

Влияние инактивации X-хромосомы на фенотипические проявления транслокаций X;аутосома

Толмачёва Е.Н., Скрябин Н.А., Сеитова Г.Н., Суханова Н.Н., Черемных А.Д., Назаренко Л.П., Лебедев И.Н.

Научно-исследовательский институт медицинской генетики,
Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск

Фенотипические проявления транслокаций X;аутосома, в отличие от транслокаций аутосома;аутосома, часто зависят от нескольких факторов: расположения точек разрыва на обеих хромосомах и особенностей инактивации X-хромосомы. Благодаря развитию молекулярно-цитогенетических и генетических методов в настоящее время мы можем более детально исследовать каждый конкретный случай таких транслокаций, что позволяет глубже понять причины проявления патологического фенотипа. Цель исследования — оценить влияние инактивации X-хромосомы на клинические проявления различных транслокаций X;аутосома. С использованием матричной сравнительной геномной гибридизации (aCGH, 8x60K, Agilent Technologies) и метилчувствительной ПЦР проанализированы хромосомные мутации и уточнены точки разрыва, а также оценен характер инактивации X-хромосомы у трех пациенток женского пола с различными транслокациями X;аутосома. В случае несбалансированной транслокации 46,X,t(X;3)(p11.3;q21.3) инактивация X-хромосомы оказывает протективное действие на фенотип, тогда как сбалансированная транслокация 46,X,t(X;9)(q22;q13) у второй пациентки проявляется тяжелыми клиническими симптомами вследствие возможной частичной функциональной моносомии хромосомы 9. Кроме того, на фенотип пациентки может оказывать влияние дополнительная микроделеция, выявленная в субсегменте 22q11.22 методом aCGH. И, наконец, в случае, когда в транслокации 46,X,t(X;10)(p22.2;q11.2) задействован дистальный район короткого плеча X-хромосомы, процесс инактивации не связан с фенотипом пациента, так как регион Xp22.2 избегает инактивации. Для детального анализа фенотипических проявлений транслокаций X;аутосома необходим комплексный подход, включающий цитогенетические, молекулярно-цитогенетические методы анализа структуры хромосом и анализ характера инактивации X-хромосомы.

Ключевые слова: транслокация X;аутосома, инактивация X-хромосомы.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Effect of X chromosome inactivation on phenotypic manifestations of translocations X;autosome

Tolmacheva E.N., Skryabin N.A., Seitova G.N., Sukhanova N.N., Cheremnykh A.D., Nazarenko L.P., Lebedev I.N.

Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk

Phenotypic manifestations of X-chromosome;autosome translocations, in contrast to autosome;autosome translocations, often depend on several factors: the location of the break points on both chromosomes and the features of X-chromosome inactivation. Due to the development of molecular cytogenetic and genetic methods, at the present time we can investigate each specific case of such translocations in details, that allows us better understanding the causes of the pathological phenotype. The aim of the present study was evaluation the effect of the X-chromosome inactivation on the clinical manifestation of various X;autosome translocations. Break points and X-inactivation were assessed by array-CGH (8x60K, Agilent Technologies) and methyl-sensitive PCR at *AR* gene, respectively. Three cases of X;autosome translocations, the feature of X inactivation, and the clinical picture accompanying chromosomal rearrangement were analyzed. In the case of an unbalanced translocation 46,X,t(X;3)(p11.3;q21.3), the X-chromosome inactivation has a protective effect on the phenotype, whereas second patient with the balanced translocation 46,X,t(X;9)(q22;q13) exhibits severe clinical symptoms, possibly because of partial functional monosomy of the chromosome 9. Furthermore, the phenotype of the patient may be affected by the additional microdeletion that was found by aCGH at the 22q11.22. Finally, in the third case where the distal region of the short arm of the X chromosome is involved in the translocation 46,X,t(X;10)(p22.2;q11.2), the inactivation process is not associated with the patient phenotype, since the Xp22.2 region escape inactivation. For a detailed analysis of the phenotypic manifestations of the X;autosome translocations complex investigation with various molecular diagnostic methods is required, including cytogenetic, molecular cytogenetic methods for analyzing the structure of rearranged chromosomes, and the analysis of the X chromosome inactivation.

