

## **ХРОМОХЕЛКОЗИС – НЕОБЫЧНАЯ ФОРМА ХРОМОСОМНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ И СОМАТИЧЕСКОГО МОЗАИЦИЗМА, СВЯЗАННАЯ С БОЛЕЗНЯМИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ**

**Юров И.Ю.<sup>1,2</sup>, Ворсанова С.Г.<sup>1,2</sup>, Куринная О.С.<sup>1,2</sup>, Зеленова М.А.<sup>1,2</sup>, Васин К.С.<sup>1,2</sup>, Демидова И.А.<sup>1,2</sup>, Харламова А.А.<sup>1,3</sup>, Юров Ю.Б.<sup>1,2</sup>, Куцев С.И.<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья», Москва, e-mail: ivan.iourov@gmail.com;

<sup>2</sup>Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва;

<sup>3</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)», Москва;

<sup>4</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва

Механизмы образования хромосомных аномалий и нестабильности, приводящих к широкому спектру заболеваний у детей, до конца не изучены. В настоящей работе с помощью молекулярного кариотипирования и оригинального биоинформатического метода у детей с заболеваниями центральной нервной системы (такими как умственная отсталость, аутизм, эпилепсия) и врожденными пороками развития (n=705) были обнаружены регулярные хромосомные перестройки (делеции/дупликации) или вариации числа копий последовательности ДНК (CNV), расположенные совместно с соматическими (мозаичными) хромосомными аномалиями (n=57, 8,1%). Детальный анализ результатов молекулярного кариотипирования и изменений генных сетей, связанных с обнаруженными CNV, позволил предложить механизм образования необычной формы хромосомной нестабильности и мозаицизма, которую мы обозначили как «хромохелкозис» (древнегреч. «хромосомное изъязвление»/«хромосомная язва»). Более того, было показано, что хромосомный дисбаланс может вызывать локальную нестабильность в точках разрыва аномалии, приводя либо к потере части или всей хромосомы (делеции или анеуплоидии), либо к дополнительному удвоению (дупликации) участков, фланкирующих перестройку. Анализ особенностей перестроек хромосомных вариантов в исследованной группе детей дал возможность ассоциировать хромохелкозис с соответствующими клиническими проявлениями заболеваний, а также выдвинуть гипотезу о функции некодирующей классической/альфа-сателлитной ДНК, заключающейся в «защите» участков хромосом рядом с центромерой, нарушение которой приводит к потере хромосомы при дальнейшем делении клетки. На основе современных медико-биологических представлений о хромосомной нестабильности была предложена «цитогеномная теория», объясняющая вклад хромохелкозиса в патогенез болезней мозга, онкологических заболеваний и старения, а также в особенности «поведения» хромосом в онтогенезе. Принимая во внимание возможные ограничения представленной нами теории, мы все же полагаем, что исследования таких форм геномной (хромосомной) нестабильности, как хромохелкозис, необходимы для понимания межклеточной варибельности и пластичности генома соматических клеток.

Ключевые слова: хромосома, вариации числа копий последовательностей ДНК (CNV), хромосомная нестабильность, соматический мозаицизм, анеуплоидия, центральная нервная система, болезни мозга, цитогеномика.

## **CHROMOHELKOSIS – A UNUSUAL FORM OF CHROMOSOME INSTABILITY AND SOMATIC MOSAICISM ASSOCIATED WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISEASES IN CHILDREN**

**Iourov I.Y.<sup>1,2</sup>, Vorsanova S.G.<sup>1,2</sup>, Kurinnaia O.S.<sup>1,2</sup>, Zelenova M.A.<sup>1,2</sup>, Vasin K.S.<sup>1,2</sup>, Demidova I.A.<sup>1,2</sup>, Kharlamova A.A.<sup>1,3</sup>, Yurov Y.B.<sup>1,2</sup>, Kutsev S.I.<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Mental Health Research Center, Moscow, e-mail: ivan.iourov@gmail.com;

<sup>2</sup>Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Moscow;

<sup>3</sup>The Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University), Moscow;

<sup>4</sup>Research Centre for Medical Genetics, Moscow

---

The formation of chromosome instability and somatic mosaicism mediating a wide spectrum of childhood diseases is poorly understood. Using molecular karyotyping and original bioinformatic method, children (n=705) suffering from central nervous system diseases (intellectual disability, autism, epilepsy) were found to demonstrate colocalized regular chromosomal imbalances or copy number variations (CNV) with mosaic ones (n=57, 8.1%). Analyzing molecular karyotyping results and pathways altered by CNV, we proposed a mechanism for a previously unknown form of chromosomal instability and mosaicism. We designated it as «chromohelkosis» (ancient Greek for chromosome ulceration/chromosome ulcer). Additionally, chromosomal imbalances were shown to produce local instability in the breakpoints, which led to losses of a chromosomal part or whole chromosome (deletion or aneuploidy) as well as to further duplication of the flanking chromosomal loci. Studying peculiarities of the rearrangements and chromosomal variants allowed us to uncover the association between chromohelkosis and clinical manifestations of chromosomal imbalances as well as to propose a hypothesis concerning functional significance of non-coding classical/alpha satellite DNA. The later refers to the protection of centromere, the loss of which results in chromosomal loss during further cell divisions. Taking into account current biomedical knowledge about chromosomal instability, we developed a cytogenomic theory describing specific chromosome behavior in ontogeny, as well as the role of chromohelkosis in pathogenesis of brain diseases, cancers, and aging. Regardless limitations of the theory, we suggest that studying specific forms of chromosomal instability (e.g. chromohelkosis) are required for understanding intercellular variability and plasticity of the somatic cell genome.

