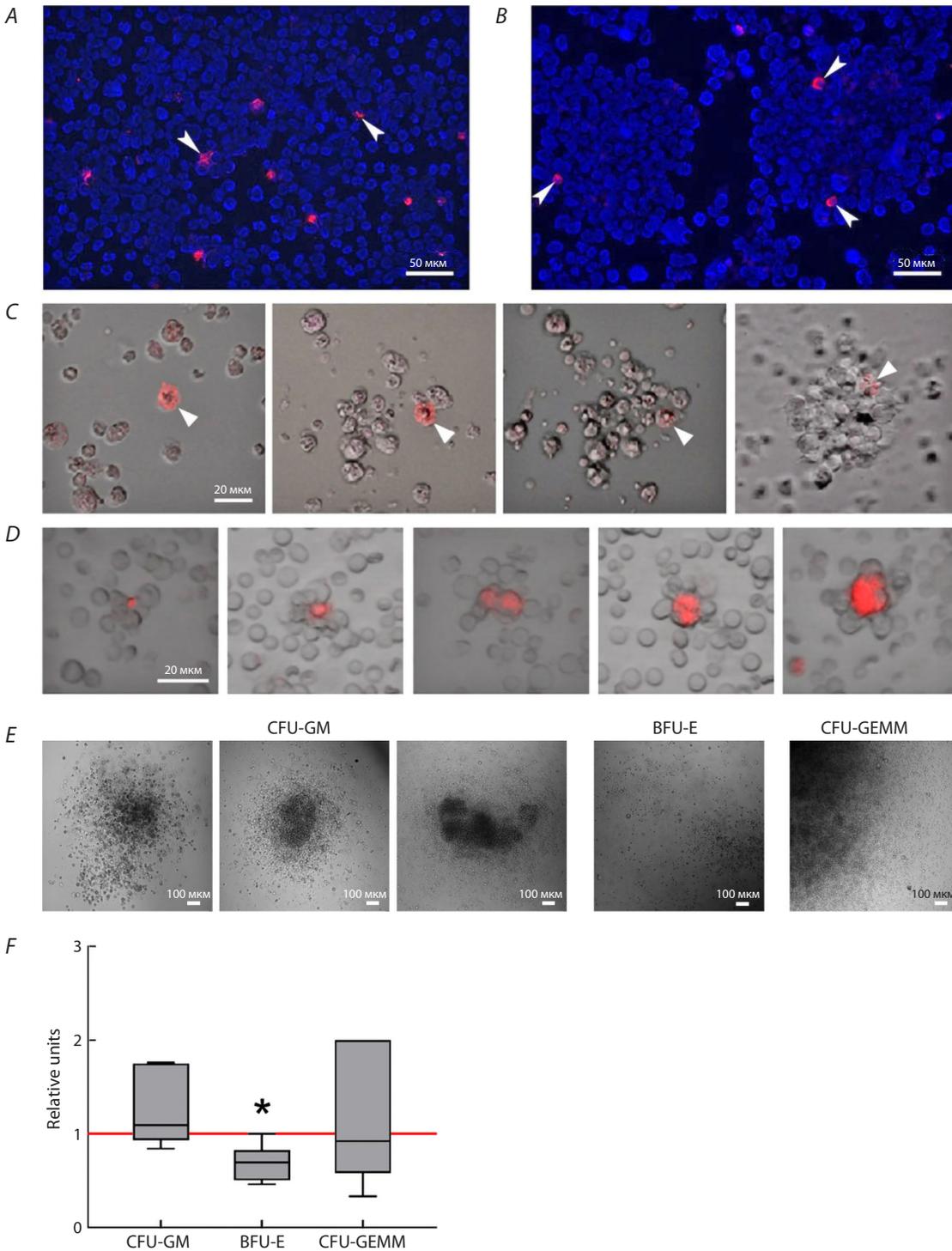


Рис. 1. Интернализация TAMRA-зонда ДНК в стволовые клетки Krebs-2 (A) и В лимфомы, трансформированной вирусом Эпштейна–Барра (B). Стрелками обозначены TAMRA+ клетки. На рисунке B видны две сферы. C – сферообразование в культуре клеток лимфомы, трансформированной вирусом Эпштейна–Барра. TAMRA+ клетка в течение 20–30 мин объединяется с несколькими близко расположенными клетками. В процессе наблюдения все клетки, находящиеся в поле зрения, находятся в непрерывном хаотическом движении. При контакте клеток с TAMRA+ клеткой формируется прочный ассоциат, на основе которого в течение 8–14 ч формируется свободно плавающая сфера (Dolgova et al., 2016, 2019). D – розетки костномозговых стромальных ниш, в центре которых находятся TAMRA+ клетки (Ritter et al., 2022). E – морфология анализируемых колоний гранулоцитарно-макрофагального (CFU-GM), эритроидного (BFU-E) и миелоидного (CFU-GEMM) ростков кроветворения при индукции препаратом hDNA^{9f}. F – стимуляция колониобразования гранулоцитарно-макрофагального (CFU-GM), эритроидного (BFU-E) и миелоидного (CFU-GEMM) ростков кроветворения при индукции препаратом hDNA^{9f} в сравнении с контролем. Значения представляют собой отношение количества колоний при индукции препаратом к числу контрольных колоний, принятому за «1» и обозначенному красной линией. Данные представлены в виде медианы, межквартильного диапазона и минимум–максимум диапазона. * – достоверные отличия по сравнению с контрольной группой ($p < 0.05$, парный тест Уилкоксона, $n = 6$) (Potter et al., 2024).