Key words: X;autosome translocation, X-chromosome inactivation.

Введение

Инактивация X-хромосомы — эпигенетический процесс, который начинается в раннем эмбриогенезе у женщин и приводит к репрессии транскрипции большей части X-сцепленных генов на одном из гомологов. Инактивация X-хромосомы в норме происходит равновероятно, то есть примерно в половине клеток инактивируется отцовская, а в половине материнская X-хромосома. Отклонения от этого процесса встречаются, как правило, в результате летальных мутаций в X-сцепленных генах или хромосомных перестроек в X-хромосоме, когда происходит селекция клонов клеток с активной мутантной хромосомой. В случаях транслокаций X;аутосома, фенотипические последствия перестройки могут быть весьма разнообразными. Они зависят от размера перестройки, локализации точек разрыва, от того, сбалансированной или нет, является транслокация. Кроме того, фенотипические проявления хромосомной перестройки будут зависеть от особенностей инактивации X-хромосомы в каждом отдельном случае. Если перестройка произошла в регионе, избегающем инактивации, то фенотипические проявления будут сходными с любой транслокацией аутосома;аутосома, так как характер инактивации в этом случае никак не повлияет на клинические проявления. В случаях сбалансированной транслокации за счет инактивации перенесенного материала аутосомы может возникнуть функциональная моносомия в одном из клонов клеток. В этом случае селективное преимущество получает клон клеток с инактивированной нормальной X-хромосомой и будет наблюдаться асимметричная инактивация. Смещение характера инактивации может произойти и при несбалансированной транслокации, когда селективное преимущество появляется у клеток, имеющих активную нормальную X, а перестроенная хромосома инактивируется. В обоих случаях происходит компенсация хромосомной перестройки, и её клиническая манифестация значительно смягчается. Манифестация клинических признаков зависит также от размера перенесенного участка X-хромосомы на дериват аутосомы, так как может возникать частичная дисомия X-хромосомы из-за того, что этот участок не инактивируется [1].

До сих пор остается не ясным, как инактивируются аутосомные гены при транслокациях X;аутосома. В некоторых случаях показано, что инактивация аутосомных генов на деривате происходит избирательно, причем она не связана с присутствием в промоторе CpG-островков, другие же гены, напротив, избегают инактивации [2]. Такая же картина наблюдается в случаях, когда часть X-хромосомы, содержащая сегмент Xq13 с геном *XIST*, переносится на аутосому [3]. Каким образом отдельные аутосомные гены избегают инактивации и зависит ли этот феномен от конкретной хромосомной перестройки, еще не выяснено. В настоящей работе мы изучили характер инактивации X-хромосомы и фенотипические проявления у трех пациенток с различными вариантами транслокаций X;аутосома.

Материал и методы

У двух пациенток женского пола в возрасте 9 месяцев и 16 лет с транслокациями X;аутосома, выявленными при стандартном цитогенетическом анализе, был проведен молекулярно-генетический анализ с использованием микрочипов Human Genome CGH Microarray Kits 8x60K (Agilent Technologies, США). Третья пациентка с цитогенетически выявленной транслокацией была обследована ранее путём микроматричного анализа с использованием микрочипа Affymetrix CytoScan HD 2,67 млн проб в лаборатории молекулярной патологии «Геномед» (Москва). У всех трёх пациенток исследовался характер инактивации X-хромосомы.

Проведение исследования одобрено Комитетом по биомедицинской этике НИИ медицинской генетики ТНИМЦ. Информированное согласие от родителей пробандов получено. Исследование выполнено с применением научного оборудования Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, а также ресурсов биологической коллекции «Биобанк населения Северной Евразии».