---

Keywords: chromosome, copy number variations (CNV), chromosome instability, somatic mosaicism, aneuploidy, central nervous system, brain diseases, cytogenomics.

Несмотря на то что хромосомная нестабильность и соматический мозаицизм связаны с широким спектром заболеваний, механизмы возникновения данных форм variability генома до настоящего времени остаются загадкой [1, 2]. Тем не менее, в литературе имеются описания катастрофического поведения генома, приводящего к особым видам его нестабильности: хромотрипсис, хромоанасинтез и хромоанагенез [3]. Изучение процессов, лежащих в основе наиболее распространенных типов хромосомной нестабильности и мозаицизма (например, соматической анеуплоидии), показало, что данные формы межклеточной variability генома, вероятно, являются результатом изменений ряда молекулярных/клеточных процессов, связанных с генными и хромосомными мутациями, а также с генетическими взаимодействиями с окружающей средой. В биомедицинском контексте становится необходимой оценка вклада наследственных и спорадических (цито)геномных вариаций на хромосомном и субхромосомном уровнях в формирование геномной нестабильности и соматического мозаицизма с помощью полногеномного анализа и методов, основанных на теории систем (биоинформатики или биологии систем). К сожалению, исследования генных сетей («молекулярных путей», или pathways), связывающих наследуемые/спорадические регулярные аномалии хромосом и/или вариации числа копий последовательностей ДНК (CNV) с хромосомной нестабильностью, крайне редки [4, 5]. Геномная архитектура на молекулярном уровне (последовательность ДНК), по-видимому, играет определяющую роль в формировании различных вариаций генома. Серия исследований с использованием молекулярных, цитогеномных и биоинформатических методов показала, что структурные геномные варианты (хромосомные перестройки и CNV) часто возникают за счет процессов рекомбинации и репликации ДНК с участием

повторяющихся некодирующих последовательностей ДНК, фланкирующих точки разрыва перестроек. На хромосомном или субхромосомном уровнях эти явления до настоящего времени систематически не рассматривались. Однако было показано, что ошибки сегрегации хромосом и непосредственно хромосомная патология формируют широкий спектр соматических перестроек генома [6–8]. В ходе предыдущих исследований геномных вариаций при нервно-психических заболеваниях нами был обнаружен особый тип хромосомной нестабильности и соматического мозаицизма, возникающий за счет регулярных геномных перестроек. Изучение данной формы хромосомной патологии позволило сделать вывод о том, что полногеномный и биоинформатический анализы структурных вариаций хромосом (регулярных и мозаичных) позволяют определять ранее неизвестные механизмы variability соматического генома [7].

Целью настоящего исследования явилась оценка соответствующей формы хромосомной нестабильности и соматического мозаицизма с точки зрения молекулярных аспектов ее возникновения, вклада в этиологию заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) у детей и влияния на структурную организацию хромосомной ДНК.

Помимо этого, мы предлагаем цитогеномную теорию о роли специфических форм хромосомной нестабильности в патогенезе различных заболеваний и старении организма человека.

### **Материал и методы исследования**

Молекулярное кариотипирование было выполнено для анализа хромосомных микроаномалий и CNV в российской когорте детей с заболеваниями ЦНС (такими как задержка психомоторного развития, умственная отсталость, аутизм, эпилепсия) и врожденными пороками (микроаномалиями) развития (n=705). Данная когорта была систематически описана в предыдущих исследованиях [7, 9]. SNP-array (молекулярное кариотипирование) выполнялось с помощью биочипов на платформе CytoScan HD Arrays (Affymetrix), включающих в себя примерно 2,7 млн ДНК-маркеров. Используемые методы были неоднократно и подробно описаны ранее [7, 10, 11]. Цитогеномные вариации визуализировали с помощью программного обеспечения Affymetrix ChAS (Chromosome Analysis Suite) (CytoScan® HD Array Version 4.1.0.90/r29400); версия референсного генома — GRCh37/hg19.

