

ОБЗОРНЫЕ
И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

УДК 575.162:575.224.232

ГЕНОМНАЯ АРХИТЕКТУРА ХРОМОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ЧЕЛОВЕКА

© 2016 г. А. А. Кашеварова, И. Н. Лебедев

Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томск 634050

e-mail: anna.kashevarova@medgenetics.ru

Поступила в редакцию 07.09.2015 г.

В обзоре рассматриваются особенности архитектуры генома, предрасполагающие к возникновению вариаций числа копий ДНК, лежащих в основе нового класса хромосомных болезней человека – синдромов реципрокных микроделений и микродупликаций. Описаны молекулярные механизмы генерации таких микроструктурных хромосомных аномалий. Обсуждаются проблемы интерпретации их клинической значимости и построения гено-фенотипических корреляций. Представлена классификация фенотипов, обусловленных реципрокными микроделениями и микродупликациями хромосом. Проведена систематизация опубликованных по состоянию на 2015-й год случаев реципрокных мутаций, ассоциированных с наследственной и врожденной патологией у человека и затрагивающих 58 хромосомных регионов.

Ключевые слова: хромосомные болезни человека, синдромы реципрокных микроделений и микродупликаций хромосом, вариации числа копий ДНК, гено-фенотипические корреляции.

DOI: 10.7868/S0016675816040068

Долгое время понятие геномных нарушений относилось к рекуррентным и обычно субмикроскопическим вариациям числа копий ДНК (Copy Number Variations, CNVs), затрагивающим нестабильные области генома [1]. Под CNV понимается фрагмент ДНК размером более одной тысячи пар нуклеотидов, по числу копий отличающийся от референсного генома [2]. Рекуррентные CNVs (микроделения и микродупликации) характеризуются практически идентичными точками разрывов и размером у разных индивидов. Основным генетическим механизмом, обуславливающим возникновение таких нарушений, является внутри- или межхромосомная неаллельная гомологичная рекомбинация (Nonallelic Homologous Recombination, NAHR), или, другими словами, неравный кроссинговер, главным образом между низкокопийными повторами ДНК (Low-Copy Repeats, LCRs) [3–5]. Однако позднее выяснилось, что не все рекуррентные структурные вариации фланкированы низкокопийными повторами. Так, например, в ряде случаев вариации также могут быть опосредованы длинными диспергированными повторами (Long Interspersed Nuclear Elements, LINEs) или эндогенными ретровирусами человека (Human Endogenous Retroviruses, HERVs), которые в совокупности занимают свыше 25% генома человека [6, 7].

Большая часть патогенных микроделений и микродупликаций хромосом представляют собой редкие нерекуррентные вариации, не обусловленные LCRs [8]. Нерекуррентные CNVs характе-

ризуются вариабельной локализацией точек разрывов и размером, что значительно затрудняет интерпретацию их клинических эффектов. Очевидно, другие особенности архитектуры генома, кроме LCRs, могут инициировать формирование нерекуррентных мутаций. Спектр и вклад таких элементов и механизмы, приводящие к редким патогенным CNVs (микроделениям и микродупликациям), менее исследованы. Основываясь на данных о присутствии в областях разрывов коротких последовательностей микрогомологии, предполагаются различные механизмы возникновения нерекуррентных микроделений/микродупликаций, как, например, негомологичное соединение концов (Non-Homologous End Joining, NHEJ), альтернативное NHEJ или остановка вилки репликации и переключение матрицы (Fork Stalling and Template Switching, FoSTeS) [9, 10]. Данные механизмы, в основе которых лежит репликация ДНК, свидетельствуют более вероятно о том, что не только мейотические, но и митотические события играют важную роль в генерации редких патогенных CNVs.

В среднем геном человека содержит более 1000 CNVs, затрагивающих около 4 млн пн [11]. Около 15% вариаций потенциально имеют значительный клинический эффект, включая изменение структуры и дозы генов, нарушение генной регуляции и проявление рецессивных аллелей [12]. У пациентов с микроделениями и микродупликациями различных участков хромосом регистрируют многообразие фенотипических признаков, за-

частую перекрывающихся при разных CNVs, что затрудняет постановку диагноза врачом только на основе клинической картины.

Настоящий обзор направлен на систематизацию данных о молекулярно-генетических основах нового класса хромосомных болезней человека – синдромов реципрокных микроделений и микродупликаций хромосом, обусловленных поллярными изменениями копияности генов в одном и том же хромосомном регионе. Число таких хромосомных регионов достигает, по состоянию на 2015-й год, 58 единиц. В обзоре рассмотрены механизмы генерации реципрокных CNVs в геноме человека и особенности их фенотипической манифестации.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПОВТОРОВ ДНК В ГЕНОМЕ ЧЕЛОВЕКА, ОПОСРЕДУЮЩИХ ВОЗНИКНОВЕНИЕ ХРОМОСОМНЫХ МИКРОДЕЛЕЦИЙ И МИКРОДУПЛИКАЦИЙ

С выявлением большого количества CNVs, распределенных по всему геному, закономерно возник вопрос о том, чем обусловлена его такая вариабельность. Оказалось, что области, фланкирующие CNVs, могут содержать различные типы повторов ДНК, которые путем разнообразных молекулярных механизмов приводят к возникновению структурных вариаций.

К таким повторам относятся:

I. Низкокопийные:

1) собственно низкокопийные повторы (Low-copy repeats, LCRs) размером 10–400 тпн, с идентичностью последовательности 95–97%;

2) сегментные дупликации (Segmental duplications, SDs) размером 1–100 тпн, с идентичностью последовательности 90–95%;

3) собственные цепи (Self chains, SCs) – размером 150–1000 пн.

II. Высококопийные (диспергированные):

1) короткие диспергированные повторы (Short interspersed nuclear elements, SINEs) размером 100–500 пн;

2) длинные диспергированные повторы (Long interspersed nuclear elements, LINEs) размером от 6 тпн;

3) эндогенные ретровирусы человека (Human endogenous retroviruses, HERVs).

Кроме того, повторы бывают прямые и обратные (инвертированные), определяя таким образом тип мутации – делеция или дупликация в первом случае и инверсия во втором. Инвертированные повторы (inverted repeats, IRs) также могут вызывать ошибки репликации ДНК и таким образом индуцировать формирование CNV.

Собственно низкокопийные повторы ДНК и сегментные дупликации

LCRs представляют собой блоки повторов размером 10–400 тпн с более 95–97%-ной идентичной последовательностью ДНК [3] и занимают до 5% генома человека [4]. Идентичность последовательности SDs составляет 90–95%, а размер – 1–100 тпн [13]. SDs по характеристикам частично пересекаются с собственно низкокопийными повторами, поэтому иногда эти термины используют как синонимы. SDs могут содержать гены, псевдогены, эндогенные ретровирусные последовательности или другие паралогиические фрагменты. Размер, уровень гомологии фрагментов, расстояние между этими элементами и ориентация относительно друг друга влияют на структуру генома и могут привести к его нестабильности. SDs могут вызывать рекуррентные делеции, дупликации и инверсии одинакового размера за счет неправильного расположения хромосом или хроматид и последующей неаллельной гомологичной рекомбинации между этими участками [3, 14].

SDs неравномерно распределены по геному. Существуют выраженные различия внутри хромосом и между ними [13]. В отличие от крупных кластеров SDs в субтеломерных и перичентромерных областях большинства хромосом, они также могут накапливаться внутри плеч хромосом [15, 16]. Эти скопления характеризуются повышенной геномной нестабильностью, что проявляется в высокой вероятности дополнительных инсерций SDs во фланкирующих их областях. Данное явление получило название экранирования сегментных дупликаций [17]. Более того, такие скопления повторов предрасположены к возникновению различных структурных вариантов, многие из которых оказываются патогенетически значимыми [1].

Предсказано, что 6–9% генома человека (89–198 областей) может подвергаться неаллельной гомологичной рекомбинации, опосредованной SDs, с возникновением CNVs [4, 18, 19]. Различия в числе идентифицированных регионов можно объяснить разными версиями генома и методами, использованными для биоинформационного анализа. К геномным регионам с высокой плотностью сегментных дупликаций относятся 16p11.2p12.1 (22 пары SDs), 10q11.21q11.23 (18 пар), 5q13.2 (13 пар) и 15q25.2 (12 пар).

Собственные цепи ДНК

Собственные цепи (SCs) являются подклассом коротких низкокопийных повторов [20, 21]. Размер SCs варьирует от 150 пн до 1 тпн [22]. Эти элементы имеют небольшое количество совпадающих последовательностей в геноме человека. В 2013 г. при изучении микроделении гена *NRXN1*

(2p16.3) и фланкирующих ее областей было показано, что противоположно ориентированные парные SCs в значительном количестве представлены рядом с точками разрывов [23]. Авторы исследования утверждают, что SCs могут увеличивать геномную нестабильность и вызывать делеции посредством ошибок репликации ДНК. Другими исследователями была построена карта расположения SC-областей в геноме человека [22]. Они обнаружили значительный сдвиг распределения точек разрывов при CNV в областях SC-элементов, что указывает на индукцию ошибок репликации ДНК и далее различных типов CNVs (микроделетий и микродупликаций) через опосредованные SC вторичные структуры. Таким образом, SCs представляют собой новый класс структурных элементов ДНК, предрасполагающих к геномной нестабильности и CNV.

Короткие диспергированные повторы

SINEs – короткие последовательности ДНК (100–400 пн), содержащие промотор РНК-полимеразы III [24] и составляющие около 11% генома человека [25]. По-видимому, SINEs представляют собой процессированные псевдогены. Как правило, они окружены прямыми повторами – сайтами-мишенями дупликаций. Наиболее представлены среди SINEs *Alu*-элементы, которые в большом количестве появились во время эволюции приматов [26]. *Alu*-элементы представляют собой димеры, состоящие из двух повторов длиной около 130 пн. Они фланкируют гены, встречаются в интронах, в сателлитной ДНК и в составе кластеров вместе с другими вставочными последовательностями. Посредством NAHR *Alu*-элементы участвуют в формировании CNVs, особенно микроделетий [27, 28]. Так, предполагается, что в результате гомологичной рекомбинации между *Alu*-последовательностями образуются микроделетии в гене рецептора липопротеина низкой плотности (*LDLR*). Как следствие экзоны, кодирующие часть рецептора, пронизывающую мембрану, а также его цитоплазматический участок, делетированы. Мутантные белки не встраиваются в мембрану, а выводятся из клетки, что приводит к накоплению в плазме носителей такой делеции холестерина и развитию семейной гиперхолестеринемии у гетерозигот и раннему атеросклерозу и даже инфаркту у детей гомозигот [29].