Для определения характера инактивации X-хромосомы использовали метил-чувствительную ПЦР на область первого экзона X-сцепленного гена *AR*. ДНК выделяли путём стандартной фенол-хлороформной экстракции. ДНК обрабатывали метилчувствительной эндонуклеазой рестрикции *HpaII*. Амплификацию участка гена *AR* проводили методом ПЦР с использованием последовательностей FAM-меченных олигонуклеотидных праймеров [4]. В состав реакционной смеси входили: 2,5 мМ смесь dNTP, буфер для Hot Start Taq ДНК-полимеразы (67 мМ Tris-HCl (pH 8,8), 16,6 мМ (NH₄)₂SO₄, 0,01% Tween-20), 1 мМ MgCl₂, 5 пкМ каждого праймера и 1 е.а. Hot Start Taq ДНК-полимеразы (Сибэнзим, Россия). Последовательности праймеров имели следующий состав: 5'-FAM-TCCAGAATCTGTTCCAGAGC-3' и 5'-GCTGTGAAGTTGCTGTTCC-3'. Фрагментный анализ продуктов ПЦР осуществляли в денатурирующем геле на генетическом анализаторе ABI Prism 3130xl (Applied Biosystems, США) в присутствии стандарта длины молекул ДНК GeneScan500-TAMRA (Applied Biosystems, США). Идентификацию аллелей проводили с использованием программного обеспечения GeneMapper Software (Applied Biosystems, США).

Степень инактивации X-хромосомы рассчитывали, согласно формуле: $(Bd1/Bu1)/(Bd1/Bu1 + Bd2/Bu2)$, где Bd1 — интенсивность пика, продуцируемого *HpaII*-рестрицированным аллелем с максимальной интенсивностью сигнала, Bd2 — интенсивность пика, продуцируемого *HpaII*-рестрицированным аллелем с минимальной интенсивностью сигнала, Bu1 и Bu2 — соответствующие интенсивности пиков, продуцируемых нерестрицированными аллелями (Lau et al., 1997). Степень инактивации < 75 % соответствовала равновероятному характеру инактивации, а ≥75% принималась как асимметричная инактивация в соответствии с критериями, описанными нами ранее [5].

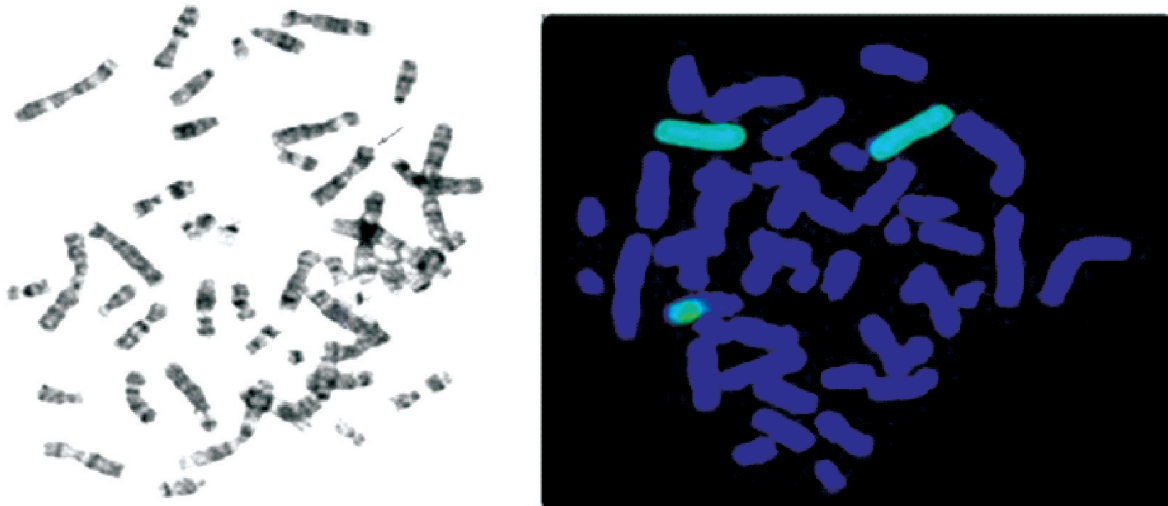


Рис. 1. Результаты цитогенетического и CISH-анализа с цельнохромосомной пробой WCP3 пациентки А.

Результаты и обсуждение

Пациентка А.

У пациентки с предполагаемым диагнозом *синдром Шерешевского — Тернера* в возрасте 16 лет проведены стандартный цитогенетический и FISH анализ и выявлена несбалансированная транслокация 46,X,der(X)t(X;3) (рис. 1). Методом aCGH была проведена верификация транслокации и уточнены точки разрыва — 46,X,t(X;3)(p11.3;q21.3) (рис. 2).