Биоинформатический анализ осуществлялся по оригинальной технологии приоритизации CNV, генов-кандидатов и процессов-кандидатов с применением данных молекулярного кариотипирования. Фильтрация и ранжирование генов основываются на их онтологических параметрах, извлеченных из клинических, геномных, эпигенетических, протеомных/интерактомных и метаболических баз данных. Анализ генных сетей проводился

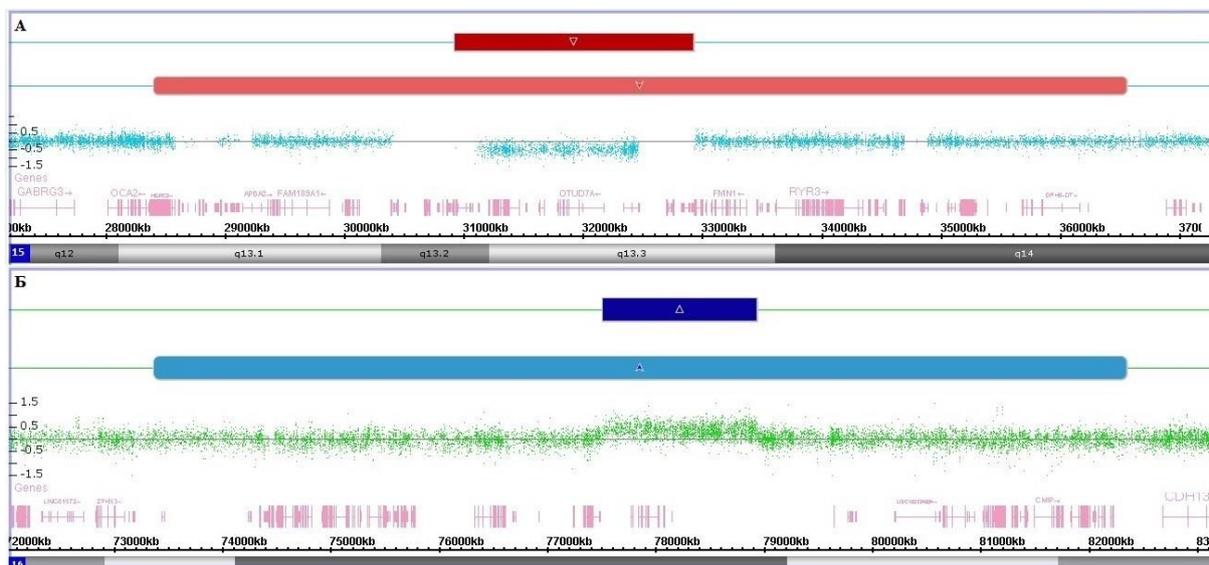
с использованием концепции CNV-вариома (совокупности всех CNV, выявленных у каждого индивидуума) и протокола, который был подробно описан ранее [12–14]. Кроме того, определялось соотношение между размером регулярной и мозаичной хромосомной аномалии. Используя это соотношение, перестройки ранжировали по квартилям. «Насыщение» CNV, изменяющее генные сети поддержания стабильности генома, определялось с помощью статистического Z-теста.

Это исследование было одобрено этическим комитетом ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

С помощью молекулярного кариотипирования российской когорты детей с заболеваниями ЦНС и врожденными пороками развития (n=705) было обнаружено, что сочетание регулярной и мозаичной перестройки в одном и том же хромосомном локусе (охватывающем аналогичные геномные области) выявляется у 57 пациентов (8,1%). Эти совместно локализованные структурные аномалии хромосом проявлялись в виде немозаичных делеций или дупликаций в сочетании с такой же мозаичной перестройкой, которая в основном была больше регулярной. Мы предположили, что совместное расположение этих форм аномалий генома не является случайным. Наблюдаемые изменения генома, скорее всего, представляли собой маркеры динамического процесса, который возникает из-за наличия регулярной перестройки хромосомы или CNV и распространяется посредством увеличивающегося с каждым делением клетки разрыва за счет потери или удвоения фланкирующих хромосомных локусов, приводя к образованию мозаичных вариаций. Фактически, регулярные структурные перестройки связаны с геномной нестабильностью в точках разрыва, которая приводит к более масштабной перестройке из-за нарушений репарации и репликации хромосомной ДНК. Согласно доступной биомедицинской литературе, подобной формы геномной/хромосомной нестабильности другими исследователями описано не было [7]. Обнаруженную форму нестабильности генома мы обозначили с помощью неологизма «хромохелкозис», что буквально означает «изъязвление хромосомы» (от древнегреч. «хромо», обозначающего хромосому, и «хелкоз» (ἕλκος), означающего образование и распространение язвы или изъязвление). Способ формирования предлагаемого термина соответствует способам, ранее используемым для обозначения других особых типов нестабильности генома, связанных с различной патологией (таких как врожденные пороки развития, онкологические заболевания): хромотрипсис («расщепление хромосом»), характеризующееся обильным количеством перестроек и переменным числом

копий последовательности ДНК), хромоанасинтез (локальное расщепление хромосом, связанное со случайной перестановкой хромосомных фрагментов) и хромоанагенез (сложные перестройки в одном/нескольких локусах, вызванные «катастрофическим» разрушением структуры хромосомы) [3, 8]. На рисунке 1 показаны примеры хромосомных перестроек, связанных с хромохелкозисом.



