

# Механизмы формирования инвертированной дупликации со смежной терминальной делецией короткого плеча хромосомы 8

Юрченко Д.А., Дадали Е.Л., Шилова Н.В.

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»  
Москва, Россия

Синдром инвертированной дупликации со смежной делецией короткого плеча хромосомы 8 (inv dup del(8p)) – редкая хромосомная аномалия, частота которой составляет 1: 10 000 – 30 000 живорожденных. Клиническими проявлениями синдрома являются умственная отсталость, лицевые дизморфии, пороки развития ЦНС (гипоплазия/агенезия мозолистого тела), сколиоз/кифоз, гипотония, врожденные пороки сердца.

На сегодняшний день известно несколько моделей, объясняющих формирование инвертированных дупликаций, ассоциированных с терминальными делециями в геноме человека. В обзоре рассмотрены особенности механизмов формирования inv dup del(8p) и представлены литературные данные о молекулярно-цитогенетических характеристиках хромосомной перестройки.

**Ключевые слова:** inv dup del(8p), парацентрическая инверсия, дицентрическая хромосома, спейсер.

**Для цитирования:** Юрченко Д.А., Дадали Е.Л., Шилова Н.В. Механизмы формирования инвертированной дупликации со смежной терминальной делецией короткого плеча хромосомы 8. *Медицинская генетика* 2020; 19(1): 6-12.

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.01.6-12

**Автор для корреспонденции:** Юрченко Дарья; **e-mail:** dashalbv@mail.ru

**Финансирование:** Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования России на выполнение НИР.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 15.01.2020.

## Formation of inverted duplication contiguous to a terminal deletion of short arm of chromosome 8

Yurchenko D.A., Dadali E.L., Shilova N.V.

Research Centre for Medical Genetics n.a. N.P. Bochkov  
Moscow, Russia

Inverted duplication deletion 8p syndrome (inv dup del(8p)) is a rare chromosomal abnormality with a frequency of 1:10,000 – 30,000 newborns. Clinical manifestations of this syndrome include mental retardation, facial anomalies, hypoplasia/agenesis of corpus callosum, scoliosis and/or kyphosis, hypotonia, congenital heart defects.

Several models are proposed to explain the formation of inverted duplications adjacent to terminal deletions in the human genome. The features of inv dup del(8p) formation mechanisms and reported data on molecular cytogenetic characteristics of chromosomal rearrangement are considering in this review.

**Key words:** inv dup del(8p), paracentric inversion, dicentric chromosome, spacer

**For citation:** Yurchenko D.A., Dadali E.L., Shilova N.V. Formation of inverted duplication contiguous to a terminal deletion of short arm of chromosome 8. *Medical genetics* 2020; 19(1): 6-12. [In Rus].

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.01.6-12

**Corresponding author:** Yurchenko Daria; **e-mail:** dashalbv@mail.ru

**Funding.** The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Accepted:** 15.01.2020.

### Введение

**И**нвертированная дупликация короткого плеча хромосомы 8 со смежной терминальной делецией (inv dup del(8p)) – сложная и достаточно

редкая хромосомная перестройка, частота которой составляет 1/10000-1/30000 живорожденных [1]. На сегодняшний день описано не более 100 постнатальных

случаев. Клиническая картина синдрома полиморфна. Умственная отсталость различной степени (от умеренной до тяжелой) и лицевые дизморфии являются универсальными проявлениями этого синдрома и встречаются практически у всех пациентов. Реже встречаются пороки ЦНС, такие как агенезия мозолистого тела – в 80% случаев, сколиоз/кифоз наблюдается у 40% больных, гипотония – у 66%, врожденные пороки сердца – в 26% случаев, ортопедические проблемы встречаются у 58% пациентов [2].

Первое описание синдрома принадлежит Weleber R. с соавторами, которые в 1976 г. сообщили о рождении ребенка с задержкой психомоторного развития и множественными аномалиями, включая агенезию мозолистого тела и расщелину неба. Для диагностики использовано стандартное цитогенетическое исследование дифференциально окрашенных хромосом, при котором была определена инвертированная дупликация на коротком плече хромосомы 8. Авторами была предложена модель формирования такой перестройки, согласно которой одновременно могут иметь место и дупликация и терминальная делеция, локализованная дистальнее района дупликации [3]. Однако, для подтверждения этой гипотезы не было необходимых методов исследования.