У пациентки дуплицирован крупный участок длинного плеча хромосомы 3 и имеется частичная моносомия короткого плеча X-хромосомы. Структурные перестройки X-хромосомы, связанные с потерей одного набора генов на коротком плече, чаще всего связаны с проявлением клинических симптомов синдрома Шерешевского—Тернера [6]. У девушки наблюдались типичные признаки синдрома: гипоплазия матки и яичников, короткая шея с крыловидными складками, низкая граница роста волос на лбу и шее и т.д. (табл. 1). Кроме того, у пациентки присутствовали некоторые клинические черты, характерные для дупликаций dup(3)(q21-qter) и dup(3)(q23-qter), такие, как гирсутизм, синофриз, пороки опорно-двигательного аппарата (табл. 1), но не наблюдалось умственной отсталости, характерной для дупликаций этих хромосомных регионов.

Мы провели анализ характера инактивации X-хромосомы в лейкоцитах периферической крови пациентки и обнаружили 100% асимметричную инактивацию, что указывает на то, что активной остается именно нормальная X-хромосома, так как клон клеток, содержащий активный дериват, скорее всего, не жизнеспособен. Так как фенотип пациентки сильно отличается от клинической картины дупликации dup(3)(q21q-qter) логично предположить, что большая часть генов, локализован-

ных в дуплицированном участке хромосомы 3, инактивирована. Для того, чтобы выяснить, какие именно гены инактивируются на сверхчисленном участке, необходимы дальнейшие исследования.

Пациентка Б.

В возрасте 9 месяцев девочка с задержкой психомоторного развития была направлена на цитогенетическое исследование. После проведения стандартного цитогенетического анализа у пациентки была обнаружена реципрокная транслокация 46X,t(X;9)(q22;q13) (рис. 3). Последующий анализ методом aCGH показал, что транслокация у пациентки является сбалансированной, а в регионе 22q11.22 имеется микроделеция размером 65 т.п.н., затрагивающая два гена — *PRODH* и *DGCR5*

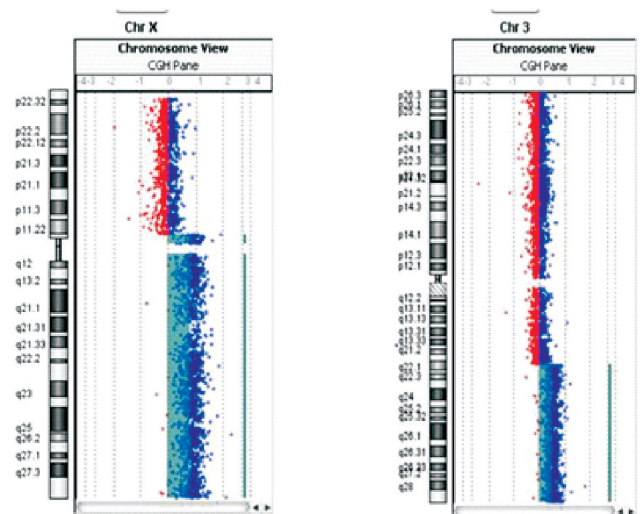


Рис. 2. Результаты aCGH у пациентки с кариотипом 46,derX,t(X;3)(p11.3;q21.3).

Таблица 1

Фенотипические черты пациентов с хромосомными перестройками, затрагивающими длинное плечо хромосомы 3

46,X,der(X)t(X;3)(p11.3;q22.1) (настоящее исследование)	dup(3)(q21-qter) [7] dup(3)(q23-qter) [8]
Интеллект сохранен, демонстрирует лидерские качества	Задержка умственного развития
Короткая шея с крыловидными складками*	Шейный птеригиум*
Синофриз*	Густые сходящиеся брови*
Гирсутизм*	Гирсутизм*
Легкий эпикант, более выраженный справа*	Монголоидный разрез глазных щелей*
Гипоплазия крыльев носа	Короткий вздернутый нос
Ушные раковины ротированы назад, правое ухо уплощено*	Низко расположенные деформированные ушные раковины с отсутствием мочек*
Гипоплазия 5 пальцев кистей, камптодактилия 3–5 пальцев кистей *	Пороки опорно-двигательного аппарата*
Воронкообразная деформация грудины	—
Гипоплазия матки и яичников	—
Макростомия	—
Шитовидная грудная клетка	
Гиперметропический астигматизм*	Пороки глаз*
—	Высокое небо
Сандалевидная щель	—
—	Микроретрогнатия
—	Пренатальная гипоплазия
Низкая граница волос на лбу и шее	Брахицефалия
—	Узкий скошенный лоб
—	Выступающая верхняя челюсть
Примечание. * — общие клинические черты.	