*Рис. 1. Хромосомные перестройки, связанные с хромохелкозисом: (А) делеции в участке 15q13.2q13.3 (регулярная) и в участке 15q13.1q14 (мозаичная), (Б) дупликации в участке 16q23.1 (регулярная) и в участке 16q22.3q23.3 (мозаичная)*

Обнаружено, что хромохелкозис выявляется в локусах всех хромосом, кроме 6, 8, 18–21 и Y. Перестройки были представлены 30 дупликациями и 27 делециями (53/47). Максимальные размеры регулярных хромосомных аномалий достигали 21,5 млн пн, тогда как минимальный размер CNV составил примерно 13 тыс. пн. Пять случаев хромохелкозиса были рекуррентными (неслучайные вариации в одних и тех же участках генома) (табл.). Это наблюдение позволило нам сделать вывод о том, что специфическая архитектура генома на уровне последовательности ДНК, вероятно, связана с хромохелкозисом.

Хромосомная локализация аномалий (делеций или дупликаций), ассоциированных с хромохелкозисом (n – число случаев)

Хромосома/плечо	Делеция/дупликация	n
1p	дупликация	2
1q	дупликация	1
2p	дупликация	1
2q	делеция	4
3p	дупликация	2

3q	делеция	3
4q	делеция	1
5q	делеция	1
7p	дупликация	1
	делеция	1
7q	делеция	1
8p	дупликация	1
9p	дупликация	1
	делеция	3
9q	дупликация	1
	делеция	2
10q	дупликация	1
	делеция	1
11q	дупликация	1
12q	дупликация	2
13q	дупликация	1
	делеция	1
14q	дупликация	1
15q	дупликация	3
	делеция	3
16p	дупликация	1
16q	дупликация	1
	делеция	1
17p	дупликация	1
	делеция	1
17q	делеция	2
22q	дупликация	5
Xp	дупликация	1
Xp	делеция	2
Xq	дупликация	2

Были также выявлены реципрокные перестройки хромосом, ассоциированные с хромохелкозисом (делеции и дупликации в одном и том же хромосомном/геномном районе), в участках 9p24.3, 9q34.13q34.3 и 15q11.2. Этот факт подтверждает предположение о том, что специфичность локальной геномной архитектуры делает отдельные локусы восприимчивыми к геномным/хромосомным перестройкам [6]. Однако для эффективного определения молекулярных основ хромохелкозиса потребовался дополнительный анализ, в ходе которого исследовались соотношения размеров регулярных и мозаичных хромосомных аномалий. По этому параметру случаи были разделены на квартили: Q1 – наименьшее соотношение или наибольшее расстояние между точками разрыва регулярной и мозаичной перестройки; Q4 – наибольшее соотношение или кратчайшее расстояние между точками разрыва регулярной и мозаичной перестройки. В результате было обнаружено исключительное преобладание

аномалий с резко увеличенными размерами при мозаицизме (Q1). Таким образом, аномалии Q1 с большей вероятностью связаны с высокой степенью локальной нестабильности в точках разрыва и в пораженных хромосомных локусах.

При исследовании хромосомной локализации перестроек, ассоциированных с хромохелкозисом, было обнаружено, что он может быть связан с клиническими проявлениями (микро)делеционных и (микро)дупликационных синдромов за счет прогрессирующего разрыва структуры хромосомы. Среди таковых были микроделеционные и/или микродупликационные синдромы 1p36 (микроделеции и микродупликации), 1q21.1 (микроделеции и микродупликации), 10q22.3q23.2 (микроделеции), 13q33q34 (микроделеции), 14q32 (микродупликации), 15q13.3 (микроделеции), 15q14 (микроделеции), 17p13.3 (микродупликации), 22q11.2 (микроделеции и микродупликации), 22q13 (микродупликации), Xq21 (микроделеции) и Xq28 (микродупликации), а также синдромы терминальной делеции коротких плеч хромосом 3, 9, 11, Вильямса, Ангельмана, Прадера–Вилли и Миллера–Дикера. Важно отметить, что клинические проявления данных синдромов соответствовали в большей степени перестройкам, которые образовались за счет хромохелкозиса (мозаичным). Большинство из них были представлены стертой клинической картиной. Таким образом, корреляции кариотип – фенотип свидетельствуют о том, что хромохелкозис имеет значение для клинико-генетической характеристики детей с заболеваниями ЦНС, обусловленными хромосомной патологией, примерно в 8% случаев.

С использованием ранее предложенной модели анализа CNV в каждом индивидуальном геноме [14] и статистического Z-теста было проведено соответствующее исследование у детей с хромохелкозисом. Было обнаружено, что данная форма хромосомной нестабильности и соматического мозаицизма связана с увеличением числа CNV, затрагивающих гены, которые вовлечены в сети поддержания стабильности генома (репарация ДНК, запрограммированная гибель клеток, регуляция клеточного цикла) за счет, своего рода, «насыщения» CNV. Наблюдалась также корреляция между более высокой нагрузкой CNV и показателем прогрессирования хромохелкозиса.