В настоящее время склоняются к тому, что *Alu*-опосредованные геномные мутации скорее являются результатом ошибок репликации ДНК, таких как остановка вилки репликации и переключение матрицы (FoSTeS), индуцированные микророгомлогией ошибки репликации (MMBIR) [30], обусловленное микророгомлогией соединение концов (Microhomology-Mediated End Joining, MMEJ) или механизм, опосредованный го-

мологичной или низкочастотной рекомбинацией между элементами с идентичностью последовательности менее 90% [31].

Длинные диспергированные повторы

Классические представители длинных диспергированных повторов – LINE-1 (L1) элементы, размером 6–8 тпн [32]. Они занимают 17% генома человека и посредством NAHR также могут обеспечивать геномную нестабильность, приводящую к заболеваниям [33]. Члены семейства LINE-1 фланкируют гены, встречаются в интронах и сателлитной ДНК. Иногда LINE-1 последовательности образуют кластеры. Как и SINE, LINE-1 часто бывают окружены прямыми повторами, но, в отличие от SINE, LINE-1 не являются псевдогенами обычных генов, а представляют собой мобильные элементы, которые амплифицировались и интегрировались в новые геномные сайты.

Сравнительный анализ геномов человека и шимпанзе показал, что существуют 73 специфичных для человека делеции, обусловленные LINE-ассоциированной рекомбинацией, и 55 из них могут возникать в результате NAHR [34]. В одном из недавних исследований с помощью молекулярных методов было подтверждено, что NAHR-опосредованные события могут происходить между элементами ДНК, размер гомологичных последовательностей в которых не более 4 тпн [35]. Этими же авторами с помощью биоинформационного анализа показано, что пары LINE с гомологичной последовательностью не более 1 тпн присутствуют в точках разрывов при CNV. Очевидно, минимальная идентичность последовательности ДНК для инициации CNVs составляет 95–96% для длинных LINEs и 96–97% – для коротких. Установлено также, что каждый условно здоровый индивид является носителем в среднем трех различных вариаций, возникновение которых опосредовано LINE-элементами.

Эндогенные ретровирусы человека

Эндогенные ретровирусы человека (HERVs) занимают около 0.8–4.9% геномной ДНК человека [36, 37], являясь следствием интеграции вирусной ДНК в геном предков млекопитающих [38, 39]. Все или большая часть этих элементов содержат вариации последовательности, делеции или инсерции, которые препятствуют их транспозиции или инфицированию, но не препятствуют рекомбинации между элементами [40]. С использованием биоинформационных подходов показано существование 170 перекрывающихся пар ретровирусных последовательностей, кластеризующихся в 70 областях генома. Больше всего таких пар HERV расположено на хромосоме 6. Таким образом, около 12.1% генома человека может

подвергаться микроделециям/микродупликациям путем NHR между последовательностями эндогенных ретровирусов человека [37]. С помощью данного механизма они способны индуцировать крупные делеции, приводящие к гипотонии, задержке двигательного и когнитивного развития и нарушению речи [41, 42]. В нескольких исследованиях показана ассоциация HERV с CNV в локусе *AZFα*, связанном с мужским бесплодием [43, 44].

ВРЕМЯ РЕПЛИКАЦИИ КАК ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СВОЙСТВО АРХИТЕКТУРЫ ГЕНОМА ВЫСШЕГО ПОРЯДКА И ЕГО АССОЦИАЦИЯ С CNV

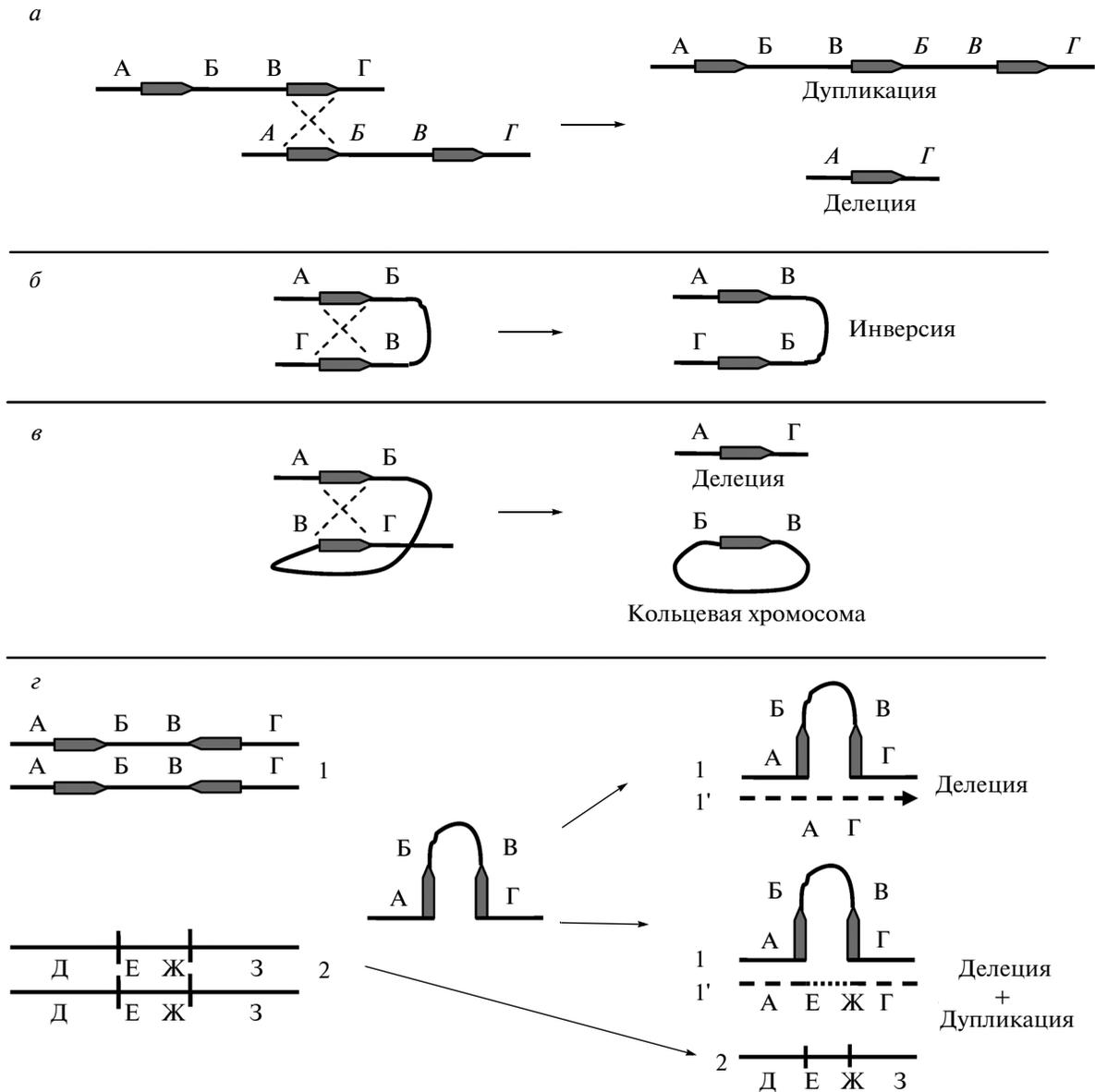
Оказалось, что не только структурная организация генома сама по себе, но и ее функциональные характеристики могут предопределять формирование локальной геномной нестабильности. Так, в геноме человека различные сегменты хромосом реплицируются в определенном временном порядке [45], а сам геном пространственно разделен на зоны репликации. Репликоны из одной пространственной области компарментализации хроматина, запускающиеся синхронно, т.е. имеющие одно и то же время репликации, получили название репликационного домена. Геном состоит из нескольких репликационных доменов с различным временем репликации. Установлена связь между временем репликации и особенностями первичной структуры генома [46]. Геномные области с ранней репликацией обычно содержат больше генов, меньше LINEs и больше GC-динуклеотидов [47, 48]. Показана связь между ранним либо поздним временем репликации и CNV [49]. Одним из вариантов нарушения времени репликации является aberrantная асинхронная репликация локусов, которые в норме реплицируются синхронно [50]. Аномальная программа репликации, очевидно, вносит заметный вклад в возникновение геномной нестабильности и таким образом увеличивает частоту хромосомных перестроек и CNVs [51]. Анализ соматических нарушений числа копий ДНК в различных опухолевых клетках показал, что границы делеций чаще локализованы в поздно реплицирующихся регионах, в то время как границы амплификаций – в рано реплицирующихся [52]. Высказывается предположение о том, что общая динамика репликации, а не только ее раннее или позднее начало, вносит вклад в формирование CNV [14]. Показано, что с возникновением CNV ассоциированы более медленная скорость вилки репликации и ее более частые остановки [53].

МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ CNV

Основным механизмом формирования рекуррентных CNVs является неаллельная гомологичная рекомбинация. В результате ошибок рекомбинации в мейозе возникает до 69% структурных геномных мутаций [54]. Путем NHR между прямыми повторами возникают реципрокные делеции и дупликации. В случае обратных (инвертированных) повторов NHR ведет к образованию инверсий (рисунок). Такие повторяющиеся элементы, как LCR/SD, SINE/*Alu*, LINE, HERV, могут опосредовать этот механизм образования CNV.

Что касается перекрывающихся нереккуррентных вариаций числа копий ДНК различного размера, архитектура генома (предположительно SC, *Alu*, IR) также может стимулировать их образование, но посредством других недавно описанных молекулярных механизмов, основанных на процессе репликации: опосредованная микрогомологией, индуцированная разрывами репликация, остановка вилки репликации и перемена матрицы [9, 10], обусловленное микрогомологией соединение концов и механизм, опосредованный гомологичной или низкочастотной рекомбинацией между элементами с идентичностью последовательности менее 90% [31].