(рис. 4). Эта микроделеция относится к синдрому проксимальной микроделеции 22q11.2 (синдром Ди Джоржи, OMIM 611867). У пациентки наблюдаются врожденные аномалии развития головного мозга и мочеполовой системы (табл. 2). В возрасте 4 месяцев появились судороги.

Результаты анализа характера инактивации продемонстрировали 100% смещение в сторону инактивации материнской X-хромосомы. В результате транслокации *de novo* у пациентки произошел реципрокный обмен между хромосомами X и 9. Центр инактивации X-хромосомы, содержащий ген *XIST* и локализованный в сег-

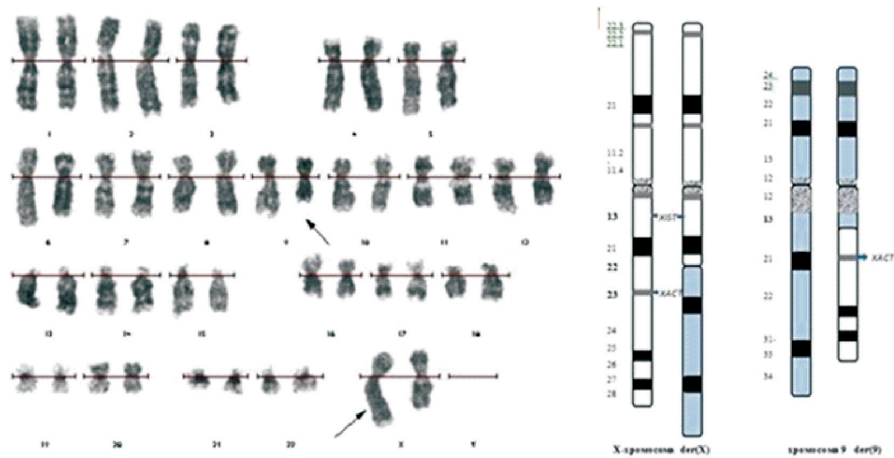


Рис. 3. Результаты цитогенетического анализа лейкоцитов периферической крови пациентки Б. А — G-окраска, Б — схематичное изображение реципрокной транслокации.

менте q13, остался в данном случае на X-хромосоме, а ген *XACT* (X-active coating transcript), локализованный в сегменте q23, переместился на хромосому 9 (рис. 3). Ген *XACT* кодирует еще одну lncRNA, задействованную в процессе инактивации X-хромосомы [9]. Его транскрипт, вероятнее всего, контролирует распространение XIST-РНК по активной X-хромосоме в течение преимплантационного развития эмбриона [9]. Предполагают, что таким образом предотвращается преждевременная инактивация X-хромосомы у человека в раннем эмбриогенезе. Так как XACT-РНК, подобно транскрипту гена *XIST*, работает только в *cis*-положении, то перемещение гена на другую хромосому может привести к тому, что перестроенная X-хромосома будет инактивироваться еще до имплантации во всех клетках бластоцисты. Соответственно, клетки, в которых произошла инактивация нормальной X-хромосомы, становятся нежизнеспособными.

Мы установили, что у пациентки в лимфоцитах периферической крови инактивирована одна и та же X-хромосома, но на основании имеющихся данных не можем сделать заключение, какая именно — дериват или нормальная X. Чаще всего в подобных случаях инактивированной оказывается нормальная X-хромосома. Тогда причиной клинических проявлений могут быть повреждения генов, локализованных в точках разрыва. Так, совсем недавно был описан случай, когда у пациентки со сбалансированной транслокацией 46,X,der(X;9)(q23;q12) точка разрыва располагалась в X-хромосоме между генами *AMMECR1* и *RGAG1*. Анализ экспрессии в лимфобластоидных клеточных линиях и в лейкоцитах показал отсутствие транскриптов гена *AMMECR1*. У девятилетней пациентки наблюдались диспропорционально низкий рост, дефект межжелудочковой перегородки, сколиоз, дисплазия кости, потеря слуха, но не было отставания умственного развития [10].