С развитием молекулярно-цитогенетических методов, таких как флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH – fluorescence *in situ* hybridization) с локус-специфичными ДНК-зондами на короткое плечо хромосомы 8, были подтверждены и инвертированная ориентация дублированного сегмента и терминальная делеция [2,4]. Позже было показано, что в нескольких случаях при *inv dup del(8p)* между районами делеции и дупликации на коротком плече хромосомы 8 присутствует интактный участок (не вовлеченный в перестройку) размером около 4–5 млн п.н. Наличие этой области позволило предположить еще один механизм формирования хромосомной перестройки *inv dup del(8p)*, которая может произойти в результате мейотической сегрегации парацентрической инверсии 8p23.1 у одного из родителей – носителя такой инверсии. FISH-анализ с ДНК-зондами, разработанными для идентификации этой инверсии, подтвердил гипотезу о носительстве данной хромосомной аномалии [5, 6, 7].

Внедрение в клиническую практику метода сравнительной геномной гибридизации (a-CGH – array Comparative Genomic Hybridization) позволило точно определять размеры как делеции, так и дупликации, а также наличие и размер не вовлеченного в перестройку дисомного района, так называемого «спейсера» [1, 8]. Именно наличие или отсутствие спейсера и позволяет различать перестройки *inv dup del(8p)* с разными механизмами формирования [9, 10, 11].

## Механизмы формирования *inv dup del(8p)*

Инвертированная дупликация короткого плеча хромосомы 8 со смежной делецией (*inv dup del(8p)*) – самая распространенная хромосомная перестройка среди инвертированных дупликаций у человека [11]. В основе механизмов формирования хромосомного дисбаланса лежит образование дицентрической хромосомы 8. Описано три основных механизма формирования *inv dup del(8p)* [9,11].

При первом механизме (**рисунок 1А**) формирование дицентрической хромосомы происходит вследствие U-типа обмена между сестринскими хроматидами, инициированного премейотическими двухщепочечными разрывами [9–11]

Второй механизм (**рисунок 1Б, рисунок 2**) предполагает формирование дицентрической хромосомы в результате мейотической сегрегации парацентрической инверсии у одного из родителей – носителя хромосомной аномалии [7,9–11].

При третьем механизме (**рисунок 1В**) дицентрическая хромосома формируется вследствие неаллельной гомологичной рекомбинации между блоками сегментных дупликаций (SDs- segmental duplications) [5,9,11].

### U-тип обмена

С исторической точки зрения, первым механизмом, а точнее моделью, объясняющей формирование дицентрической хромосомы, был механизм *breakage-fusion-bridge* («разрыв-слияние-мост») или U-тип обмена. Еще в 1976 году Weleber R. с соавт. выдвинули гипотезу о механизме формирования инвертированной дупликации, предположив в качестве начального события премейотический двухщепочечный разрыв ДНК с дальнейшим слиянием коротких плеч гомологов хромосомы 8, приводящий к образованию дицентрической хромосомы и ацентрического фрагмента [3]. Так как дицентрическая хромосома по определению нестабильна, то во время анафазы она подвергается асимметричному разрыву, приводя к образованию двух аномальных хромосом. Первая – с инвертированной дупликацией на коротком плече хромосомы 8 и потерей хромосомного материала дистальнее места рекомбинации, включая теломерную область – *inv dup del(8p)*, и вторая – с делецией короткого плеча *del(8p)* (**рисунок 1А**) [9, 10].

Размеры как дупликации, так и делеции варьируют, в каждом конкретном случае они будут разными [9,11,12]. Отличительной особенностью приведенного механизма является отсутствие спейсера между областями делеции и дупликации (**таблица**, случаи 1–3).

U-тип обмена – самый распространенный механизм формирования инвертированных дупликаций

со смежными делециями, характерный для большинства хромосом [9, 11]. Точные молекулярные механизмы, лежащие в основе этой модели формирования перестройки на сегодняшний день не описаны [8]. Однако этот механизм лежит в основе нерекуррентных (с различными точками разрывов) inv dup del, а для формирования inv dup del(8p) он не является основным [10].

**Мейотическая сегрегация парацентрических инверсий в коротком плече хромосомы 8**

Для реализации этого механизма необходимо, чтобы один из родителей являлся гетерозиготным носителем парацентрической инверсии 8p (рис. 1Б). В пахитену профазы мейоза I хромосома с инверсией конъюгирует со своим нормальным гомологом и образует