С учетом специфики организации повторяющихся элементов генома человека, которые предположительно участвуют в организации и стабильности генома [15], было сделано предположение о том, что вариабельность и локализация некодирующей сателлитной ДНК могут влиять на прогрессирование хромохелкозиса. Эта идея выглядит особенно перспективной в свете анализа перицентромерной сателлитной ДНК хромосом человека, вариации (хромосомные варианты) которой на протяжении долгих лет ассоциируют с различными процессами, обеспечивающими сохранность структуры и числа хромосом, продление жизни клетки, а также с различными патологическими состояниями (болезнями

мозга, малигнизацией, бесплодием). Несмотря на это, достоверных данных относительно непосредственного функционального значения перицентромерной сателлитной ДНК, формирующей участки хромосомных вариантов, представлено не было [16, 17]. Поскольку хромохелкозис за счет прогрессирования может затрагивать данные последовательности, возникает потребность изучения роли участия хромосомных вариантов в процессах сохранения стабильности генома на хромосомном уровне. В связи с этим было проведено исследование хромосомных вариантов у детей с хромохелкозисом. Хромосомные варианты (по хромосомам: 1, 9, 13, 15, 16, 21, 22 и Y) обнаружены у 24 (42,1%) пациентов из 57 детей с хромохелкозисом (рис. 2). В 16 случаях (28,1%) это были одиночные (изолированные) хромосомные варианты: по хромосоме 15 – 4 случая (7%); по хромосомам 9 и Y – по 3 случая (5,3%); по хромосомам 13 и 21 – по 2 случая (3,5%); по хромосомам 1 и 22 – по 1 случаю (1,75%). Сочетанные хромосомные варианты выявлялись в 8 случаях из 57 (14%): 1 случай – 9qh+,16qh+; 3 случая – 9 p<sub>h</sub>q<sub>h</sub>,21ps+; 4 случая – 9 p<sub>h</sub>q<sub>h</sub>,9qh-. Во всех сочетанных случаях выявлена хромосома 9 в виде перицентромерных инверсий и увеличения/уменьшения перицентромерного гетерохроматина. Всего было обнаружено 14 различных хромосомных вариантов, включая сочетанные и одиночные: 1qh-, 9p<sub>h</sub>q<sub>h</sub>, 9p<sub>h</sub>, 9qh+, 9qh-, 13ps+, 15cenh+, 15ps+, 16qh+, 21ps+, 21pss, 22ps+, Yqh+, Yqh-. В большинстве случаев (n=11) изолированных и сочетанных вариантов выявлена хромосома 9 (с хромосомами 21 и 16 в сочетанном виде). Рассматривая корреляцию наличия хромосомных вариантов и хромохелкозиса, мы пришли к выводу о том, что перицентромерная сателлитная ДНК может выступать, своего рода, «защитником» от прогрессирующей нестабильности, которая разрушает хроматиновые структуры, обеспечивающие функции центромеры.

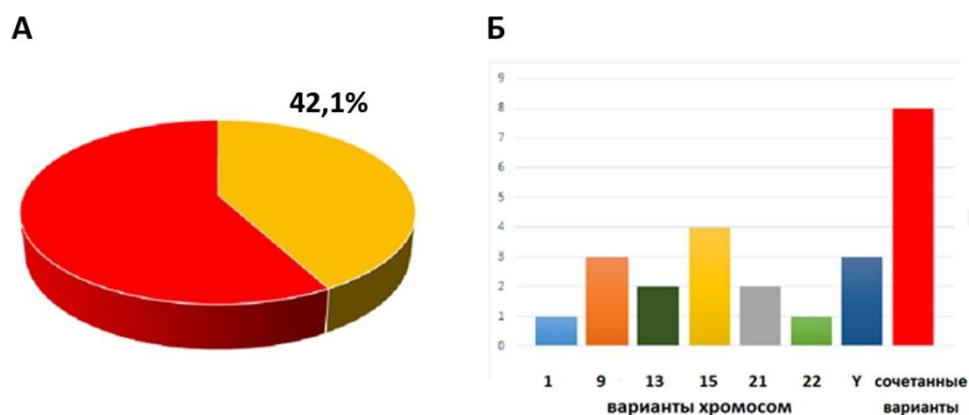
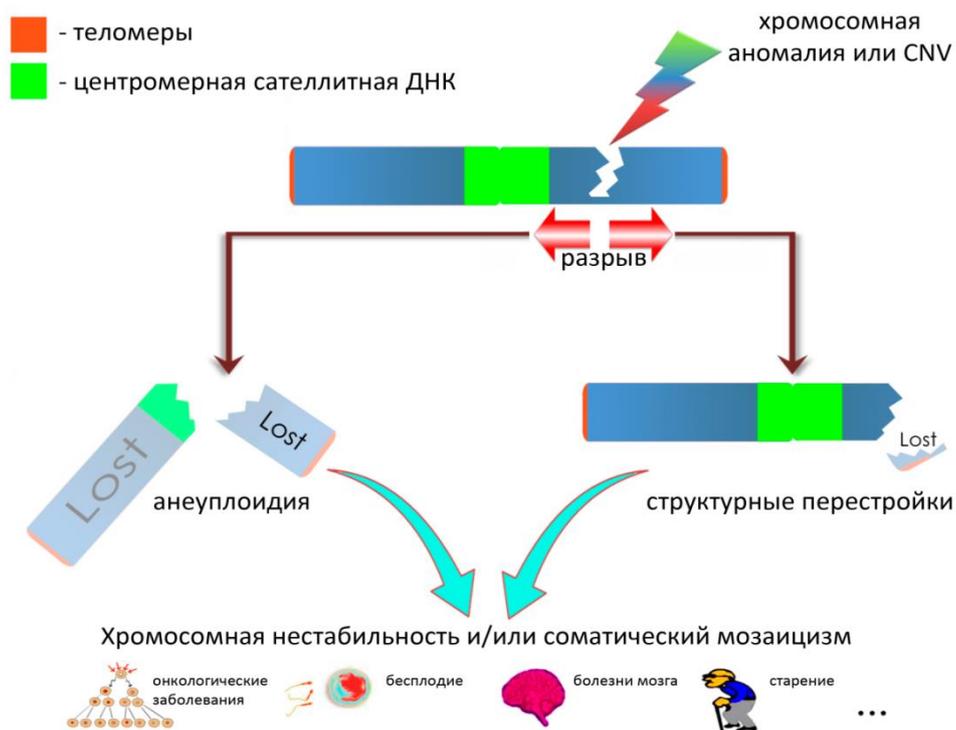