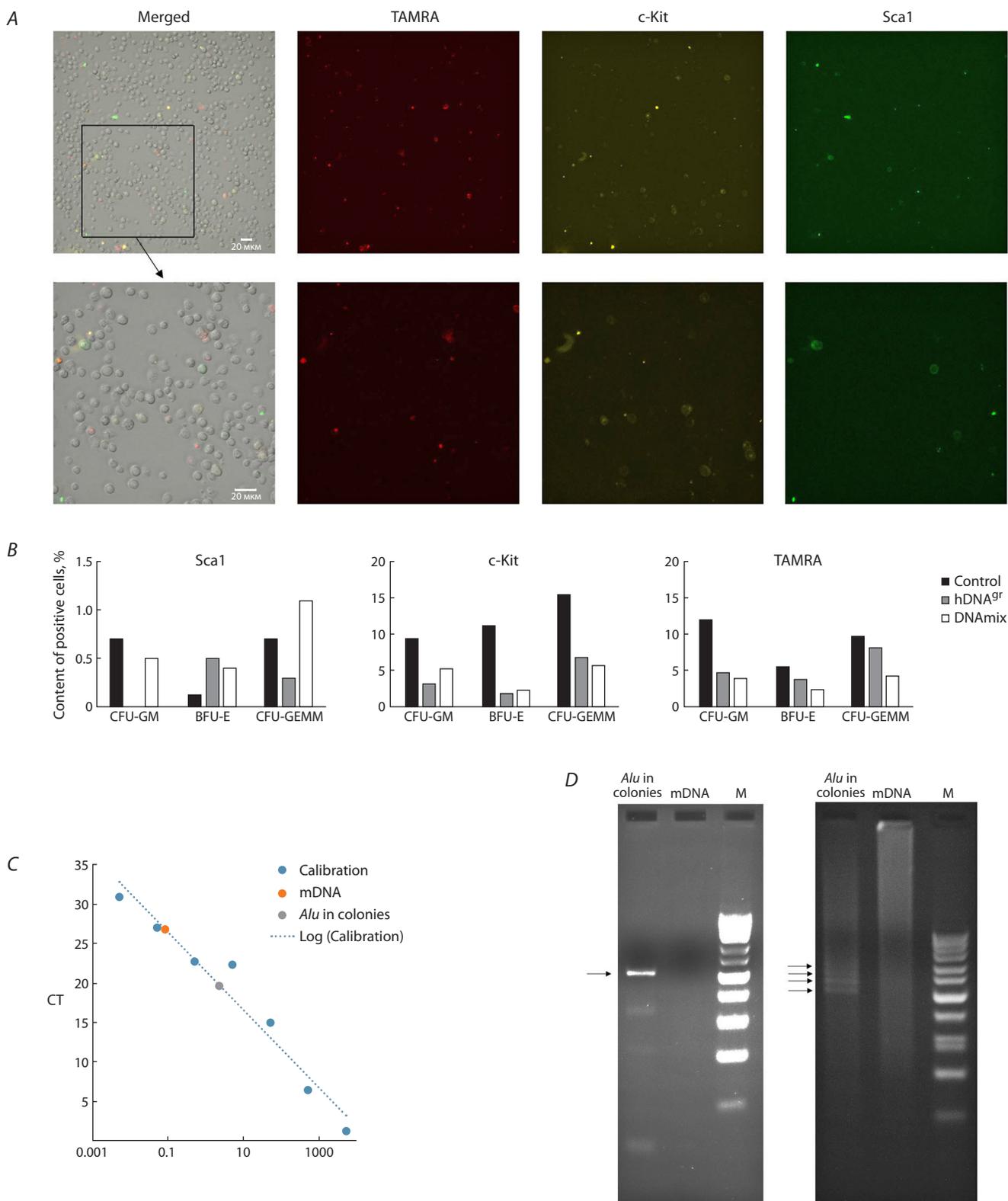


Рис. 2. Анализ интернализации двуцепочечного ДНК зонда в ГСК.