IRs с высокой идентичностью последовательности в смежных локусах во время репликации ДНК могут располагаться относительно друг друга таким образом, что будут способствовать возникновению специфических вторичных структур, например крестов [55]. Эти структуры, в свою очередь, вызывают остановку вилки репликации ДНК с последующим перескакиванием ДНК-полимеразы на ошибочный локус для продолжения репликации, что приведет к формированию CNV [56]. При участии такого механизма часто возникают сложные CNVs с комбинацией делеций и дупликаций. Chen с соавт. [57] описали три таких комплексных CNVs, возникновение которых можно объяснить с помощью модели серийного проскальзывания репликации ДНК. IRs могут индуцировать сложные CNVs, например такие, которые обнаруживаются в локусах Xq28 и Xq22, затрагивая гены *MECP2* и *PLP1* [58]. При изучении механизмов формирования сложных CNVs в локусе *PLP1* в точках разрывов были обнаружены как микрогомология, так и IRs, что предполагает участие в возникновении этих CNVs механизмов остановки вилки репликации и IR-индуцированного aberrantного процесса репарации соответственно [59]. Данная модель MMBIR используется для объяснения формирования сложных CNVs с вовлечением отдельных генов или даже экзонов [9].



Механизмы формирования структурных хромосомных aberrаций путем неаллельной гомологичной рекомбинации между прямыми повторами ДНК (а), инвертированными повторами (б), путем внутривитриной неаллельной гомологичной рекомбинации между прямыми повторами (в), а также механизмы, опосредованные ошибками репликации ДНК (е), где 1 – условно хромосома 1; 2 – условно хромосома 2; 1' – реплицированная хромосома 1. Сплошные линии показывают одностороннюю ДНК, пунктирные линии – вновь синтезированные нити ДНК.

ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ПРОТЯЖЕННЫХ ГЕНОМНЫХ ВАРИАЦИЙ

Накопление данных об одних и тех же CNVs в геноме человека, как при патологии, так и у здоровых индивидов, остро поставило проблему интерпретации их клинической значимости. Во-первых, низкая частота большинства вариаций лишает возможности провести адекватный статистический анализ их клинических эффектов. Во-вторых, поскольку некоторые CNVs обусловлены

неаллельной гомологичной рекомбинацией между низкокопийными повторами ДНК, повторяемость таких событий не всегда детерминирует их патогенность, но является следствием локальной архитектуры генома. В-третьих, области CNVs обычно содержат несколько генов, усугубляя проблему определения клинической значимости изменения дозы отдельных генов, особенно в контексте понятия “смежных генных синдромов”. И наконец, определение эффекта CNV часто осложняется клиническим полиморфизмом, низ-

кой пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью локусов [60].

По мнению некоторых авторов, обнаружение одной и той же CNV и у здоровых, и у больных наиболее вероятно обусловлено вариабельной экспрессивностью [61]. Изучение таких CNVs в хорошо клинически обследованных и описанных семьях скорее всего обнаружит, что большая часть подобных вариаций представляется фенотипически, но в некоторых случаях эффект может быть менее выраженным в зависимости от других генетических и негенетических модификаторов. Существуют несколько объяснений вариабельной экспрессивности и клинического полиморфизма геномных нарушений. Во-первых, протяженность делеции или дупликации может быть различной с вовлечением разного количества дозозависимых генов. Такая картина наблюдается при синдромах Смит–Магенис [62], Потоки–Лупски [63], Вильямса [64], синдроме микроделеции 15q24.3 [65]. Картирование подобных CNVs позволяет выделить минимальный перекрывающийся регион, кандидатные гены (или даже ген), ассоциированные с заболеванием. В качестве примеров можно привести ген *JAG1* при синдроме Алажилля [66], ген *RAI1* при синдроме Смит–Магенис [67], гены *PAFH1B1*, *LIS1* и *YWHAЕ* при синдроме Миллера–Дикера [68]. В то же время не для всех геномных нарушений размер CNV коррелирует с клиническими симптомами (например, при синдромах реципрокных микроделений и микродупликаций 1q21.1, 16p13.11), указывая на другие возможные механизмы формирования клинического полиморфизма.

Осложняет интерпретацию патогенетической значимости CNVs также тот факт, что точки разрывов зачастую локализованы в областях SDs, что вследствие сложной организации дупликационных блоков не позволяет точно установить координаты мутации. Кроме того, эти области богаты генами с неизвестными функциями, т.е. возможно, что незначительные изменения локализации самих точек разрывов могут обуславливать клинический полиморфизм [61]. В качестве примера такой ситуации может служить микроделеция 15q13.3, локализованная между крупными, идентичными блоками SDs. С накоплением данных стало очевидно, что микроделеция 15q13.3 ассоциирована с широкой клинической картиной, включающей задержку развития, множественные врожденные пороки развития и судороги [69], а также регистрируется примерно у 1% пациентов со спорадической эпилепсией, при семейных случаях идиопатической генерализованной эпилепсии [70] и у здоровых индивидов. Со временем был картирован минимальный критический патологический регион, размер которого составил 680 тпн, содержащий гены *CHRNA7* и *OTUD7* [71]. Однако, несмотря на имеющиеся свидетельства в

пользу *CHRNA7* в качестве кандидатного гена для нейрологических расстройств, вероятно, что гетерозиготные делеции минимального критического региона приводят к нейропсихическим расстройствам, эпилепсии, либо их сочетанию при наличии других CNVs или генетических модификаторов, тогда как отсутствие самого гена *CHRNA7* может привести к более тяжелым когнитивным нарушениям [61].

Большинство работ, посвященных микроструктурным хромосомным мутациям у пациентов с интеллектуальными нарушениями, сосредоточены на изучении вклада генов, локализованных в области CNV, в формирование патологических фенотипов. Так, было показано, что микроделеция 16p12.1 размером 520 тпн является несиндромальной, т.е. ассоциированной с вариабельными фенотипами, и наследуется в 95% случаев [61]. Исследование родственников пробандов показало, что родители-носители мутации на самом деле имели субклинические проявления нейропсихического расстройства, включая депрессию, биполярное расстройство, умеренное нарушение обучаемости или судороги. Так в чем же причина подобного клинического полиморфизма? Было показано, что около 25% пробандов также являлись носителями другой крупной делеции или дупликации. Это в 40 раз чаще по сравнению с частотой встречаемости сочетания двух и более CNV размером более 500 тпн в общей популяции. Кроме того, клинические черты у пациентов с двумя CNVs отличались от тех, у кого была зарегистрирована только одна мутация. Очевидно, что две крупные CNVs у одного индивида приведут к увеличению или уменьшению дозы многих генов, посредством этого создавая сенсibilизированный геномный фон. Вероятно, одной мутации достаточно для формирования некоторых нейропсихических отклонений, тогда как вторая мутация приводит к более тяжелому клиническому проявлению заболевания, сопровождающемуся умственной отсталостью и задержкой развития [61]. Авторами показана сильная корреляция между долей унаследованных мутаций и частотой мутаций, приобретенных *de novo* ($r = 0.87$, $P > 0.01$). Данная зависимость отражает функцию приспособленности, где геномные нарушения, ассоциированные с тяжелыми синдромами, подвергаются действию сильного отбора и, следовательно, могут быть обусловлены исключительно событиями *de novo*. Описанные наблюдения и расчеты легли в основу так называемой “двухударной модели”, которая вначале была предложена для объяснения эффектов взаимодействия крупных CNVs, однако очевидно, что вторая мутация также может быть представлена мелкими CNVs или даже однонуклеотидной заменой. Предполагая, что такие нозологически отдельные патологии как эпилепсия, интеллектуальные рас-

Таблица 1. Примеры зеркальных, идентичных и уникальных фенотипов

Область	Зеркальные		Идентичные	Уникальные	
	микроделеция	микродупликация		микроделеция	микродупликация
1q21.1 дистальная	Микроцефалия	Макроцефалия	Умственная отсталость, выступающие лобные бугры, пороки сердца, судороги	Глубоко посаженные глаза, нос картошкой	Гипертелоризм глаз
	Низкий рост	Высокий рост			
3q29	Узкое лицо	Круглое лицо	Микроцефалия, антимонолоидный разрез глаз	Сглаженный фильтр, расщелина губы и неба	Нос картошкой, плоская стопа
16p11.2	Макроцефалия	Микроцефалия	Признаки аутизма, нарушение речи, СДВГ, нарушение моторики	Аномалии позвоночника и спинного мозга	Фимоз, гипоспадия
	Увеличение массы тела	Отставание в массе тела			
17q12	Макроцефалия, долихоцефалия	Микроцефалия	Умственная отсталость, аутизм, заболевания почек	Диабет MODY, патология печени, частые инфекции	Агрессия, членовредительство, эпилепсия, синофриз

Примечание. В таблице приведены примеры фенотипов, классификация которых может меняться с описанием новых случаев.

стройства, шизофрения и аутизм имеют некоторые общие пути развития, исход заболевания может различаться в зависимости от общего груза дозозависимых генов у пробанда и затронутых регуляторных путей. Кроме того, “двухударная модель” привлекательна тем, что может объяснить часто описываемую коморбидность между интеллектуальными нарушениями и другими неврологическими фенотипами в семьях, например зарегистрированы такие сочетания, как нарушение обучаемости и шизофрения, умственная отсталость и синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [72, 73].

Кроме функционально значимых генов, 99% обнаруженных на данный момент CNVs затрагивают безгенные консервативные некодирующие последовательности (conserved noncoding sequences – CNSs). CNSs занимают 1–2% генома человека и насчитывают около 327 тыс. вариантов. Большинство из них межгенные [74, 75]. Эволюционный анализ указывает на консервативную функциональную роль этих последовательностей [76, 77], а мутации в CNSs приводят к таким заболеваниям, как талассемия, преаксиальная полидактилия, X-сцепленная глухота (тип 3) [78–81]. Поскольку CNSs также могут выступать в качестве дозозависимых элементов, то CNVs, затрагивающие эти последовательности, с высокой вероятностью будут вносить вклад в фенотипическую вариабельность или развитие заболеваний.

ГЕНО-ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ ПРИ РЕЦИПРОКНЫХ CNVs

На сегодняшний день предпринята единственная попытка интерпретации клинических фенотипов при реципрокных CNVs [60]. Авторами предложено разделение фенотипов на пять классов: зеркальные, идентичные, перекрывающиеся, уникальные и вариабельные. Следует подчеркнуть, что под фенотипами понимаются не целые синдромы, а отдельные эндофенотипы, их составляющие.