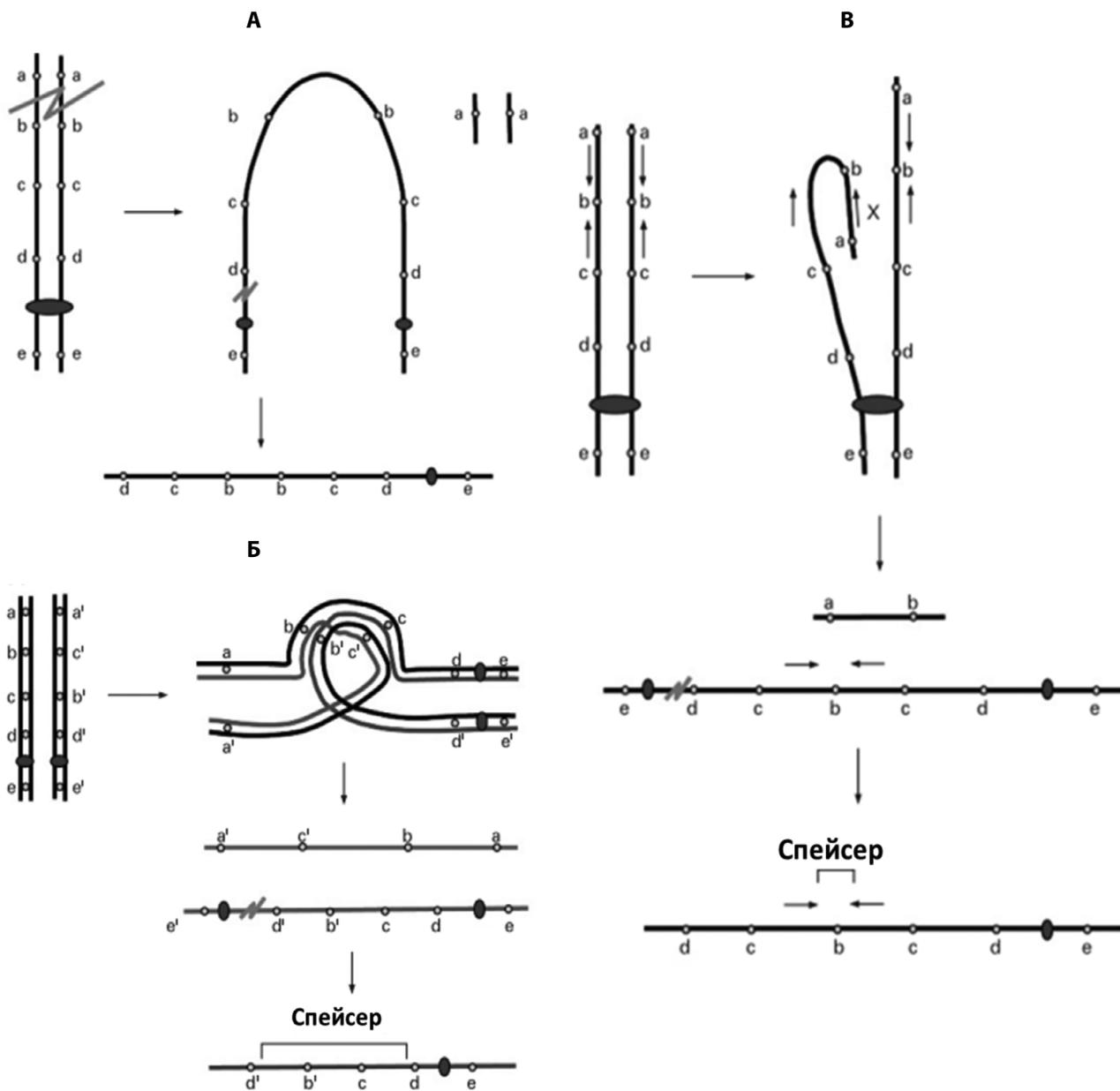


Рис. 1. Механизмы формирования inv dup del 8p. Адаптировано из Rowe L. с соавт. [9].