Рис. 2. Хромосомные варианты у детей с хромохелкозисом: (А) частота хромосомных вариантов в группе детей с хромохелкозисом (n=57); (Б) вклад изменений гетерохроматиновых участков по отдельным хромосомам в общее число хромосомных вариантов у детей с хромохелкозисом

Учитывая, что соматическая вариабельность генома ассоциирована с широким спектром различных процессов, происходящих в организме человека в норме и при патологии [18], ее моделирование может иметь исключительное значение для понимания механизмов генетически обусловленных заболеваний. Мы полагаем, что хромохелкозис может представлять модель вариабельности соматического генома в виде хромосомной нестабильности и мозаицизма. Было предположено, что делеции при хромохелкозисе вызывают локальную нестабильность в точках разрыва, ведущую к прогрессирующей потере соседних хромосомных областей. В результате этого мозаичные делеции обладают большим размером, чем регулярные. Этот механизм подобен тому, который обуславливает разрывы за счет локальной нестабильности в участках ломкости хромосом [19]. Хромохелкозис происходит за счет подобной нестабильности в двух точках разрыва перестройки, в результате чего «разрыв» хромосомной ДНК распространяется проксимально и дистально по длине хромосомы. Если хромохелкозис затрагивает центромеру, то должна произойти потеря всей хромосомы при последующем делении клетки. Примечательно, что нарушение стабильности центромеры (например, «расщепление» центромеры) ранее ассоциировалось с хромосомной нестабильностью и соматической анеуплоидией [20, 21]. Более того, косвенные данные указывают на то, что перицентромерная сателлитная ДНК (конститутивный гетерохроматин) участвует в обеспечении стабильности генома/хромосом [22, 23]. Следовательно, последствия воздействия хромохелкозиса на последовательности ДНК конститутивного гетерохроматина приведут к соматической анеуплоидии (потере хромосомы или мозаичной моносомии). Поскольку теломерные ДНК сохраняют стабильность концевых участков хромосом [24], последствия воздействия хромохелкозиса на данные последовательности будут связаны с хромосомными перестройками, возникающими за счет нарушения терминальных участков. На рисунке 3 схематически показан предполагаемый механизм хромохелкозиса, связанный с делециями.



*Рис. 3. Схематическое изображение механизма хромохелкозиса, связанного с делециями, и цитогеномной «теории всего». Хромосомная аномалия или CNV (делеция) вызывает нестабильность в точках разрыва, которая приводит к дальнейшему разрыву хромосомы: если разрыв затрагивает сателлитные ДНК, то возникает хромосомная нестабильность либо в виде анеуплоидии (потери хромосомы или моносомии) в случае нарушения перицентромерной ДНК, либо в виде структурных перестроек при нарушении теломерной ДНК*

Хромохелкозис, связанный с дупликациями, вероятно, является причиной сбоев репарации хромосомной ДНК в точках разрыва, прогрессирующих из-за нарушения соответствующих геномных сетей и локальной нестабильности на молекулярном уровне. Похожие механизмы образования хромосомной нестабильности ранее предлагались для объяснения клональной эволюции геномных перестроек в раковых клетках [5, 20]. Эти дупликации могут также затрагивать кластеры повторяющейся (сателлитной) ДНК, обеспечивая прогрессирующий характер изменения структуры хромосом при хромохелкозисе. Вероятно, «превращение» делеций, подверженных хромохелкозису, в соматическую анеуплоидию (моносомию), приводящее к фактическому исчезновению самой делеции, обуславливает преобладание в исследованной группе дупликаций, которые увеличиваются в размере при данной форме хромосомной нестабильности.