Зеркальные фенотипы. Фенотипы являются диаметрально противоположными (табл. 1) [73]. В связи с наличием зеркальных эндофенотипов интересную гипотезу высказали и подтвердили Hammond с соавт. [82]. Основываясь на том, что изменение дозы некоторых генов приведет к нарушению морфологии различных областей лица, они показали, что ряд реципрокных CNVs могут приводить к четко противоположному изменению некоторых количественных лицевых признаков. Так, инвертировав 3D-изображения лиц пациентов с микродупликацией 7q11.23, авторы получили изображения, напоминающие лица пациентов с синдромом Вильямса–Бойрена (плоская переносица, маленький вздернутый нос, длинный фильтр, полные губы, уплощение скул, микро- или ретрогнатия), обусловленным реципрокной микроделецией 7q11.23. Дозозависимыми генами в этой области, ассоциированными с черепно-лицевыми дисморфиями, являются

GTF2IRD1 и *GTF2I*, продукты которых участвуют в регуляции модификации хроматина и транскрипции [83, 84].

При синдромах реципрокных дистальных микроделеций и микродупликаций 1q21.1 у пациентов отмечены микроцефалия и макроцефалия соответственно. Дозозависимым геном в этой области, определяющим размер головы, является *HYDIN2* (OMIM 610813). На мышах показано, что отсутствие белкового продукта данного гена приводит к нарушению подвижности ресничек эпидимных клеток, движению ликвора в мозге и гидроцефалии [85].

Идентичные фенотипы. Известно несколько примеров, когда ключевые признаки микроделеций и микродупликаций одного и того же хромосомного региона идентичны, т.е. встречаются при обеих реципрокных мутациях. Например, микроделеция 22q11.2 приводит к синдромам Ди Джорджи (OMIM 188400) и велокардиофациальному (OMIM 192430). Оба эти синдрома характеризуются конотрункальными врожденными пороками сердца, небо-глоточной недостаточностью, гипопаратиреозом, аплазией или гипоплазией тимуса, черепно-лицевыми дисморфиями, трудностями в обучении и психическими расстройствами. В области 22q11.2 также обнаружены реципрокные микродупликации. Фенотипически такие пациенты могут иметь множественные дефекты, описанные при микроделеции 22q11.2: пороки сердца, небо-глоточную недостаточность с расщелиной неба или без нее, гнусавость и урогенитальные аномалии. Пороки сердца и небо-глоточная недостаточность, появляющиеся как при микроделеции, так и при микродупликации 22q11.2, относятся к идентичным признакам.

Уникальные, перекрывающиеся и переменные фенотипы. Некоторые признаки являются уникальными для микроделеций или для реципрокных микродупликаций. Так, например, эпилепсия ассоциирована с микроделецией 16p11.2, но не встречается при реципрокной микродупликации 16p11.2 [86].

Другие признаки могут быть перекрывающимися, т.е. встречаться при микроделециях и микродупликациях разных областей, например выступающие лобные бугры (*del1q21.1*, *del5q35*, *dup8p23.2*, *del16p13.3*), глубоко посаженные глаза (*del1q21.1*, *del15q11-q13*, *del/dup22q11.2*), короткий фильтр (*del3q29*, *dup7q11.23*) и мн. др. [73]. Однако очевидно, что данная группа фенотипов не имеет прямого отношения к реципрокным CNVs, поскольку здесь сравниваются признаки при микроделециях и микродупликациях разных регионов хромосом, и речь, таким образом, идет о генетической гетерогенности этих признаков.

Под переменными фенотипами предложено рассматривать такие случаи, когда признак при

одной и той же мутации у одного пациента регистрируется, а у другого отсутствует. Так, при микроделеции 15q13.3 переменный фенотип включает умственную отсталость, аутизм, шизофрению, судороги и эпилепсию [60]. Осложняет интерпретацию клинической значимости данной CNV тот факт, что эта микроделеция выявляется также у здоровых родственников пробандов и в контрольной популяции. Категория переменных фенотипов, предложенная Golzio и Katsanis [60], так же как и перекрывающиеся фенотипы, представляется спорной для описания клинических эффектов реципрокных CNVs, поскольку имеет отношение, прежде всего, к пенетрантности вариаций в числе повторов ДНК.

МИКРОДЕЛЕЦИОННЫЕ И МИКРОДУПЛИКАЦИОННЫЕ СИНДРОМЫ

Применение современных полногеномных технологий выявило ранее недооцененный уровень индивидуальной геномной переменности у человека, обусловленной CNVs. Активное использование высокоразрешающих микрочиповых технологий и так называемого диагностического алгоритма “от генотипа”, когда на первом этапе проводится анализ CNVs в клинически гетерогенной группе пациентов, привело к идентификации и описанию большого количества микроделеционных и микродупликационных синдромов. Некоторые клинические особенности, наблюдаемые у пациентов, пересекаются при синдромах, обусловленных структурными мутациями в разных регионах хромосом с вовлечением различных генов. К настоящему времени описано более 230 микроделеций и 80 микродупликаций у пациентов с нарушениями развития и умственной отсталостью. Постепенно в регионах хромосом, соответствующих известным микроделеционным синдромам, обнаруживаются реципрокные патогенные микродупликации. Патологии, обусловленные микроделециями и микродупликациями одного и того же локуса, получили название “сестринских геномных болезней” (*genomic sister-disorders*) [87]. Данные о реципрокных мутациях (микроделециях и микродупликациях одной и той же области) обнаружены нами в литературе для 58 локусов и систематизированы в табл. 2.

Важно отметить и тот факт, что использование высокоразрешающих технологий в диагностических целях приводит к обнаружению в протяженных областях, ассоциированных с описанными ранее делеционными синдромами, небольших микроделеций, иногда даже моногенных, т.е. затрагивающих один ген или его фрагмент, а также реципрокных микродупликаций. Это позволяет изучить вклад изменения дозы отдельных генов в

Таблица 2. Реципрокные хромосомные aberrации в геноме человека

№	Локус	Синдром или мутация	Номер в каталоге OMIM или литературная ссылка	Кандидатные гены
1	1p32-p31	Синдром микроделеции 1p32-p31	613735	<i>FOXD3, ALG6, ITGB3BP, PGM1, DLEU2L, KIAA1799, ROR1</i>
		Синдром микродупликации 1p31	164750	
2	1q21.1	Синдром проксимальной микроделеции 1q21.1 (синдром тромбоцитопении и аплазии лучевой кости)	274000	<i>RBM8A</i>
		Синдром проксимальной микродупликации 1q21.1	[94]	
3	1q21.1	Синдром дистальной микроделеции 1q21.1	612474	<i>HYDIN, GJA5, GJA8, BCL9, PDZK1, PRKAB2</i>
		Синдром дистальной микродупликации 1q21.1	612475	
4	2q13	Микроделеция 2q13	[95]	<i>BCL2L11, ANAPC1, MERTK</i>
		Микродупликация 2q13		
5	2q23.1	Синдром микроделеции 2q23.1	[96]	<i>MBD5</i>
		Синдром микродупликации 2q23.1		
6	2q31.1	Синполидактилия I	186000	<i>HOXD13</i>
		Синдром микродупликации 2q31.1	613681	
7	2q32-q33.1	Синдром микроделеции 2q32-q33	[97]	<i>SATB2, KCTD18, ADAM23</i>
		Микродупликация 2q33		
8	3p26.3	Микроделеция <i>CHL1</i>	[93]	<i>CHL1</i>
		Микродупликация <i>CHL1</i>		
9	3p26.3	Микроделеция <i>CNTN6</i>	[91, 92]	<i>CNTN6</i>
		Микродупликация <i>CNTN6</i>		
10	3p25	Интерстициальная микроделеция 3p25	[98]	<i>SRGAP3</i>
		Интерстициальная микродупликация 3p25	[99]	
11	3p21.31	Микроделеция 3p21.31	[98]	—
		Микродупликация 3p21.31	[100]	
12	3q13.31	Синдром микроделеции 3q13.31	615433	<i>DRD3, ZBTB20</i>
		Микродупликация 3q13.31	[101]	
13	3q29	Синдром микроделеции 3q29	609425	<i>FBXO45, PAK2, DLG1</i>
		Синдром микродупликации 3q29	611936	
14	5p13.2	Синдром Корнелии де Ланге	122470	<i>NIPBL</i>
		Синдром микродупликации 5p13	613174	
15	5q35	Синдром Сотоса 1	117550	<i>NSD1</i>
		Синдром микродупликации 5q35	[102]	
16	6p25	Микроделеция 6p25	[98]	—
		Микродупликация 6p25	[103]	
17	7q11.23	Синдром Вильямса–Бойрена	194050	<i>ELN</i>
		Синдром микродупликации 7q11.23	609757	

Таблица 2. Продолжение

№	Локус	Синдром или мутация	Номер в каталоге OMIM или литературная ссылка	Кандидатные гены
18	8p23.1	Микроделеция 8p23.1	[104]	<i>GATA4, SOX7, CLDN23</i>
		Синдром микроудупликации 8p23.1	[105]	
19	8p21	Микроделеция 8p21	[98]	<i>STMN4, DPYSL2</i>
		Микроудупликация 8p21	[106]	
20	8q12	Микроделеция 8q12	[107]	<i>CHD7</i>
		Микроудупликация 8q12	[98]	
21	8q22.1	Синдром маски из Наблуса	608156	<i>GDF6, SDC2</i>
		Синдром микроудупликации 8q22.1 (синдром Ле-ри)	151200	
22	9q22.3	Микроделеция 9q22.3	[98]	<i>PTCH1</i>
		Микроудупликация 9q22.3	[108]	
23	9q34.3	Синдром Клеефстра	610253	<i>EHMT1</i>
		Микроудупликация 9q34.3	[109]	
24	10q22-q23	Микроделеция 10q22-q23	[98]	<i>NRG3, GRD1D1, BMPRIA, SNCG</i>
		Микроудупликация 10q22-q23	[110]	
25	11p15.5	Синдром Видеманна–Беквита	130650	<i>CDKN1C, H19, KCNQ1OT1</i>
		Синдром Рассела–Сильвера	180860	
26	14q12	Синдром Ретта (врожденный вариант)	613454	<i>FOXP1</i>
		Микроудупликация 14q12	[111]	
27	15q11.2	Синдром проксимальной микроделеции 15q11.2	615656	<i>TUBGCP5, NIPA1, NIPA2, CYFIP1</i>
		Проксимальная микроудупликация 15q11.2	[112]	
28	15q11.2-q13.1 (отцовский гомолог)	Синдром Ангельмана	105830	<i>UBE3A</i>
		Синдром микроудупликации 15q11-q13	608636	
	15q11.2-q13.1 (материнский гомолог)	Синдром Прадера–Вилли	176270	<i>SNRPN</i>
		Синдром микроудупликации 15q11-q13	608636	
29	15q13.3	Синдром микроделеции 15q13.3	612001	<i>CHRNA7</i>
		Микроудупликация 15q13.3	[113]	
30	15q24	Синдром микроделеции 15q24	613406	<i>CPLX3, SEMA7A</i>
		Микроудупликация 15q24	[114]	
31	16p11.2	Синдром проксимальной микроделеции 16p11.2	611913	<i>KCTD13, TBX6</i>
		Синдром проксимальной микроудупликации 16p11.2	614671	
32	16p11.2-p12.2	Синдром микроделеции 16p11.2-p12.2	613604	<i>CDR2, EEF2K</i>
		Синдром микроудупликации 16p11.2-p12.2	[115]	
33	16p13.1	Микроделеция 16p13.1	[116]	<i>NDE1, NTAN1</i>
		Микроудупликация 16p13.1		