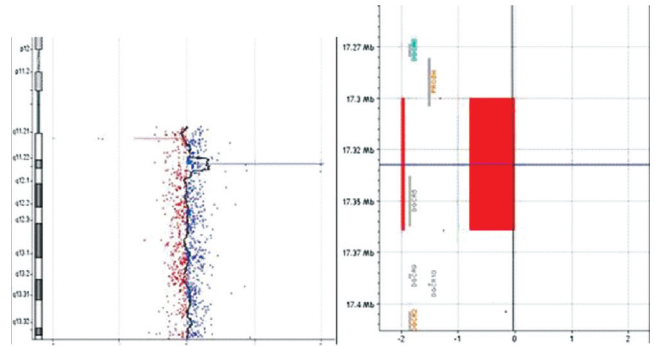


Рис. 4. Делеция в регионе 22q11.22 у пациентки Б.

И в нашем случае логично предположить, что инактивируется нормальная X-хромосома, но клинические симптомы у описываемой нами пациентки сходны с некоторыми симптомами больных с делециями длинного плеча del(9)(q22-q32), а именно задержка умственного развития с эпилептическими припадками, а также с гидронефроз (табл. 2). Однако у пациентки отсутствовали множественные лицевые дисморфии, характерные для больных с делецией [8]. Кроме того, клинические симптомы пациентки частично сходны с таковыми у девочки задержкой умственного развития и лицевыми дисморфиями со сбалансированной транслокацией 46,X,t(X;9)(q28;q12) (табл. 2). У пациентки в возрасте 2,5 года начались судороги, в 6 лет наблюдалась задержка психомоторного развития [11]. Но в том случае у больной была выявлена равновероятная инактивация X-хромосомы и в лимфоцитах, и в фибробластах, поэтому нельзя исключить проявления частичной функциональной моносомии по длинному плечу хромосомы 9. Наконец, еще в одной ранней работе описывалась пациентка со сбалансированной транслокацией 46,X,der(X;9)(q23;q12), у которой нормальная X-хромо-

Таблица 2

Клинические характеристики пациентов с различными перестройками, затрагивающими хромосому 9

46,X,t(X;9)(q22;q13) (настоящее исследование)	46,X,t(X;9)(q28;q12) (Wolff et al., 1998)	del(9)(q22-q32) (Schinzel, 2001)
Задержка умственного развития*	Задержка умственного* развития	Задержка умственного* развития
Задержка психомоторного развития	Задержка психомоторного* развития	—
Эпилепсия симптоматическая фокальная*	—	Эпилепсия*
Пиелоктазия двухсторонняя*	—	Гидронефроз*
Гипогенезия мозолистого тела	—	—
Миотонический синдром*	Гипотония тела и конечностей*	—
—	Оральная моторная дисфункция с затрудненным дыханием	—
—	Нарушены глубокие сухожильные рефлексы	—
Лентовидная гетеротропия	—	—
Пахигирия	—	—
—	—	Лицевые дисморфии

сома характеризовалась поздней репликацией, то есть, была инактивированной в 100% клеток. Но из фенотипических аномалий у нее наблюдалась только дисгенезия гонад [1]. В случае сбалансированных транслокаций X;аутосома чаще всего инактивированной является нормальная X-хромосома, но в отдельных случаях обнаруживается преимущественная инактивация деривата. Так, у девочки со сбалансированной транслокацией 46,X,t(X,9)(q28;q21), умственной отсталостью, двухсторонним расширением грудинно-ключично-сосцевидной мышцы, ожирением и другими минорными аномалиями была обнаружена инактивация деривата, но при этом аутосомная часть перестроенной хромосомы не инактивировалась [12]. Авторы предположили, что клиническая картина у пациентки появляется из-за функциональной дисомии региона Xq28, который находился на хромосоме 9 и, соответственно, не инактивировался. Поэтому без дополнительных исследований статуса метилирования нормальной X-хромосомы и деривата невозможно исключить, что у пациентки Б. инактивирована именно перестроенная X-хромосома.