Характеристики *inv dup del(8p)* в зависимости от механизма формирования

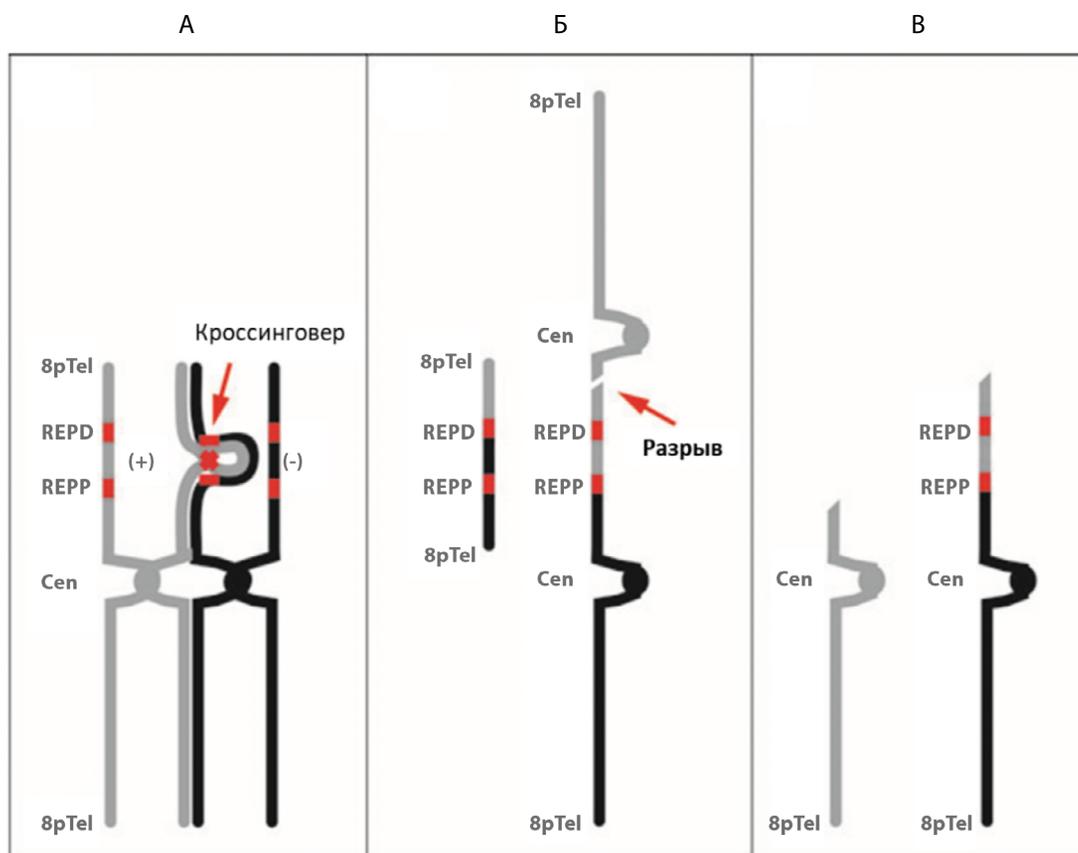
№ п/п	Источник информации о пациентах с <i>inv dup del(8p)</i>	aCGH или FISH результаты	Размер делеции (млн п.н.)	Размер дупликации (млн п.н.)	Спейсер	Тип формирования дисцентрической хромосомы	Исследование родителей
1	C.-P. Chen et al., 2016 [12]	arr 8p23.3p23.1 (191,530-11,536,657)x1; arr 8p23.1p11.1 (11,545,953-43,541,986) x3	11,35	31,99	нет	U-тип обмен	не проводилось
2	Yu S. et al., 2010 (Patient 3) [11]	arr 8p23.3p23.1 (0-6,910,000)x1; arr 8p23.1p21.2 (7,360,000-25,710,000) x3	6,91	18,35	нет	U-тип обмен с вовлечением REPD	нормальные кариотипы при стандартном цитогенетическом исследовании
3	Rowe et al., 2009 (ID 931) [9]	arr 8p23.3p23.1 (166,252-613,487)x1; arr 8p23.1p12 (619,354-37,793,891) x3	0,61	37,17	нет	U-тип обмен с вовлечением REPD и/или REPP	не проводилось
4	Garcia-Santiago et al., 2014 (Patient 2) [1]	arr 8p23.3p23.1 (1-6,901,486)x1; arr 8p23.1p12 (12,627,630-36,027,465) x3	6,90	23,40	5,72	NAGR с вовлечением REPD и REPP	матери – носительницы гетерозиготной парацентрической инверсии 8p23.1
5	Garcia-Santiago et al., 2014 (Patient 3) [1]	arr 8p23.3p23.1 (1-7,233,949)x1; arr 8p23.1p12 (12,554,743-34,577,042) x3	7,30	22,03	5,32	NAGR с вовлечением REPD и REPP	
6	Garcia-Santiago et al., 2014 (Patient 4) [1]	arr 8p23.3p23.1 (1-6,925,869)x1; arr 8p23.1p11.1 (12,554,743-41,232,360) x3	6,94	28,76	5,62	NAGR с вовлечением REPD и REPP	
7	Garcia-Santiago et al., 2014 (Patient 5) [1]	arr 8p23.3p23.1 (1-6,900,000)x1; arr 8p23.1p12 (12,296,000-32,800,000) x3	6,90	20,5	5,39	NAGR с вовлечением REPD и REPP	
8	Garcia-Santiago et al., 2014 (Patient 6) [1]	arr 8p23.3p23.1 (1-6,900,000)x1; arr 8p23.1p11.2 (12,296,000-43,700,000) x3	6,90	31	5,39	NAGR с вовлечением REPD и REPP	
9	Ozgen et al., 2009 (Patient 1) [17]	arr 8p23.3p23.1 (1-6,907,624)x1; arr 8p23.1p21.2 (12,626,674-26,711,713) x3	6,91	14,1	5,03	NAGR с вовлечением REPD и REPP	
10-14	Shimokawa et al., 2004 (5 случаев) [7]	8pter-p23.1x1 8p23-p11.21x3 8pter-p23.1x1 8p23-p11.1x3 8pter-p23.1x1 8p23-p11.23x3 8pter-p23.1x1 8p23-p12[3] 8pter-p23.1x1 8p23-p12x3	5,8	25,7-30,5	4,7	патологическая мейотическая сегрегация парацентрической инверсии 8p23.1	матери – носительницы гетерозиготной парацентрической инверсии 8p23.1