Таблица 2. Продолжение

№	Локус	Синдром или мутация	Номер в каталоге ОМИМ или литературная ссылка	Кандидатные гены
34	16p13.3	Синдром Рубинштейна–Тэйби	610543	<i>CREBBP, DNASE1, TRAP1</i>
		Синдром микроудупликации 16p13.3	613458	
35	16q22.1	Микроделеция 16q22.1	[98]	<i>ZFP90, CDH3, CDH1</i>
		Микроудупликация 16q22.1		
36	16q24.1	Микроделеция 16q24.1	[98]	<i>FOXF1</i>
		Микроудупликация 16q24.1	[117]	
37	17p13.1	Синдром микроделеции 17p13.1	613776	<i>EFNB3, NLGN2, DLG4, GABARAP, DULLARD</i>
		Микроудупликация 17p13.1	[118]	
38	17p13.3	Синдром Миллера–Дикера	247200	<i>PAFAH1B1, YWHAЕ</i>
		Синдром микроудупликации 17p13.3	613215	
39	17p12	Наследственная склонность к параличам от сдавления нерва (микроделеция)	162500	<i>PMP22</i>
		Шарко–Мари–Тус 1А (микроудупликация)	118220	
40	17p11.2	Синдром Смит–Магенис	182290	<i>RAI1</i>
		Синдром Потоки–Лупски	610883	
41	17q11.2	Синдром микроделеции 17q11.2 (Нейрофиброматоз I)	613675	<i>NF1</i>
		Микроудупликация 17q11.2	[119]	
42	17q12	Синдром микроделеции 17q12	614527	<i>TCF2</i>
		Синдром микроудупликации 17q12	614726	
43	17q21.3	Синдром Кулена–де Ври 17q21.3	610443	<i>CHRHR1, IMP5, MAPT, STH, KANSL1</i>
		Синдром микроудупликации 17q21.3	613533	
44	17q23.1–q23.2	Микроделеция 17q23.1–q23.2	[98]	<i>PITX1, TBX4</i>
		Микроудупликация 17q23.1–q23.2		
45	17q24.2–q24.3	Микроделеция 17q24.2–q24.3	[98]	<i>PRKCA, CACNG, PRKARIA, KCNJ2</i>
		Микроудупликация 17q24.2–q24.3		
46	19p13.12	Микроделеция 19p13.12	[120]	<i>AKAP8, AKAP8L</i>
		Микроудупликация 19p13.12		
47	19p13.13	Синдром микроделеции 19p13.13	613638	<i>MAST1, NFIX, CALR</i>
		Микроудупликация 19p13.13	[121]	
48	19p13.2	Синдром Сотоса 2 (микроделеция)	614753	<i>NFIX</i>
		Микроудупликация 19p13.2	[122]	
49	19p13.3	Субтеломерная микроделеция 19p13.3	[123]	<i>STK11</i>
		Микроудупликация 19p13.3	[98]	
50	19q12–q13.2	Микроделеция 19q12–q13.2	[124]	<i>AKT2, CEACAM1, CEBPA, LIPE, TGFB1</i>
		Микроудупликация 19q12–q13.2	[98]	

Таблица 2. Окончание

№	Локус	Синдром или мутация	Номер в каталоге OMIM или литературная ссылка	Кандидатные гены
51	20p12.3	Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта с когнитивными нарушениями или синдромом Алажилля (микроделеция 20p12.3)	[98]	<i>BMP2, JAG1</i>
		Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта (микродупликация 20p12.3)	[125]	
52	21q22	Микроделеция 21q22	[98]	<i>RUNX1, KCNE1, RCAN</i>
		Микродупликация 21q22	[126]	
53	22q11.21-q11.23	Синдром проксимальной микроделеции 22q11.2 (синдромы Ди Джорджи, велокардио-фациальный)	188400, 192430	<i>TBX1, COMT</i>
		Синдром проксимальной микродупликации 22q11.2	608363	
54	22q11.2	Синдром дистальной микроделеции 22q11.2	611867	<i>MAPK1</i>
		Синдром проксимальной микроделеции 22q11.2	[73]	
55	22q13	Синдром Филана–МакДермида (микроделеция)	606232	<i>SHANK3</i>
		Синдром микродупликации 22q13	615538	
56	Xp21.2	Синдром микроделеции Xp21	300679	<i>DAX1</i>
		Микродупликация Xp21.2	[127]	
57	Xq22.2	Гипомиелиновая лейкодистрофия 1 (микроделеция и микродупликация)	312080	<i>PLP1</i>
58	Xq28	Синдром Ретта	312750	<i>MECP2</i>
		Синдром микродупликации Xq28	300815	

формирование некоторых основных клинических признаков заболевания. Так, еще в 1978 г. был описан первый пациент с задержкой развития, интеллектуальными нарушениями и рядом дисморфий, у которого с помощью G-окраски хромосом была идентифицирована *de novo* гетерозиготная делеция короткого плеча хромосомы 3 [88]. Позже был обозначен синдром делеции 3p (OMIM 613792), относящийся к категории смежных генных синдромов. Кандидатным геном, ответственным за интеллектуальные нарушения, был обозначен ген *CHL1* [89]. Затем *CNTN4*, локализованный в области делеции, был ассоциирован с расстройствами аутистического спектра, наблюдаемыми у некоторых пациентов с синдромом 3p- [90]. В настоящее время имеются сведения о моногенных реципрокных микроделециях и микродупликациях короткого плеча хромосомы 3, затрагивающих отдельные гены *CNTN6* [91, 92] и *CHL1* [93]. Не исключено, что за подобными моногенными реципрокными мутациями могут стоять самостоятельные синдромы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повторяющиеся элементы в геноме человека играют важную роль в генерации геномных нарушений и эволюции. Как низкокопийные повторы (LCRs, SDs), так и высококопийные (*Alu*, LINEs, HERVs) могут индуцировать формирование CNVs посредством различных механизмов, основанных на процессах рекомбинации и репликации ДНК. Кроме особенностей первичной архитектуры генома, обусловленных повторяющимися элементами, в формирование вариаций также вовлечена архитектура генома высшего порядка (время репликации). Несмотря на накопленный опыт и знания, интерпретация клинической значимости структурных хромосомных мутаций, особенно не ассоциированных с известными синдромами, часто бывает затруднена. Это может быть обусловлено низкой пенетрантностью CNV, вариабельной экспрессивностью, наличием точковой мутации на интактном аллеле, импринтированным состоянием затронутого региона. У человека патогенные структурные хромосомные мутации чаще всего ассоциированы с задержкой развития, нейропсихическими

нарушениями и дисморфиями. В настоящее время выделено множество микроделеционных и микро-дупликационных синдромов и для некоторых из них определены патогенные дозозависимые гены, список которых постоянно пополняется.