A – оценка совместной локализации маркеров примитивных ГСК *c-Kit* и *Sca1* и одновременно способности этих клеток интернализировать двуцепочечный TAMRA+ зонд ДНК в интактном костном мозге мыши. **B** – сравнительные графики содержания клеток, меченных соответствующим маркером, в популяции клеток отдельной колонии. Снижение количества клеток, меченных по маркерам стволовости, может означать, что при индукции препаратом ДНК стволовые клетки ушли в дифференцировку. **C** – анализ интернализации двуцепочечного ДНК зонда *Alu* повтора в ГСК *Sca1/c-Kit* методом ПЦР в режиме реального времени. Расчет свидетельствует, что содержание ДНК зонда составляет ~14000 копий на клетку. **D** – электрофоретическая подвижность ПЦР-фрагмента, полученного с использованием праймеров M13 и матрицы ДНК, выделенной из ГСК мыши, индуцированной hDNA^{9f} и инкубированной с фрагментом *Alu* человека. Слева – продукты ПЦР с матриц «*Alu* в колониях» и ДНК мыши. Справа – электрофорез продуктов ПЦР в режиме реального времени из аналогичных матриц. Стрелки указывают продукты ПЦР, синтезированные с конкатамеризованной *Alu*/ДНК матрицы (Potter et al., 2024).

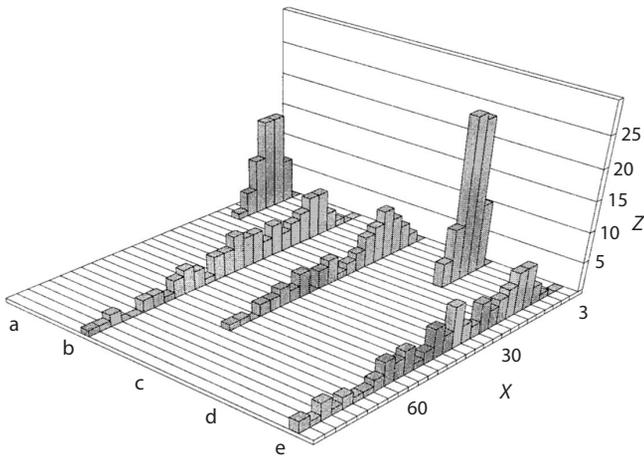


Рис. 3. Гистограмма распределения длины кометных хвостов ДНК ядер клеток ОТФ9-63 до и после культивирования в течение различного времени в присутствии ретиноевой кислоты.

X – длина кометных хвостов ДНК ядер (цена деления 3 мкм); Z – количество клеток; а – недифференцированные клетки; b–d – дифференцировка в течение 24, 36 и 96 ч соответственно; e – недифференцированные эмбриональные стволовые клетки, облученные рентгеновскими лучами в дозе 200 рад. Длина кометных хвостов среди экспонированных клеток включает размер ядра (Vatolin et al., 1997).

показанных в статье (Vatolin et al., 1997), в ГСК при коммитировании также индуцируются пангеномные одноцепочечные разрывы и, как следствие, развивается «рекомбиногенная ситуация» (Лихачева и др., 2008). В этот момент доставленные во внутренние компартменты стволовых клеток экстраклеточные фрагменты ДНК становятся естественными участниками рекомбинационных процессов, которые связаны с появлением и репарацией указанных одноцепочечных разрывов.

Было сделано предположение, что во время «рекомбиногенной ситуации», развившейся в ГСК, возможны различные репарационно-рекомбинационные события между находящимися внутри клетки захваченными экстраклеточными фрагментами ДНК, которые сами индуцировали возникновение одноцепочечных разрывов и «рекомбиногенную ситуацию», и ДНК хромосом. В результате указанных репарационно-рекомбинационных событий происходит опосредованное естественными молекулярными процессами изменение определенных хромосомных локусов, попавших в зону протекающих репаративных процессов вследствие гомологичного обмена или интеграции добавочного хроматина, например, в центромерные или теломерные агломераты. Возможно появление транзитных интермедиатов репарации. Завершением таких событий может быть: 1) интеграция экстраклеточных фрагментов в реципиентный геном; 2) реконструктивное замещение гомологичных геномных локусов; 3) появление не интегрированных в геном транзитных интермедиатов репарации. Возникшие при этом молекулярные изменения будут проявляться на уровне клеток, тканей, органов, функциональных систем и организма в целом.

Предполагается, что возможность негомологичного встраивания экстраклеточных фрагментов маловероятна

в связи с отсутствием молекулярной основы такой интеграции, а именно нефункциональных двуцепочечных разрывов. Возможность фиксации в геноме негомологичной экстраклеточной ДНК может быть связана с «несовершенством» механизма однонитевого отжига и участием микрогомологий в указанном процессе.