Соматический мозаицизм и хромосомная нестабильность вносят значительный вклад в развитие организма человека и его гомеостаз (внутриутробное развитие плода и старение), обеспечивают межиндивидуальное и межклеточное разнообразие, а также являются

распространенной генетической причиной многих заболеваний (онкологических заболеваний; болезней мозга; бесплодия; нарушения функционирования внутренних органов при старении) [1, 2, 4, 25–29]. Роль данных форм variability генома довольно сложно переоценить. Учитывая высокую частоту хромохелкозиса среди детей с заболеваниями ЦНС и врожденными пороками развития, а также исключительное значение соматического мозаицизма и хромосомной нестабильности для нормального и аномального функционирования организма, мы предложили цитогеномную теорию (рис. 3), суть которой заключается в том, что в геноме каждого человека присутствует определенный набор CNV, или перестроек, которые при нарушении генных сетей сохранности геномной стабильности могут быть подвержены хромохелкозису. Последствиями такого процесса могут стать вышеуказанные заболевания, а также патологические процессы, связанные со старением. На наш взгляд, предложенная теория напоминает «теорию всего», сформулированную Стивеном Хокингом и Леонардом Млодином [30], поскольку она также претендует на объяснение «почти всех» процессов, связанных с variability структуры хромосомы в онтогенезе. В связи с этим мы метафорично обозначили эту теорию словосочетанием «цитогеномная теория всего». Признавая существование возможных ограничений данной теории, мы, тем не менее, полагаем, что необходимы дальнейшие исследования хромохелкозиса для понимания структурной изменчивости и пластичности генома.

### **Заключение**

В настоящей работе было выявлено сочетание регулярных и мозаичных аномалий (делеций/дупликаций) в одних и тех же хромосомных локусах. Подробное изучение этого феномена с помощью оригинальных методов системной геномики (биоинформатики) позволило обнаружить необычную форму хромосомной нестабильности — хромохелкозис. Дальнейшее исследование хромохелкозиса привело к тому, что было обозначено функциональное значение классической/альфа-сателлитной ДНК («защита» центромеры от прогрессирующего разрыва хромосомы, вызванного хромохелкозисом), а также предложена «цитогеномная теория всего», объясняющая роль хромохелкозиса в генетически обусловленных болезнях мозга, онкологических заболеваниях и патологических процессах, связанных со старением. Предполагается, что хромохелкозис является результатом кумулятивного эффекта хромосомных перестроек (CNV) и мутационной нагрузки, которая изменяет генные сети сохранности стабильности генома. Таким образом, целью ряда последующих цитогеномных исследований должно стать определение спектра вариаций генома, ведущих к хромохелкозису, и роли последнего в широком спектре заболеваний, ассоциированных с хромосомной нестабильностью и соматическим мозаицизмом.

*Работа была частично поддержана грантом РФФИ и CITMA (Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente de la República de Cuba) в рамках научного проекта № 18-515-34005, а также частично Госзаданием Министерства науки и высшего образования России № АААА-А19-119040490101-6 и частично Госзаданием Минздрава России № 121031000238-1.*

### Список литературы

1. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Kutsev S.I. Ontogenetic and pathogenetic views on somatic chromosomal mosaicism. *Genes (Basel)*. 2019. Vol. 10. no.5. art.379. P. 10-25.
2. Potter H., Chial H.J., Caneus J., Elos M., Elder N., Borysov S., Granic A. Chromosome instability and mosaic aneuploidy in neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *Frontiers in Genetics*. 2019. Vol. 10. art. 1092. P. 1-10.
3. Fukami M., Kurahashi H. Clinical consequences of chromothripsis and other catastrophic cellular events. *Methods in Molecular Biology*. 2018. Vol. 1769. P. 21-33.
4. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Куринная О.С., Зеленова М.А., Васин К.С., Юров Ю.Б. Причины и последствия геномной нестабильности при психических и нейродегенеративных заболеваниях // Молекулярная Биология. 2021. Т. 55. № 1. С. 42-53.
5. Ye C.J., Sharpe Z., Heng H.H. Origins and consequences of chromosomal instability: from cellular adaptation to genome chaos-mediated system survival. *Genes (Basel)*. 2020. Vol. 11. no. 10. art. 1162. P. 1-13.
6. Carvalho C.M., Lupski J.R. Mechanisms underlying structural variant formation in genomic disorders. *Nature Reviews Genetics*. 2016. Vol. 17. no. 4. P. 224-238.
7. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Zelenova M.A., Kurinnaia O.S., Vasin K.S., Kutsev S.I. The cytogenomic "theory of everything": chromohelkosis may underlie chromosomal instability and mosaicism in disease and aging. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21. art. 8328. P. 1-13.
8. Dahiya R., Hu Q., Ly P. Mechanistic origins of diverse genome rearrangements in cancer. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2021. Vol. 3. P. S1084-9521(21)00035-5.
9. Vorsanova S.G., Kolotii A.D., Kurinnaia O.S., Kravets V.S., Demidova I.A., Soloviev I.V., Yurov Y.B., Iourov I.Y. Turner's syndrome mosaicism in girls with neurodevelopmental disorders: a cohort study and hypothesis. *Molecular Cytogenetics*. 2021. Vol. 14. no. 1. art. 9. P. 1-9.
10. Chaves T.F., Oliveira L.F., Ocampos M., Barbato I.T., de Luca G.R., Barbato Filho J.H., de Camargo Pinto L.L., Bernardi P., Maris A.F. Long contiguous stretches of homozygosity detected by chromosomal microarrays (CMA) in patients with neurodevelopmental disorders in the South of Brazil. *BMC Medical Genomics*. 2019. Vol. 12. no. 1. art. 50. P. 1-13.