Работа получила финансовую поддержку гранта РНФ № 14-15-00772.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Lupski J.R.* Genomic disorders: structural features of the genome can lead to DNA rearrangements and human disease traits // *Trends Genet.* 1998. V. 14. № 10. P. 417–422. DOI: 10.1016/S0168-9525(98)01555-8
2. *Kearney H.M., Thorland E.C., Brown K.K. et al.* American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants // *Genet. Med.* 2011. V. 13. № 7. P. 680–685. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3182217a3a
3. *Stankiewicz P., Lupski J.R.* Genome architecture, rearrangements and genomic disorders // *Trends Genet.* 2002. V. 18. № 2. P. 74–82. DOI: 10.1016/S0168-9525(02)02592-1
4. *Sharp A.J., Locke D.P., McGrath S.D. et al.* Segmental duplications and copy-number variation in the human genome // *Am. J. Hum. Genet.* 2005. V. 77. № 1. P. 78–88. DOI: 10.1086/431652
5. *Marques-Bonet T., Girirajan S., Eichler E.E.* The origins and impact of primate segmental duplications // *Trends Genet.* 2009. V. 25. № 10. P. 443–454. DOI: 10.1016/j.tig.2009.08.002
6. *Beck C.R., Garcia-Perez J.L., Badge R.M., Moran J.V.* LINE-1 elements in structural variation and disease // *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2011. V. 12. P. 187–215. DOI: 10.1146/annurev-genom-082509-141802
7. *Lander E.S., Linton L.M., Birren B. et al.* Initial sequencing and analysis of the human genome // *Nature.* 2001. V. 409. P. 860–921. DOI: 10.1038/35057062
8. *Koolen D.A., Sistiernans E.A., Nillessen W. et al.* Identification of non-recurrent submicroscopic genome imbalances: the advantage of genome-wide microarrays over targeted approaches // *Eur. J. Hum. Genet.* 2008. V. 16. № 3. P. 395–400. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201975
9. *Zhang F., Khajavi M., Connolly A.M. et al.* The DNA replication FoSTeS/MMBIR mechanism can generate genomic, genic and exonic complex rearrangements in humans // *Nat. Genet.* 2009. V. 41. P. 849–853. DOI: 10.1038/ng.399
10. *Lieber M.R.* The mechanism of double-strand DNA break repair by the nonhomologous DNA end-joining pathway // *Annu. Rev. Biochem.* 2010. V. 79. P. 181–211. DOI: 10.1146/annurev.biochem.052308.093131
11. *Pirooznia M., Goes F.S., Zandi P.P.* Whole-genome CNV analysis: advances in computational approaches // *Front. Genet.* 2015. V. 6. P. 138. DOI: 10.3389/fgene.2015.00138
12. *Martin C.L., Kirkpatrick B.E., Ledbetter D.H.* Copy number variants, aneuploidies, and human disease // *Clin. Perinatol.* 2015. V. 42. № 2. P. 27–42. DOI: 10.1016/j.clp.2015.03.001
13. *Eichler E.E.* Segmental duplications: what's missing, misassigned, and misassembled — and should we care? // *Genome Res.* 2001. V. 11. № 5. P. 653–656. DOI: 10.1101/gr.188901
14. *Chen L., Zhou W., Zhang L., Zhang F.* Genome architecture and its roles in human copy number variation // *Genomics Inform.* 2014. V. 12. № 4. P. 136–144. DOI: 10.5808/GI.2014.12.4.136
15. *She X., Liu G., Ventura M. et al.* A preliminary comparative analysis of primate segmental duplications shows elevated substitution rates and a great-ape expansion of intrachromosomal duplications // *Genome Res.* 2006. V. 16. № 5. P. 576–583. DOI: 10.1101/gr.4949406
16. *Bailey J.A., Eichler E.E.* Primate segmental duplications: crucibles of evolution, diversity and disease // *Nat. Rev. Genet.* 2006. V. 7. № 7. P. 552–564. DOI: 10.1038/nrg1895
17. *Cheng Z., Ventura M., She X. et al.* A genome-wide comparison of recent chimpanzee and human segmental duplications // *Nature.* 2005. V. 437. № 7055. P. 88–93. DOI: 10.1038/nature04000
18. *Liu P., Lacaria M., Zhang F. et al.* Frequency of non-allelic homologous recombination is correlated with length of homology: evidence that ectopic synapsis precedes ectopic crossing-over // *Am. J. Hum. Genet.* 2011. V. 89. № 4. P. 580–588. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.09.009
19. *Dittwald P., Gambin T., Szafranski P. et al.* NAHR-mediated copy-number variants in a clinical population: Mechanistic insights into both genomic disorders and Mendelizing traits // *Genome Res.* 2013. V. 23. P. 1395–1409. DOI: 10.1101/gr.152454.112
20. *Kent W.J., Baertsch R., Hinrichs A. et al.* Evolution's cauldron: duplication, deletion, and rearrangement in the mouse and human genomes // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2003. V. 100. P. 11484–11489. DOI: 10.1073/pnas.1932072100
21. *Schwartz S., Kent W.J., Smit A. et al.* Human-mouse alignments with BLASTZ // *Genome Res.* 2003. V. 13. P. 103–107. DOI: 10.1101/gr.809403
22. *Zhou W., Zhang F., Chen X. et al.* Increased genome instability in human DNA segments with self-chains: homology-induced structural variations via replicative mechanisms // *Hum. Mol. Genet.* 2013. V. 22. P. 2642–2651. DOI: 10.1093/hmg/ddt113
23. *Chen X., Shen Y., Zhang F. et al.* Molecular analysis of a deletion hotspot in the *NRXN1* region reveals the involvement of short inverted repeats in deletion CNVs // *Am. J. Hum. Genet.* 2013. V. 92. P. 375–386. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.02.006
24. *Smit A.F.* Interspersed repeats and other mementos of transposable elements in mammalian genomes // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 1999. V. 9. P. 657–663. DOI: 10.1016/S0959-437X(99)00031-3

25. Cordaux R., Batzer M.A. The impact of retrotransposons on human genome evolution // *Nat. Rev. Genet.* 2009. V. 10. P. 691–703. DOI: 10.1038/nrg2640
26. Kriegs J.O., Churakov G., Jurka J. et al. Evolutionary history of 7SL RNA-derived SINEs in Supraprimates // *Trends Genet.* 2007. V. 23. P. 158–161. DOI: 10.1016/j.tig.2007.02.002
27. Sasaki M., Lange J., Keeney S. Genome destabilization by homologous recombination in the germ line // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2010. V. 11. P. 182–195. DOI: 10.1038/nrm2849
28. de Smith A.J., Walters R.G., Coin L.J. et al. Small deletion variants have stable breakpoints commonly associated with *Alu* elements // *PLoS One.* 2008. V. 3. e3104. DOI: 10.1371/journal.pone.0003104
29. Lehrman K.L., Prozan G.B., Ulyot D. Atrial myxoma presenting as acute myocardial infarction // *Am. Heart J.* 1985. V. 110. № 6. P. 1293–1295.
30. Hastings P.J., Ira G., Lupski J.R. A microhomology-mediated break-induced replication model for the origin of human copy number variation // *PLoS Genet.* 2009. V. 5. № 1. e1000327. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000327
31. Boone P.M., Yuan B., Campbell I.M. et al. The *Alu*-rich genomic architecture of SPAST predisposes to diverse and functionally distinct disease-associated CNV alleles // *Am. J. Hum. Genet.* 2014. V. 95. № 2. P. 143–161. DOI: 10.1016/j.ajhg.2014.06.014
32. Warren W.C., Hillier L.W., Marshall Graves J.A. et al. Genome analysis of the platypus reveals unique signatures of evolution // *Nature.* 2008. V. 453. P. 175–183. DOI: 10.1038/nature06936
33. Belancio V.P., Deininger P.L., Roy-Engel A.M. LINE dancing in the human genome: transposable elements and disease // *Genome Med.* 2009. V. 1. P. 97. DOI: 10.1186/gm97
34. Han K., Lee J., Meyer T.J. et al. L1 recombination-associated deletions generate human genomic variation // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2008. V. 105. P. 19366–19371. DOI: 10.1073/pnas.0807866105
35. Startek M., Szafranski P., Gambin T. et al. Genome-wide analyses of LINE-LINE-mediated nonallelic homologous recombination // *Nucl. Acids Res.* 2015. V. 43. № 4. P. 2188–2198. DOI: 10.1093/nar/gku1394
36. Nelson P.N., Hooley P., Roden D. et al. Human endogenous retroviruses: transposable elements with potential? // *Clin. Exp. Immunol.* 2004. V. 138. P. 1–9. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2004.02592.x
37. Campbell I.M., Gambin T., Dittwald P. et al. Human endogenous retroviral elements promote genome instability via non-allelic homologous recombination // *BMC Biol.* 2014. V. 12. P. 74. DOI: 10.1186/s12915-014-0074-4
38. Lander E.S., Linton L.M., Birren B. et al. Initial sequencing and analysis of the human genome // *Nature.* 2001. V. 409. P. 860–921. DOI: 10.1038/35057062
39. Paces J., Pavlíček A., Zika R. et al. HERVd: the Human Endogenous RetroViruses Database: update // *Nucl. Acids Res.* 2004. V. 32. D50. DOI: 10.1093/nar/gkh075
40. Hughes J.F., Coffin J.M. Evidence for genomic rearrangements mediated by human endogenous retroviruses during primate evolution // *Nat. Genet.* 2001. V. 29. P. 487–489. DOI: 10.1038/ng775
41. Shuvarikov A., Campbell I.M., Dittwald P. et al. Recurrent HERV-H-mediated 3q13.2-q13.31 deletions cause a syndrome of hypotonia and motor, language, and cognitive delays // *Hum. Mutat.* 2013. V. 34. P. 1415–1423. DOI: 10.1002/humu.22384
42. Hermetz K.E., Surti U., Cody J.D., Rudd M.K. A recurrent translocation is mediated by homologous recombination between HERV-H elements // *Mol. Cytogenet.* 2012. V. 5. P. 6. DOI: 10.1186/1755-8166-5-6
43. Bosch E., Jobling M.A. Duplications of the *AZF α* region of the human Y chromosome are mediated by homologous recombination between HERVs and are compatible with male fertility // *Hum. Mol. Genet.* 2003. V. 12. P. 341–347. DOI: 10.1093/hmg/ddg031
44. Arruda J.T., Silva D.M., Silva C.C. et al. Homologous recombination between HERVs causes duplications in the *AZF α* region of men accidentally exposed to cesium-137 in Goiania // *Genet. Mol. Res.* 2008. V. 7. P. 1063–1069.
45. Rhind N., Gilbert D.M. DNA replication timing // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2013. V. 5. a010132. DOI: 10.1101/cshperspect.a010132
46. Bechhoefer J., Rhind N. Replication timing and its emergence from stochastic processes // *Trends Genet.* 2012. V. 28. P. 374–381. DOI: 10.1016/j.tig.2012.03.011
47. Desprat R., Thierry-Mieg D., Lailler N. et al. Predictable dynamic program of timing of DNA replication in human cells // *Genome Res.* 2009. V. 19. P. 2288–2299. DOI: 10.1101/gr.094060.109
48. Farkash-Amar S., Lipson D., Polten A. et al. Global organization of replication time zones of the mouse genome // *Genome Res.* 2008. V. 18. P. 1562–1570. DOI: 10.1101/gr.079566.108
49. Koren A., Polak P., Nemesh J. et al. Differential relationship of DNA replication timing to different forms of human mutation and variation // *Am. J. Hum. Genet.* 2012. V. 91. P. 1033–1040. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.10.018
50. Fritz A., Sinha S., Marella N., Berezney R. Alterations in replication timing of cancer-related genes in malignant human breast cancer cells // *J. Cell. Biochem.* 2013. V. 114. P. 1074–1083. DOI: 10.1002/jcb.24447
51. Donley N., Thayer M.J. DNA replication timing, genome stability and cancer: late and/or delayed DNA replication timing is associated with increased genomic instability // *Semin. Cancer Biol.* 2013. V. 23. P. 80–89. DOI: 10.1016/j.semcancer.2013.01.001
52. De S., Michor F. DNA replication timing and long-range DNA interactions predict mutational landscapes of cancer genomes // *Nat. Biotechnol.* 2011. V. 29. P. 1103–1108. DOI: 10.1038/nbt.2030
53. Burrell R.A., McGranahan N., Bartek J., Swanton C. The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution // *Nature.* 2013. V. 501. P. 338–345. DOI: 10.1038/nature12625