Концепция природной реконструкции генома

Экстраклеточные фрагменты дцДНК захватываются и интернализируются во внутренние компартменты ГСК естественным природным механизмом. Указанный субстрат (экстраклеточные фрагменты дцДНК) «предлагается» стволовой клетке в качестве экстраклеточного материала или в условиях *in vivo*, *ex vivo* или *in situ*. Доставленные во внутренние клеточные компартменты фрагменты дцДНК индуцируют терминальную дифференцировку кроветворных стволовых клеток, одним из маркеров которой является возникновение пангеномных одноцепочечных разрывов, с которыми экстраклеточные фрагменты внутриклеточной локализации приходят в молекулярное взаимодействие. Пангеномные одноцепочечные разрывы переводят определенный уровень компактизации хроматина ядра в релаксированную форму, что создает условия для последующей его реорганизации. В таком состоянии хроматин проходит митоз. В результате первого деления в одной дочерней клетке восстанавливается трехмерная архитектура хроматина исходной клетки со стволовыми характеристиками. Во второй дочерней клетке происходит реорганизация хроматина (репрограммирование) и создается новая трехмерная архитектура в выбранном направлении дифференцировки клетки с учетом новых торсионных напряжений, определяющих новую 3D структуру хроматина. В момент появления и репарации пангеномных одноцепочечных разрывов в ГСК индуцируется «рекомбиногенная ситуация» и создаются условия для интеграции доставленных внутрь клетки фрагментов в ДНК хроматина. При этом может происходить: 1) замещение гомологичных участков; 2) прямая интеграция в гомологичные или негомологичные районы генома экстраклеточных фрагментов; 3) образование транзитных интермедиатов. Выбор пути и механизм интеграции неизвестны, но предполагается в первую очередь гомологичный обмен между внешней матрицей и ДНК генома. ГСК, в которых произошло «нелегитимное» встраивание экстраклеточной негомологичной ДНК, элиминируются из популяции ГСК. Принципиальные механистические схемы обозначенных процессов представлены в тематических экспериментальных частях настоящего цикла работ.

Заключение

Предлагаемая концепция доказывается в серии экспериментальных исследований, объединенных в цикл работ под общим названием «Концепция природной реконструкции генома». В последующих статьях цикла будут рассмотрены вопросы, характеризующие начальные события взаимодействия ГСК с экстраклеточными фрагментами дцДНК, и последствия этого взаимодействия, приводящие к изменению как структурной и линейной организации экстраклеточных фрагментов дцДНК, так

и функционального состояния таргетных гемопоэтических предшественников (ГСК). Будут проанализированы изменения в геноме, связанные с появлением во внутриклеточном пространстве стволовых клеток крови экстраклеточных фрагментов дцДНК. В витальных тестах будет оценено влияние изменений в геноме ГСК, произошедших в результате взаимодействия с фрагментами экстраклеточной дцДНК, на некоторые биологические параметры экспериментальных животных (изменение продолжительности жизни). И наконец, в кейсовом клиническом исследовании будет проанализирован плеiotропный эффект воздействия экстраклеточной дцДНК на ГСК человека с акцентом на смену статуса гемопоэза (олигоклональный/нормальный).