С другой стороны, у пациентки Б. была идентифицирована микроделеция в регионе 22q11.2. Синдром микроделеции 22q11.2 характеризуется фенотипической вариабельностью: от незначительного нарушения обучаемости и слабо выраженных лицевых дизморфий до тяжелой умственной отсталости и множественных врожденных пороков развития, в том числе аномалий развития мозга (редукция серого и белого вещества, аномалии мозолистого тела, миндалина и т.д.) [13]. Чаще всего

размер делеции составляет около 3 млн п.н., реже 1,5 млн п.н. Микроделеция 22q11.22 у пациентки Б. составляет 65 т.п.н. и затрагивает только два гена — *PRODH* и *DGCR5*. Продуктом гена *DGCR5* является длинная некодирующая РНК, вовлеченная в регуляцию процессов клеточной пролиферации, миграции и инвазии. Ген *PRODH* кодирует митохондриальный белок, который катализирует первый этап деградации пролина. Недостаток продукта приводит к избытку пролина, который приводит к нарушению функций мозга (OMIM 606810). Поэтому микроделеция в регионе 22q11.22 у нашей пациентки может являться причиной нарушений развития мозга.

Пациентка В.

Третья пациентка имела с реципрокную транслокацию 46,X,t(X;10)(p22.2;q11.2).

В возрасте 1 месяца у ребенка наблюдалась мышечная гипотония. Развивалась с задержкой психомоторного развития, голову держала с 3 месяцев, сидела и ползала с 8,5 месяцев, вставала с 1 года, пошла в 1 год 5 месяцев. В 1 год 11 месяцев осмотр невролога: выявляются стигмы дизэмбриогенеза. Мышечный тонус равномерно снижен. Сухожильные рефлексы снижены, d = 4. Ходит самостоятельно, походка атактичная. Малоэмоциональная. Речи нет, обращенную речь не вполне понимает. Результаты ЭЭГ: выявляются признаки незрелости коркового ритма, активации и умеренной дисфункции срединно-стволовых структур мозга. Диагноз: *органическое поражение ЦНС, атактический синдром, задержка психоречевого развития ребенка с хромосомной патологией*.

После анализа ДНК пациентки на микрочипах Affymetrix CytoScan HD не выявлено патогенного хромосомного дисбаланса. Анализ инактивации X-хромосомы выявил равновероятную X-инактивацию (60%).

В результате транслокации у пациентки произошел обмен части короткого плеча X-хромосомы и длинного плеча хромосомы 10 (рис. 5). Длинное плечо аутосомы в участке Xq22.2 присоединилось к X-хромосоме. Так как этот участок X-хромосомы избегает инактивации, то материал аутосомы тоже не мог быть инактивирован, а равновероятной инактивации подверглись обычные участки обеих X-хромосом, которые не были затронуты хромосомной перестройкой.

В этом случае инактивация X-хромосомы, скорее всего, никоим образом не влияет на проявление фенотипа. Тогда остается неясной причина проявления серьезных клинических симптомов у девочки. Вероятно, в данном случае точки разрыва затрагивают гены, нарушения функций которых могут привести к проявлению данных симптомов. Регион 10q11.2 занимает 11,3 млн п.н., и в нем локализовано более 150 генов. Поэтому, чтобы найти кандидатные гены, нарушения экспрессии которых вызывают дизморфии у этой пациентки, необходимо более точно локализовать точки разрыва на аутосоме и X-хромосоме путем сиквенса этого региона.

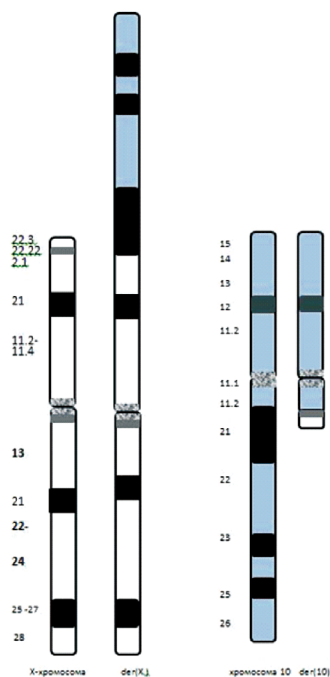


Рис. 5. Схематическое изображение транслокации 46,X,t(X;10)(p22.2;q11.2).