54. Iyer J., Girirajan S. Gene discovery and functional assessment of rare copy-number variants in neurodevelopmental disorders // *Brief. Funct. Genomics*. 2015. DOI: 10.1093/bfpg/elv018
55. Carvalho C.M., Zhang F., Lupski J.R. Structural variation of the human genome: mechanisms, assays, and role in male infertility // *Syst. Biol. Reprod. Med*. 2011. V. 57. P. 3–16. DOI: 10.3109/19396368.2010.527427
56. Dittwald P., Gambin T., Gonzaga-Jauregui C. et al. Inverted low-copy repeats and genome instability: a genome-wide analysis // *Hum. Mutat*. 2013. V. 34. P. 210–220. DOI: 10.1002/humu.22217
57. Chen J.M., Chuzhanova N., Stenson P.D. et al. Complex gene rearrangements caused by serial replication slippage // *Hum. Mutat*. 2005. V. 26. P. 125–134. DOI: 10.1002/humu.20202
58. Carvalho C.M., Ramocki M.B., Pehlivan D. et al. Inverted genomic segments and complex triplication rearrangements are mediated by inverted repeats in the human genome // *Nat. Genet*. 2011. V. 43. P. 1074–1081. DOI: 10.1038/ng.944
59. Hastings P.J., Ira G., Lupski J.R. A microhomology-mediated break-induced replication model for the origin of human copy number variation // *PLoS Genet*. 2009. V. 5. e1000327. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000327
60. Golzio C., Katsanis N. Genetic architecture of reciprocal CNVs // *Curr. Opin. Genet. Dev*. 2013. V. 23. № 3. P. 240–248. DOI: 10.1016/j.gde.2013.04.013
61. Girirajan S., Eichler E.E. Phenotypic variability and genetic susceptibility to genomic disorders // *Hum. Mol. Genet*. 2010. V. 19. R176–R187. DOI: 10.1093/hmg/ddq366
62. Girirajan S., Vlangos C.N., Szomju B.B. et al. Genotype–phenotype correlation in Smith–Magenis syndrome: evidence that multiple genes in 17p11.2 contribute to the clinical spectrum // *Genet. Med*. 2006. V. 8. P. 417–427. DOI: 10.1097/01.gim.0000228215.32110.89
63. Potocki L., Bi W., Treadwell-Deering D. et al. Characterization of Potocki–Lupski syndrome (dup(17)(p11.2p11.2)) and delineation of a dosage-sensitive critical interval that can convey an autism phenotype // *Am. J. Hum. Genet*. 2007. V. 80. P. 633–649. DOI: 10.1086/512864
64. Tassabehji M., Williams-Beuren syndrome: a challenge for genotype–phenotype correlations // *Hum. Mol. Genet*. 2003. V. 12. № 2. P. 229–237. DOI: 10.1093/hmg/ddg299
65. Sharp A.J., Selzer R.R., Veltman J.A. et al. Characterization of a recurrent 15q24 microdeletion syndrome // *Hum. Mol. Genet*. 2007. V. 16. P. 567–572. DOI: 10.1093/hmg/ddm016
66. Li L., Krantz I.D., Deng Y. et al. Alagille syndrome is caused by mutations in human *Jagged1*, which encodes a ligand for Notch1 // *Nat. Genet*. 1997. V. 16. P. 243–251. DOI: 10.1038/ng0797-243
67. Slager R.E., Newton T.L., Vlangos C.N. et al. Mutations in *RAI1* associated with Smith–Magenis syndrome // *Nat. Genet*. 2003. V. 33. P. 466–468. DOI: 10.1038/ng1126
68. Cardoso C., Leventer R.J., Ward H.L. et al. Refinement of a 400-kb critical region allows genotypic differentiation between isolated lissencephaly, Miller–Dieker syndrome, and other phenotypes secondary to deletions of 17p13.3 // *Am. J. Hum. Genet*. 2003. V. 72. P. 918–930. DOI: 10.1086/374320
69. Sharp A.J., Mefford H.C., Li K. et al. A recurrent 15q13.3 microdeletion syndrome associated with mental retardation and seizures // *Nat. Genet*. 2008. V. 40. P. 322–328. DOI: 10.1038/ng.93
70. Dibbens L.M., Mullen S., Helbig I. et al. Familial and sporadic 15q13.3 microdeletions in idiopathic generalized epilepsy: precedent for disorders with complex inheritance // *Hum. Mol. Genet*. 2009. V. 18. P. 3626–3631. DOI: 10.1093/hmg/ddp311
71. Shinawi M., Schaaf C.P., Bhatt S.S. et al. A small recurrent deletion within 15q13.3 is associated with a range of neurodevelopmental phenotypes // *Nat. Genet*. 2009. V. 41. P. 1269–1271. DOI: 10.1038/ng.481
72. Sanderson T.L., Best J.J., Doody G.A. et al. Neuroanatomy of comorbid schizophrenia and learning disability: a controlled study // *Lancet*. 1999. V. 354. P. 1867–1871.
73. Кашеварова А.А., Лебедев И.Н., Назаренко Л.П. Архитектура генома и хромосомные болезни. Синдромы реципрокных микроделений и микродупликаций. Томск: Печатная мануфактура, 2014. 54 с.
74. Dermitzakis E.T., Reymond A., Scamuffa N. et al. Evolutionary discrimination of mammalian conserved non-genic sequences (CNGs) // *Science*. 2003. V. 302. P. 1033–1035. DOI: 10.1126/science.1087047
75. Dermitzakis E.T., Reymond A., Antonarakis S.E. Conserved non-genic sequences – an unexpected feature of mammalian genomes // *Nat. Rev. Genet*. 2005. V. 6. P. 151–157. DOI: 10.1038/nrg1527
76. Tanabe H., Muller S., Neusser M. et al. Evolutionary conservation of chromosome territory arrangements in cell nuclei from higher primates // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2002. V. 99. P. 4424–4429. DOI: 10.1073/pnas.072618599
77. Glazko G.V., Koonin E.V., Rogozin I.B. et al. A significant fraction of conserved noncoding DNA in human and mouse consists of predicted matrix attachment regions // *Trends Genet*. 2003. V. 19. P. 119–124. DOI: 10.1016/S0168-9525(03)00016-7
78. Kioussis D., Vanin E., deLange T. et al. b-globin gene inactivation by DNA translocation un g – b-thalassaemia // *Nature*. 1983. V. 306. P. 662–666.
79. de Kok Y.J., Vossenaar E.R., Cremers C.W. et al. Identification of a hot spot for microdeletions in patients with X-linked deafness type 3 (DFN3) 900 kb proximal to the DFN3 gene *POU3F4* // *Hum. Mol. Genet*. 1996. V. 5. P. 1229–1235. DOI: 10.1093/hmg/5.9.1229

80. *Lettice L.A., Horikoshi T., Heaney S.J.H. et al.* Disruption of a long-range cis-acting regulator for Shh causes preaxial polydactyly // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2002. V. 99. P. 7548–7553. DOI: 10.1073/pnas.112212199
81. *Lettice L.A., Heaney S.J., Purdie L.A. et al.* A long-range Shh enhancer regulates expression in the developing limb and fin and is associated with preaxial polydactyly // *Hum. Mol. Genet.* 2003. V. 12. P. 1725–1735. DOI: 10.1093/hmg/ddg180
82. *Hammond P., McKee S., Suttie M. et al.* Opposite effects on facial morphology due to gene dosage sensitivity // *Hum. Genet.* 2014. V. 133. № 9. P. 1117–1125. DOI: 10.1007/s00439-014-1455-z
83. *Tassabehji M., Hammond P., Karmiloff-Smith A. et al.* GTF2IRD1 in craniofacial development of humans and mice // *Science.* 2005. V. 310. P. 1184–1187. DOI: 10.1126/science.1116142
84. *Carmona-Mora P., Walz K.* Retinoic Acid Induced 1 *RAI1*: a dosage sensitive gene related to neurobehavioral alterations including autistic behaviour // *Curr. Gen.* 2010. V. 11. P. 607–617. DOI: 10.2174/138920210793360952
85. *Lechtreck K.F., Delmotte P., Robinson M.L. et al.* Mutations in *Hydin* impair ciliary motility in mice // *J. Cell. Biol.* 2008. V. 180. № 3. P. 633–643. DOI: 10.1083/jcb.200710162
86. *Weiss L.A., Shen Y., Korn J.M. et al.* Association between microdeletion and microduplication at 16p11.2 and autism // *N. Engl. J. Med.* 2008. V. 358. P. 667–675. DOI: 10.1056/NEJMoa075974
87. *Crespi B., Summers K., Dorus S. et al.* Genomic sister-disorders of neurodevelopment: an evolutionary approach // *Evol. Appl.* 2009. V. 2. № 1. P. 81–100. DOI: 10.1111/j.1752-4571.2008.00056.x
88. *Verjaal M., De Nef M.B.* A patient with a partial deletion of the short arm of chromosome 3 // *Am. J. Dis. Child.* 1978. V. 132. № 1. P. 43–45.
89. *Angeloni D., Lindor N.M., Pack S. et al.* *CALL* gene is haploinsufficient in a 3p- syndrome patient // *Am. J. Med. Genet.* 1999. V. 86. P. 482–485.
90. *Fernandez T., Morgan T., Davis N. et al.* Disruption of *Contactin 4 (CNTN4)* results in developmental delay and other features of 3p deletion syndrome // *Am. J. Hum. Genet.* 2004. V. 74. P. 1286–1293. DOI: 10.1086/421474
91. *Kashevarova A.A., Nazarenko L.P., Schultz-Pedersen S. et al.* Single gene microdeletions and microduplication of 3p26.3 in three unrelated families: *CNTN6* as a new candidate gene for intellectual disability // *Mol. Cytogenet.* 2014. V. 7. 97. DOI: 10.1186/s13039-014-0097-0
92. *Hu J., Liao J., Sathanoori M. et al.* *CNTN6* copy number variations in 14 patients: a possible candidate gene for neurodevelopmental and neuropsychiatric disorders // *J. Neurodev. Disord.* 2015. V. 7: 26. DOI: 10.1186/s11689-015-9122-9
93. *Palumbo O., Fischetto R., Palumbo P. et al.* De novo microduplication of *CHL1* in a patient with non-syndromic developmental phenotypes // *Mol. Cytogenet.* 2015. V. 8. 66. DOI: 10.1186/s13039-015-0170-3
94. *Rosenfeld J.A., Traylor R.N., Schaefer G.B. et al.* Proximal microdeletions and microduplications of 1q21.1 contribute to variable abnormal phenotypes // *Eur. J. Hum. Genet.* 2012. V. 20. № 7. P. 754–761. DOI: 10.1038/ejhg.2012.6
95. *Costain G., Lionel A.C., Fu F. et al.* Adult neuropsychiatric expression and familial segregation of 2q13 duplications // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2014. V. 165B. № 4. P. 337–344. DOI: 10.1002/ajmg.b.32236
96. *Mullegama S.V., Rosenfeld J.A., Orellana C. et al.* Reciprocal deletion and duplication at 2q23.1 indicates a role for *MBD5* in autism spectrum disorder // *Eur. J. Hum. Genet.* 2014. V. 22. № 1. P. 57–63. DOI: 10.1038/ejhg.2013.67
97. *Usui D., Shimada S., Shimojima K. et al.* Interstitial duplication of 2q32.1-q33.3 in a patient with epilepsy, developmental delay, and autistic behavior // *Am. J. Med. Genet. A.* 2013. V. 161A. № 5. P. 1078–1084. DOI: 10.1002/ajmg.a.35679
98. *Nevado J., Mergener R., Palomares-Bralo M. et al.* New microdeletion and microduplication syndromes: A comprehensive review // *Genet. Mol. Biol.* 2014. V. 37. P. 210–219.
99. *Wilson N.K., Lee Y., Long R. et al.* A novel microduplication in the neurodevelopmental gene *SRGAP3* that segregates with psychotic illness in the family of a COS proband // *Case. Rep. Genet.* 2011. DOI: 10.1155/2011/585893
100. *Stuart S.W., King C.H., Pai G.S.* Autism spectrum disorder, Klinefelter syndrome, and chromosome 3p21.31 duplication: a case report // *Med. Gen. Med.* 2007. V. 9. № 4. P. 60.
101. *Vuillaume M.L., Delrue M.A., Naudion S. et al.* Expanding the clinical phenotype phenotype at the 3q13.31 locus with a new case of microdeletion and first characterization of the reciprocal duplication // *Mol. Genet. Metab.* 2013. V. 110. P. 90–97. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.07.013
102. *Žilina O., Reimand T., Tammur P. et al.* Patient with dup(5)(q35.2-q35.3) reciprocal to the common Sotos syndrome deletion and review of the literature // *Eur. J. Med. Genet.* 2013. V. 56. № 4. P. 202–206. DOI: 10.1016/j.ejmg.2013.01.008
103. *Sadagopan K.A., Liu G.T., Capasso J.E. et al.* Anirdia-like phenotype caused by 6p25 dosage aberrations // *Am. J. Med. Genet. A.* 2015. V. 167A. № 3. P. 524–528. DOI: 10.1002/ajmg.a.36890
104. *Ballarati L., Cereda A., Caselli R. et al.* Genotype-phenotype correlations in a new case of 8p23.1 deletion and review of the literature // *Eur. J. Med. Genet.* 2011. V. 54. № 1. P. 55–59. DOI: 10.1016/j.ejmg.2010.10.003
105. *Weber A., Köhler A., Hahn A., Müller U.* 8p23.1 duplication syndrome: narrowing of critical interval to 1.80 Mbp // *Mol. Cytogenet.* 2014. V. 7. № 1. P. 94. DOI: 10.1186/s13039-014-0094-3