Список литературы / References

- Ерохин В.Е., Кузнецов А.В. Информационная и регуляторная роль растворенного в морской воде органического вещества. *Мор. экол. журн.* 2009;8(2):64-69
- [Erokhin V.E., Kuznetsov A.V. Informative and regulatory roles of dissolved organic matter in seawater. *Morskoi Ekologicheskii Zhurnal = Marine Ecol. J.* 2009;8(2):64-69 (in Russian)]
- Лихачева А.С., Рогачев В.А., Николин В.П., Попова Н.А., Шилов А.Г., Себелева Т.Е., Стрункин Д.Н., Черных Е.Р., Гельфгат Е.Л., Богачев С.С., Шурдов М.А. Участие экзогенной ДНК в молекулярных процессах, протекающих в соматической клетке. *Информ. вестн. ВОГиС.* 2008;12(3):426-473
- [Likhacheva A.S., Rogachev V.A., Nikolin V.P., Popova N.A., Shilov A.G., Sebeleva T.E., Strunkin D.N., Chernykh E.R., Gelfgat E.L., Bogachev S.S., Shurdov M.A. Involvement of exogenous DNA in the molecular processes in somatic cell. *Informatsionny Vestnik VOGiS = The Herald of Vavilov Society for Geneticists and Breeders.* 2008;12(3):426-473 (in Russian)]
- Almqvist N., Winkler T.H., Mårtensson I.L. Autoantibodies: focus on anti-DNA antibodies. *Self/Nonsel. 2011;2(1):11-18.* DOI 10.4161/SELF.2.1.15087
- Andersson J.O. Lateral gene transfer in eukaryotes. *Cell. Mol. Life Sci.* 2005;62(11):1182-1197. DOI 10.1007/S00018-005-4539-Z
- Anker P., Mulcahy H., Chen X.Q., Stroun M. Detection of circulating tumour DNA in the blood (plasma/serum) of cancer patients. *Cancer Metastasis Rev.* 1999;18(1):65-73. DOI 10.1023/a:1006260319913
- Arnalich F., Maldifassi M.C., Ciria E., Quesada A., Codoceo R., Heruzo R., Garcia-Cerrada C., Montoya F., Vazquez J.J., López-Col-lazo E., Montiel C. Association of cell-free plasma DNA with perioperative mortality in patients with suspected acute mesenteric ischemia. *Clin. Chim. Acta.* 2010;411(17-18):1269-1274. DOI 10.1016/j.cca.2010.05.017
- Balaj L., Lessard R., Dai L., Cho Y.J., Pomeroy S.L., Breakefield X.O., Skog J. Tumour microvesicles contain retrotransposon elements and amplified oncogene sequences. *Nat. Commun.* 2011;2:180. DOI 10.1038/ncomms1180
- Barbalat R., Ewald S.E., Mouchess M.L., Barton G.M. Nucleic acid recognition by the innate immune system. *Annu. Rev. Immunol.* 2011; 29(1):185-214. DOI 10.1146/annurev-immunol-031210-101340
- Barber G.N. Cytoplasmic DNA innate immune pathways. *Immunol. Rev.* 2011a;243(1):99-108. DOI 10.1111/j.1600-065X.2011.01051.x
- Barber G.N. Innate immune DNA sensing pathways: STING, AIMII and the regulation of interferon production and inflammatory responses. *Curr. Opin. Immunol.* 2011b;23(1):10-20. DOI 10.1016/j.coi.2010.12.015
- Bergsmeth A., Szeles A., Henriksson M., Bratt A., Folkman M.J., Spetz A.L., Holmgren L. Horizontal transfer of oncogenes by uptake of apoptotic bodies. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001;98(11):6407-6411. DOI 10.1073/PNAS.101129998
- Bianchi D.W., Dennis Lo Y.M. Fetomaternal cellular and plasma DNA trafficking: the Yin and the Yang. *Ann. NY Acad. Sci.* 2001;945:119-131. DOI 10.1111/J.1749-6632.2001.TB03872.X
- Bode C., Zhao G., Steinhagen F., Kinjo T., Klinman D.M. CpG DNA as a vaccine adjuvant. *Expert Rev. Vaccines.* 2011;10(4):499-511. DOI 10.1586/erv.10.174
- Cai J., Han Y., Ren H., Chen C., He D., Zhou L., Eisner G.M., Asico L.D., Jose P.A., Zeng C. Extracellular vesicle-mediated transfer of donor genomic DNA to recipient cells is a novel mechanism for genetic influence between cells. *J. Mol. Cell Biol.* 2013;5(4): 227-238. DOI 10.1093/JMCM/JMT011
- Camussi G., Deregibus M.C., Bruno S., Cantaluppi V., Biancone L. Exosomes/microvesicles as a mechanism of cell-to-cell communication. *Kidney Int.* 2010;78(9):838-848. DOI 10.1038/KI.2010.278
- Castellheim A., Brekke O.L., Espevik T., Harboe M., Mollnes T.E. Innate immune responses to danger signals in systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Scand. J. Immunol.* 2009;69(6): 479-491. DOI 10.1111/j.1365-3083.2009.02255.x
- Choubey D. DNA-responsive inflammasomes and their regulators in autoimmunity. *Clin. Immunol.* 2012;142(3):223-231. DOI 10.1016/j.clim.2011.12.007
- Cocucci E., Racchetti G., Meldolesi J. Shedding microvesicles: artefacts no more. *Trends Cell Biol.* 2009;19(2):43-51. DOI 10.1016/J.TCB.2008.11.003
- Dolgova E.V., Proskurina A.S., Nikolin V.P., Popova N.A., Alyamkina E.A., Orishchenko K.E., Rogachev V.A., Efremov Y.R., Dubatolova T.D., Prokopenko A.V., Chernykh E.R., Ostanin A.A., Taranov O.S., Omigov V.V., Zagrebelnyi S.N., Bogachev S.S., Shurdov M.A. "Delayed death" phenomenon: a synergistic action of cyclophosphamide and exogenous DNA. *Gene.* 2012;495(2):134-145. DOI 10.1016/j.gene.2011.12.032
- Dolgova E.V., Alyamkina E.A., Efremov Y.R., Nikolin V.P., Popova N.A., Tyrinova T.V., Kozel A.V., Minkevich A.M., Andrushevich O.M., Zavyalov E.L., Romaschenko A.V., Bayborodin S.I., Taranov O.S., Omigov V.V., Shevela E.Y., Stupak V.V., Mishinov S.V., Rogachev V.A., Proskurina A.S., Mayorov V.I., Shurdov M.A., Ostanin A.A., Chernykh E.R., Bogachev S.S. Identification of cancer stem cells and a strategy for their elimination. *Cancer Biol. Ther.* 2014;15(10):1378-1394. DOI 10.4161/cbt.29854
- Dolgova E.V., Shevela E.Y., Tyrinova T.V., Minkevich A.M., Proskurina A.S., Potter E.A., Orishchenko K.E., Zavyalov E.L., Bayborodin S.I., Nikolin V.P., Popova N.A., Pronkina N.V., Ostanin A.A., Chernykh E.R., Bogachev S.S. Nonadherent spheres with multiple myeloma surface markers contain cells that contribute to sphere formation and are capable of internalizing extracellular double-stranded DNA. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2016;16(10):563-576. DOI 10.1016/j.clml.2016.06.014
- Dolgova E.V., Petrova D.D., Proskurina A.S., Ritter G.S., Kisaretova P.E., Potter E.A., Efremov Y.R., Bayborodin S.I., Karamysheva T.V., Romanenko M.V., Netesov S.V., Taranov O.S., Ostanin A.A., Chernykh E.R., Bogachev S.S. Identification of the xenograft and its ascendant sphere-forming cell line as belonging to EBV-induced lymphoma, and characterization of the status of sphere-forming cells. *Cancer Cell Int.* 2019;19(1):120. DOI 10.1186/s12935-019-0842-x
- Ermakov A.V., Konkova M.S., Kostyuk S.V., Egolina N.A., Efremova L.V., Veiko N.N. Oxidative stress as a significant factor for development of an adaptive response in irradiated and nonirradiated human lymphocytes after inducing the bystander effect by low-dose X-radiation. *Mutat. Res.* 2009;669(1-2):155-161. DOI 10.1016/j.mrfmmm.2009.06.005
- Farzaneh F., Zalin R., Brill D., Shall S. DNA strand breaks and ADP-ribosyl transferase activation during cell differentiation. *Nature.* 1982; 300(5890):362-366. DOI 10.1038/300362A0
- García-Olmo D.C., Picazo M.G., García-Olmo D. Transformation of non-tumor host cells during tumor progression: theories and evidence. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2012;12(Suppl.1):S199-207. DOI 10.1517/14712598.2012.681370