В литературе встречается описание одного случая похожей транслокации 46,X,der(X;10)(p22.3;q11). Характер инактивации X-хромосомы также был равновесным и лимфоцитах и в фибробластах, но у носительницы транслокации наблюдалась только умственная отсталость и не имелось дизморфий [1].

Кроме того, не стоит исключать функциональную дисомию региона Xq28 в половине клеток у пациентки В., которая тоже может вносить свой вклад в клиническую картину.

Таким образом, в случае несбалансированной транслокации X;аутосома (пациентка А) инактивация X-хромосомы значительно смягчает клиническую картину хромосомной перестройки, тогда как сбалансированная транслокация (пациентки Б и В) проявляется тяжелыми клиническими симптомами, которые могут быть вызваны несколькими причинами: локализацией точек разрыва на обеих хромосомах, дополнительными хромосомными перестройками (пациентка Б) и эпигенетическим статусом дериватов, так как в случае преимущественной инактивации деривата X, с одной стороны, возникает функциональная моносомия аутосомной части, а с другой стороны, функциональная дисомия части длинного плеча X-хромосомы, перенесенного на аутосому. И то, и другое могут вызвать тяжелые клинические последствия.

Список литературы

- Schmidt M., Du Sart D. Functional disomies of the X chromosome influence the cell selection and hence the X inactivation pattern in females with balanced X-autosome translocations: a review of 122 cases // *Am J Med Genet.* 1992. V. 42. № 2. P. 161-169.
- Giorda R., Bonaglia M.C., Milani G. et al., Molecular and cytogenetic analysis of the spreading of X inactivation in a girl with microcephaly, mild dysmorphic features and t(X;5)(q22.1;q31.1) // *Eur J Hum Genet.* 2008. V. 16. № 8. P. 897-905.
- White W.M., Willard H.F., Van Dyke D.L. et al. The spreading of X inactivation into autosomal material of an X;autosome translocation: evidence for a difference between autosomal and X-chromosomal DNA // *Am J Hum Genet.* 1998. V. 63. № 1. P. 20-28.
- Mutter G.L., Boynton K.A. PCR bias in amplification of androgen receptor alleles, a trinucleotide repeat marker used in clonality studies // *Nucl Acids Res.* 1995. V. 23. P. 1411-1418.
- Толмачёва Е.Н., Кашеварова А.А., Суханова Н.Н. и др. Асимметричная инактивация X-хромосомы у эмбрионов человека с мозаичной трисомией хромосомы 16 // *Генетика.* 2011. Т. 43. № 3. С. 401-405.
- Razavi Z., Momtaz H.E. Balanced reciprocal translocation t(X;1) in a girl with tall stature and primary amenorrhea // *Iran J Med Sci.* 2017. V. 42. № 2. P. 210-214.
- Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. Медицинская цитогенетика. Москва: Медпрактика-М. 2006. 318 с.
- Schinz A. Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man. Berlin-New York: Walter de Cauter. 2001. 966 p.
- Vallot C., Patrat C., Collier A.J. XACT noncoding RNA competes with XIST in the control of X chromosome activity during human early development // *Cell Stem Cell.* 2017. V. 20. P. 102-111.
- Moyses-Oliveira M., Fish R., Giannuzzi G et al. Balanced X-autosome translocation suggests association of AMMECR1 disruption with hearing loss short stature bone and heart alterations // *Molecular Cytogenetics.* 2017. V. 10 (Suppl 1):20 DOI 10.1186/s13039-017-0319-3.
- Wolff D.J., Schwartz S., Montgomery T., et al., Random X inactivation in a girl with a balanced t(X;9) and an abnormal phenotype // *Am J Med Genet.* 1998. V. 77. № 5. P. 401-404.
- Du Sart D., Kalitsis P., Schmidt M. Noninactivation of a portion of Xq28 in a balanced X-autosome translocation // *Am J Med Genet.* 1992. V. 42. № 2. P. 156-160.
- Кашеварова А.А., Лебедев И.Н., Назаренко Л.П. Архитектура генома и хромосомные болезни, синдромы реципрокных микроделций и микродупликаций / Атлас под ред. академика РАН В.П. Пузырёва, Томск: «Печатная мануфактура». 2014. 54 с.