106. Ozgen H.M., Staal W.G., Barber J.C. et al. A novel 6.14 Mb duplication of chromosome 8p21 in a patient with autism and self mutilation // *J. Autism Dev. Disord.* 2009. V. 39. № 2. P. 322–329. DOI: 10.1007/s10803-008-0627-x
107. Palumbo O., Palumbo P., Stallone R. et al. 8q12.1q12.3 *de novo* microdeletion involving the *CHD7* gene in a patient without the major features of CHARGE syndrome: case report and critical review of the literature // *Gene.* 2013. V. 513. № 1. P. 209–213. DOI: 10.1016/j.gene.2012.09.132
108. Izumi K., Hahn A., Christ L. et al. Familial 9q22.3 microduplication spanning *PTCHI* causes short stature syndrome with mild intellectual disability and dysmorphic features // *Am. J. Med. Genet. A.* 2011. V. 155A. № 6. P. 1384–1389. DOI: 10.1002/ajmg.a.33959
109. Cheung H.C., Yatsenko S.A., Kadapakkam M. et al. Constitutional tandem duplication of 9q34 that truncates *EHMT1* in a child with ganglioglioma // *Pediatr. Blood Cancer.* 2012. V. 58. № 5. P. 801–805. DOI: 10.1002/pbc.23219
110. Erdogan F., Belloso J.M., Gabau E. et al. Fine mapping of a *de novo* interstitial 10q22–q23 duplication in a patient with congenital heart disease and microcephaly // *Eur. J. Med. Genet.* 2008. V. 51. № 1. P. 81–86. DOI: 10.1016/j.ejmg.2007.09.007
111. Bertossi C., Cassina M., De Palma L. et al. 14q12 duplication including *FOXG1*: is there a common age-dependent epileptic phenotype? // *Brain Dev.* 2014. V. 36. № 5. P. 402–407. DOI: 10.1016/j.braindev.2013.06.008
112. Burnside R.D., Pasion R., Mikhail F.M. et al. Microdeletion/microduplication of proximal 15q11.2 between BP1 and BP2: a susceptibility region for neurological dysfunction including developmental and language delay // *Hum. Genet.* 2011. V. 130. № 4. P. 517–528. DOI: 10.1007/s00439-011-0970-4
113. Beal J.C. Case report: Neuronal migration disorder associated with chromosome 15q13.3 duplication in a boy with autism and seizures // *J. Child. Neurol.* 2014. V. 29. № 12. NP186-8. DOI: 10.1177/0883073813510356
114. El-Hattab A.W., Zhang F., Maxim R. et al. Deletion and duplication of 15q24: molecular mechanisms and potential modification by additional copy number variants // *Genet. Med.* 2010. V. 12. № 9. P. 573–586. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3181eb9b4a
115. Barber J.C., Hall V., Maloney V.K. et al. 16p11.2–p12.2 duplication syndrome; a genomic condition differentiated from euchromatic variation of 16p11.2 // *Eur. J. Hum. Genet.* 2013. V. 21. № 2. P. 182–189. DOI: 10.1038/ejhg
116. Ullmann R., Turner G., Kirchhoff M. et al. Array CGH identifies reciprocal 16p13.1 duplications and deletions that predispose to autism and/or mental retardation // *Hum. Mutat.* 2007. V. 28. № 7. P. 674–682. DOI: 10.1002/humu.20546
117. Dharmadhikari A.V., Gambin T., Szafranski P. et al. Molecular and clinical analyses of 16q24.1 duplications involving *FOXF1* identify an evolutionarily unstable large minisatellite // *BMC Med. Genet.* 2014. V. 15. P. 128. DOI: 10.1186/s12881-014-0128-z
118. Mooneyham K.A., Holden K.R., Cathey S. et al. Neurodevelopmental delays and macrocephaly in 17p13.1 microduplication syndrome // *Am. J. Med. Genet. A.* 2014. 164A. № 11. P. 2887–2891. DOI: 10.1002/ajmg.a.36708
119. Moles K.J., Gowans G.C., Gedela S. et al. *NF1* microduplications: identification of seven nonrelated individuals provides further characterization of the phenotype // *Genet. Med.* 2012. V. 14. № 5. P. 508–514. DOI: 10.1038/gim.2011.46
120. Nebel R.A., Kirschen J., Cai J. et al. Reciprocal relationship between head size, an autism endophenotype, and gene dosage at 19p13.12 points to *AKAP8* and *AKAP8L* // *PLoS One.* 2015. V. 10. № 6. e0129270. DOI: 10.1371/journal.pone.0129270
121. Dolan M., Mendelsohn N.J., Pierpont M.E. et al. A novel microdeletion/microduplication syndrome of 19p13.13 // *Genet. Med.* 2010. V. 12. № 8. P. 503–511. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3181e59291
122. Lehman A.M., du Souich C., Chai D. et al. 19p13.2 microduplication causes a Sotos syndrome-like phenotype and alters gene expression // *Clin. Genet.* 2012. V. 81. № 1. P. 56–63. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2010.01615.x
123. Peddibhotla S., Khalifa M., Probst F.J. et al. Expanding the genotype-phenotype correlation in subtelomeric 19p13.3 microdeletions using high resolution clinical chromosomal microarray analysis // *Am. J. Med. Genet. A.* 2013. V. 161A. № 12. P. 2953–2963. DOI: 10.1002/ajmg.a.35886
124. Chowdhury S., Bandholz A.M., Parkash S. et al. Phenotypic and molecular characterization of 19q12q13.1 deletions: a report of five patients // *Am. J. Med. Genet. A.* 2014. V. 164A. № 1. P. 62–69. DOI: 10.1002/ajmg.a.36201
125. Mills K.I., Anderson J., Levy P.T. et al. Duplication of 20p12.3 associated with familial Wolff-Parkinson-White syndrome // *Am. J. Med. Genet. A.* 2013. V. 161A. № 1. P. 137–144. DOI: 10.1002/ajmg.a.35701
126. Eggermann T., Schönherr N., Spengler S. et al. Identification of a 21q22 duplication in a Silver-Russell syndrome patient further narrows down the Down syndrome critical region // *Am. J. Med. Genet. A.* 2010. V. 152A. № 2. P. 356–359. DOI: 10.1002/ajmg.a.33217
127. Barbaro M., Oscarson M., Schoumans J. et al. Isolated 46,XY gonadal dysgenesis in two sisters caused by a Xp21.2 interstitial duplication containing the *DAX1* gene // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. V. 92. № 8. P. 3305–3313. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-0505>

Genomic Architecture of Human Chromosomal Diseases

A. A. Kashevarova and I. N. Lebedev

Research Institute of Medical Genetics, Tomsk, 634050 Russia

e-mail: anna.kashevarova@medgenetics.ru

The genomic architecture predisposed to the emergence of DNA copy number variation causing a new class of human chromosomal diseases—reciprocal microdeletion and microduplication syndromes—is reviewed in the paper. The molecular mechanisms of such chromosomal abnormalities are described. The problems of the interpretation of their clinical significance and genotype-phenotype correlations are discussed. The classification of phenotypes due to reciprocal chromosomal microdeletions and microduplications is shown. Published by 2015, reciprocal mutations associated with inherited and congenital human pathology and involving 58 chromosomal regions are summarized.

Keywords: chromosomal diseases, reciprocal microdeletion and microduplication syndromes, DNA copy number variation, genotype-phenotype correlations.