- Guiducci C., Gong M., Xu Z., Gill M., Chaussabel D., Meeker T., Chan J.H., Wright T., Punaro M., Bolland S., Soumelis V., Banchereau J., Coffman R.L., Pascual V., Barrat F.J. TLR recognition of self nucleic acids hampers glucocorticoid activity in lupus. *Nature*. 2010;465(7300):937-941. DOI 10.1038/nature09102
- Hohlweg U., Doerfler W. On the fate of plant or other foreign genes upon the uptake in food or after intramuscular injection in mice. *Mol. Genet. Genomics*. 2001;265(2):225-233. DOI 10.1007/S004380100450
- Holmgren L., Bergsmedh A., Spetz A.L. Horizontal transfer of DNA by the uptake of apoptotic bodies. *Vox Sang*. 2002;83(Suppl.1):305-306. DOI 10.1111/1.1423-0410.2002.TB05323.X
- Iwasaki A., Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science*. 2010;327(5963):291-295. DOI 10.1126/science.1183021
- Jahr S., Hentze H., Englisch S., Hardt D., Fackelmayer F.O., Hesch R.D., Knippers R. DNA fragments in the blood plasma of cancer patients: quantitations and evidence for their origin from apoptotic and necrotic cells. *Cancer Res*. 2001;61(4):1659-1665. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11245480>
- Johnstone A.P., Williams G.T. Role of DNA breaks and ADP-ribosyl transferase activity in eukaryotic differentiation demonstrated in human lymphocytes. *Nature*. 1982;300(5890):368-370. DOI 10.1038/300368A0
- Kaczorowski D.J., Scott M.J., Pibris J.P., Afrazi A., Nakao A., Edmonds R.D., Kim S., Kwak J.H., Liu Y., Fan J., Billiar T.R. Mammalian DNA is an endogenous danger signal that stimulates local synthesis and release of complement factor B. *Mol. Med*. 2012;18(1):851-860. DOI 10.2119/molmed.2012.00011
- Krieg A.M. CpG motifs in bacterial DNA and their immune effects. *Annual Rev. Immunol*. 2002;20(1):709-760. DOI 10.1146/annurev.immunol.20.100301.064842
- Laktionov P.P., Tamkovich S.N., Rykova E.Yu., Bryzgunova O.E., Starikov A.V., Kuznetsova N.P., Sumarokov S.V., Kolomiets S.A., Sevostianova N.V., Vlassov V.V. Extracellular circulating nucleic acids in human plasma in health and disease. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2004;23(6-7):879-883. DOI 10.1081/NCN-200026035
- Ledoux L. Uptake of DNA by living cells. *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol*. 1965;4:231-267. DOI 10.1016/S0079-6603(08)60790-4
- Likhacheva A.S., Nikolin V.P., Popova N.A., Dubatolova T.D., Strunkin D.N., Rogachev V.A., Sebeleva T.E., Erofeev I.S., Bogachev S.S., Yakubov L.A., Shurdov M.A. Integration of human DNA fragments into the cell genomes of certain tissues from adult mice treated with cytostatic cyclophosphamide in combination with human DNA. *Gene Ther. Mol. Biol*. 2007;11(2):185-202
- Ludwig A.K., Giebel B. Exosomes: small vesicles participating in intercellular communication. *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 2012;44(1):11-15. DOI 10.1016/j.biocel.2011.10.005
- MacDougall C.A., Byun T.S., Van C., Yee M.C., Cimprich K.A. The structural determinants of checkpoint activation. *Genes Dev*. 2007;21(8):898-903. DOI 10.1101/gad.1522607
- Medzhitov R., Janeway C. Innate immune recognition: mechanisms and pathways. *Immunol. Rev*. 2000;173(1):89-97. DOI 10.1034/j.1600-065X.2000.917309.x
- Palka-Santini M., Schwarz-Herzke B., Hösel M., Renz D., Auerochs S., Brondke H., Doerfler W. The gastrointestinal tract as the portal of entry for foreign macromolecules: fate of DNA and proteins. *Mol. Genet. Genomics*. 2003;270(3):201-215. DOI 10.1007/S00438-003-0907-2
- Petrova D.D., Dolgova E.V., Proskurina A.S., Ritter G.S., Ruzanova V.S., Efremov Y.R., Potter E.A., Kirikovich S.S., Levites E.V., Taranov O.S., Ostanin A.A., Chernykh E.R., Kolchanov N.A., Bogachev S.S. The new general biological property of stem-like tumor cells (Part II: Surface molecules, which belongs to distinctive groups with particular functions, form a unique pattern characteristic of a certain type of tumor stem-like cells). *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23(24):15800. DOI 10.3390/ijms232415800