11. Cai M., Lin N., Su L., Wu X., Xie X., Li Y., Chen X., Lin Y., Huang H., Xu L. Copy number variations associated with fetal congenital kidney malformations. *Molecular Cytogenetics*. 2020. Vol. 13. art. 11. P. 1-6.
12. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. *In silico* molecular cytogenetics: a bioinformatic approach to prioritization of candidate genes and copy number variations for basic and clinical genome research. *Molecular Cytogenetics*. 2014. Vol. 7 (1). art. 98. P. 1-11.
13. Zelenova M.A., Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. Laundering CNV data for candidate process prioritization in brain disorders. *Molecular Cytogenetics*. 2019. Vol. 12. art. 54. P. 1-8.
14. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. The variome concept: focus on CNVariome. *Molecular Cytogenetics*. 2019. Vol. 12. art. 52. P. 1-6.
15. Padeken J., Zeller P., Gasser S.M. Repeat DNA in genome organization and stability. *Current Opinion in Genetics & Development*. 2015. Vol. 31. P. 12-19.
16. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Соловьев И.В., Юров Ю.Б. Гетерохроматиновые районы хромосом человека: клинико-биологические аспекты. М.: Медпрактика, 2008. 300 с.
17. Liehr T. *Benign and Pathological Chromosomal imbalances: microscopic and submicroscopic copy number variations (CNVs) in genetics and counseling*. Academic Press. 2014. 199 p.
18. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Iourov I.Y. Dynamic nature of somatic chromosomal mosaicism, genetic-environmental interactions and therapeutic opportunities in disease and aging. *Molecular Cytogenetics*. 2020. Vol. 13. Art. 16. P. 1-6.
19. Ma K., Qiu L., Mrasek K., Zhang J., Liehr T., Quintana L.G., Li Z. Common fragile sites: genomic hotspots of DNA damage and carcinogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2012. Vol. 13. Is. 9. P. 11974-11999.
20. Hadi K., Yao X., Behr J.M., Deshpande A., Xanthopoulakis C., Tian H., Kudman S., Rosiene J., Darmofal M., DeRose J., Mortensen R., Adney E.M., Shaiber A., Gajic Z., Sigouros M., Eng K., Wala J.A., Wrzeszczyński K.O., Arora K., Shah M., Emde A.K., Felice V., Frank M.O., Darnell R.B., Ghandi M., Huang F., Dewhurst S., Maciejowski J., de Lange T., Setton J., Riaz N., Reis-Filho J.S., Powell S., Knowles D.A., Reznik E., Mishra B., Beroukhim R., Zody M.C., Robine N., Oman K.M., Sanchez C.A., Kuhner M.K., Smith L.P., Galipeau P.C., Paulson T.G., Reid B.J., Li X., Wilkes D., Sboner A., Mosquera J.M., Elemento O., Imielinski M. Distinct classes of complex structural variation uncovered across thousands of cancer genome graphs. *Cell*. 2020. Vol. 183. no. 1. P. 197-210.e32.
21. Yadav V., Sun S., Coelho M.A., Heitman J. Centromere scission drives chromosome shuffling and reproductive isolation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2020. Vol. 117. no. 14. P. 7917-7928.

22. Hartley G., O'Neill R.J. Centromere repeats: hidden gems of the genome. *Genes (Basel)*. 2019. Vol. 10. Is. 3. art. 223. P. 1-22.
23. Louzada S., Lopes M., Ferreira D., Adegá F., Escudeiro A., Gama-Carvalho M., Chaves R. Decoding the role of satellite DNA in genome architecture and plasticity-an evolutionary and clinical affair. *Genes (Basel)*. 2020. Vol. 11. Is. 1. art. 72. P. 1-21.
24. Bolzán A.D. Using telomeric chromosomal aberrations to evaluate clastogen-induced genomic instability in mammalian cells. *Chromosome Research*. 2020. Vol. 28. no. 3-4. P. 259-276.
25. Bushman D.M., Chun J. The genomically mosaic brain: aneuploidy and more in neural diversity and disease. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2013. Vol. 24. no. 4. P. 357-369.
26. Vijg J. Somatic mutations, genome mosaicism, cancer and aging. *Current Opinion in Genetics & Development*. 2014. Vol. 26. P. 141-149.
27. Rohrback S., Siddoway B., Liu C.S., Chun J. Genomic mosaicism in the developing and adult brain. *Developmental Neurobiology*. 2018. Vol. 78. no. 11. P. 1026-1048.
28. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. Chromosome instability in the neurodegenerating brain. *Frontiers in Genetics*. 2019. Vol. 10. art. 892. P. 1-4.
29. Thorpe J., Osei-Owusu I.A., Avigdor B.E., Tupler R., Pevsner J. Mosaicism in Human Health and Disease. *Annual Review of Genetics*. 2020. Vol. 54. P. 487-510.
30. Hawking S., Mlodinow L. The (elusive) theory of everything. *Scientific American*. 2010. Vol. 303. no. 4. P. 68-71.