- Pisetsky D.S., Ullal A.J. The blood nucleome in the pathogenesis of SLE. *Autoimmun. Rev*. 2010;10(1):35-37. DOI 10.1016/j.autrev.2010.07.007
- Potter E.A., Dolgova E.V., Proskurina A.S., Minkevich A.M., Efremov Y.R., Taranov O.S., Omigov V.V., Nikolin V.P., Popova N.A., Bayborodin S.I., Ostanin A.A., Chernykh E.R., Kolchanov N.A., Shurdov M.A., Bogachev S.S. A strategy to eradicate well-developed Krebs-2 ascites in mice. *Oncotarget*. 2016;7(10):11580-11594. DOI 10.18632/oncotarget.7311
- Potter E.A., Dolgova E.V., Proskurina A.S., Efremov Y.R., Minkevich A.M., Rozanov A.S., Peltek S.E., Nikolin V.P., Popova N.A., Seledtsov I.A., Molodtsov V.V., Zavyalov E.L., Taranov O.S., Bayborodin S.I., Ostanin A.A., Chernykh E.R., Kolchanov N.A., Bogachev S.S. Gene expression profiling of tumor-initiating stem cells from mouse Krebs-2 carcinoma using a novel marker of poorly differentiated cells. *Oncotarget*. 2017;8(6):9425-9441. DOI 10.18632/ONCOTARGET.14116
- Potter E.A., Dolgova E.V., Proskurina A.S., Ruzanova V.S., Efremov Y.R., Kirikovich S.S., Oshikhmina S.G., Mamaev A.L., Taranov O.S., Bryukhovetskiy A.S., Gritsova L.U., Kolchanov N.A., Ostanin A.A., Chernykh E.R., Bogachev S.S. Stimulation of mouse hematopoietic stem cells by angiogenin and DNA preparations. *Braz. J. Med. Biol. Res*. 2024;57:e13072. DOI 10.1590/1414-431X2024E13072
- Raposo G., Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J. Cell Biol*. 2013;200(4):373-383. DOI 10.1083/JCB.201211138
- Rashed M.H., Bayraktar E., Helal G.K., Abd-Ellah M.F., Amero P., Chavez-Reyes A., Rodriguez-Aguayo C. Exosomes: from garbage bins to promising therapeutic targets. *Int. J. Mol. Sci*. 2017;18(3):538. DOI 10.3390/IJMS18030538
- Ratajczak J., Wysoczynski M., Hayek F., Janowska-Wieczorek A., Ratajczak M.Z. Membrane-derived microvesicles: important and underappreciated mediators of cell-to-cell communication. *Leukemia*. 2006;20(9):1487-1495. DOI 10.1038/sj.leu.2404296
- Ritter G., Dolgova E.V., Petrova D.D., Efremov Y.R., Proskurina A.S., Potter E.A., Ruzanova V.S., Kirikovich S.S., Levites E.V., Taranov O.S., Ostanin A.A., Chernykh E.R., Kolchanov N.A., Bogachev S.S. The new general biological property of stem-like tumor cells (Part I. Peculiarities of the process of the double-stranded DNA fragments internalization into stem-like tumor cells). *Front. Genet*. 2022;13:954395. DOI 10.3389/fgene.2022.954395
- Ronquist G. Prostatomes are mediators of intercellular communication: from basic research to clinical implications. *J. Intern. Med*. 2012;271(4):400-413. DOI 10.1111/j.1365-2796.2011.02487.x
- Ruzanova V., Proskurina A., Efremov Y., Kirikovich S., Ritter G., Levites E., Dolgova E., Potter E., Babaeva O., Sidorov S., Taranov O., Ostanin A., Chernykh E., Bogachev S. Chronometric administration of cyclophosphamide and a double-stranded DNA-mix at interstrand crosslinks repair timing, called "Karanahan" therapy, is highly efficient in a weakly immunogenic Lewis carcinoma model. *Pathol. Oncol. Res*. 2022;28:1610180. DOI 10.3389/PORE.2022.1610180
- Sakamoto Y., Ochiya T., Yoshioka Y. Extracellular vesicles in the breast cancer brain metastasis: physiological functions and clinical applications. *Front. Hum. Neurosci*. 2023;17:1278501. DOI 10.3389/FNHUM.2023.1278501
- Saukkonen K., Lakkisto P., Varpula M., Varpula T., Voipio-Pulkki L.M., Pettilä V., Pulkki K. Association of cell-free plasma DNA with hospital mortality and organ dysfunction in intensive care unit patients. *Intensive Care Med*. 2007;33(9):1624-1627. DOI 10.1007/s00134-007-0686-z
- Schubert R., Lettmann C., Doerfler W. Ingested foreign (phage M13) DNA survives transiently in the gastrointestinal tract and enters the bloodstream of mice. *Mol. Gen. Genet*. 1994;242(5):495-504. DOI 10.1007/BF00285273
- Schubert R., Renz D., Schmitz B., Doerfler W. Foreign (M13) DNA ingested by mice reaches peripheral leukocytes, spleen, and liver

- via the intestinal wall mucosa and can be covalently linked to mouse DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997;94(3):961-966. DOI 10.1073/PNAS.94.3.961
- Schubbert R., Hohlweg U., Renz D., Doerfler W. On the fate of orally ingested foreign DNA in mice: chromosomal association and placental transmission to the fetus. *Mol. Gen. Genet.* 1998;259(6):569-576. DOI 10.1007/S004380050850
- Sharma S., Fitzgerald K.A. Innate immune sensing of DNA. *PLoS Pathog.* 2011;7(4):e1001310. DOI 10.1371/JOURNAL.PPAT.1001310
- Sibbald S.J., Eme L., Archibald J.M., Roger A.J. Lateral gene transfer mechanisms and pan-genomes in eukaryotes. *Trends Parasitol.* 2020;36(11):927-941. DOI 10.1016/J.PT.2020.07.014
- Simons M., Raposo G. Exosomes – vesicular carriers for intercellular communication. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2009;21(4):575-581. DOI 10.1016/j.ceb.2009.03.007
- Soucy S.M., Huang J., Gogarten J.P. Horizontal gene transfer: building the web of life. *Nat. Rev. Genet.* 2015;16(8):472-482. DOI 10.1038/NRG3962
- Takeshita F., Ishii K.J. Intracellular DNA sensors in immunity. *Curr. Opin. Immunol.* 2008;20(4):383-388. DOI 10.1016/j.coi.2008.05.009
- Tetta C., Bruno S., Fonsato V., Deregibus M.C., Camussi G. The role of microvesicles in tissue repair. *Organogenesis*. 2011;7(2):105-115. DOI 10.4161/org.7.2.15782
- Vatolin S.Y., Okhapkina E.V., Matveeva N.M., Shilov A.G., Baiborodin S.I., Philimonenko V.V., Zhdanova N.S., Serov O.L. Scheduled perturbation in DNA during in vitro differentiation of mouse embryo-derived cells. *Mol. Reprod. Dev.* 1997;47(1):1-10. DOI 10.1002/(SICI)1098-2795(199705)47:1<::AID-MRD1>3.0.CO;2-R
- Xia J., Guo Z., Yang Z., Han H., Wang S., Xu H., Yang X., Yang F., Wu Q., Xie W., Zhou X., Dermauw W., Turlings T.C.J., Zhang Y. Whitefly hijacks a plant detoxification gene that neutralizes plant toxins. *Cell*. 2021;184(7):1693-1705.e17. DOI 10.1016/J.CELL.2021.02.014
- Yakubov L., Rogachev V., Likhacheva A., Bogachev S., Sebeleva T., Shilov A., Baiborodin S., Petrova N., Mechetina L., Shurdov M., Wickstrom E. Natural human gene correction by small extracellular genomic DNA fragments. *Cell Cycle*. 2007;6(18):2293-2301. DOI 10.4161/cc.6.18.4729
- Zou L. Single- and double-stranded DNA: building a trigger of ATR-mediated DNA damage response. *Genes Dev.* 2007;21(8):879-885. DOI 10.1101/gad.1550307

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 13.06.2024. После доработки 21.08.2024. Принята к публикации 05.09.2024.