петлевою структурой, так называемую инверсионную петлю. В результате кроссинговера в пределах петли формируются, как и при предыдущем механизме, дицентрическая хромосома и ацентрический фрагмент. Оба продукта кроссинговера нестабильны: ацентрический фрагмент теряется в процессе клеточного деления, а дицентрическая хромосома претерпевает разрыв с образованием гамет с *inv dup del(8p)* и *del(8p)*. Отличительной чертой этого механизма от предыдущего (U-типа обмена) является наличие между областями делеции и дупликации не вовлеченного в перестройку интактного района – спейсера. Размер спейсера варьирует в зависимости от размера инверсии [7, 9, 11].

Носительство парацентрической инверсии – редкое событие, частота которого составляет 0,1–0,5% [13]. Диагностика этой хромосомной аномалии крайне затруднена, поскольку морфология хромосомы не меняется, и постановка диагноза возможна только при использо-

вании высокоразрешающего дифференциального GTG окрашивания хромосом. Поскольку стандартное цитогенетическое исследование позволяет выявлять хромосомные перестройки размером более 10 млн п.н., то очевидно, что парацентрические инверсии меньшего размера будут не замечены. В литературе имеется описание всего одного случая рождения ребенка с синдромом инвертированной дупликации от матери-носительницы крупной парацентрической инверсии 8p – *inv(8)(p23.3p12)* [14].

Что касается инверсий меньшего размера, наибольший интерес вызывает инверсия с точками разрывов в районе 8p23.1 [6]. Инверсия этого участка считается полиморфизмом и встречается довольно часто в популяции: частота аллеля с инверсией составляет 27% в японской популяции и 26% в европейской популяции [5, 6]. Инверсия 8p23.1 является одной из самых распространенных полиморфных инверсий у человека (около



**Рис. 2.** Механизм формирования рекуррентной перестройки *inv dup del(8p)*. (А) патологическая мейотическая сегрегация гетерозиготного носителя (+/-) по REPD/REPP инверсии и неаллельная гомологичная рекомбинация между низкокопийными повторами (LCRs) (Б) образование ацентрической хромосомы *der(8p)* и дицентрической хромосомы *8qter-8p23.1::8p23.1-8qter*. В результате разрыва дицентрической хромосомы (В) формируются два продукта: 8p- (делеция короткого плеча хромосомы 8) и *inv dup del(8p)*. REPD и REPP повторы обозначены красным. Места рекомбинации и точки разрыва показаны стрелками. Адаптировано из статьи [10].

4,5 млн п.н.) [6,15]. Однако с точки зрения стандартной цитогенетики эта перестройка имеет небольшой размер, и ее детекция возможна только с применением молекулярно-цитогенетических методов, таких как FISH.

В 2004 году Shimokawa O. с соавт. описали 5 случаев *inv dup del(8p)*. Авторы использовали FISH-метод с разработанными ДНК-зондами на область p23.1 хромосомы 8 и определили, что все матери были гетерозиготными носителями парацентрической инверсии 8p23.1. На основании этого было сделано заключение, что дицентрическая хромосома формируется именно в материнском мейозе [7].

Учитывая такую высокую частоту носительства этого инверсионного полиморфизма, возникает вопрос, почему же так редко рождаются пораженные потомки у этих носителей. Очевидно, что присутствия в кариотипе инверсии небольшого размера недостаточно. Важным фактором является мейотическая сегрегация инверсий, а именно формирование гамет (зигот) с рекомбинантными хромосомами. Показано, что частота формирования рекомбинант при сегрегации инверсий положительно коррелирует с размером инвертированного сегмента [16].

На сегодняшний день мнения о реализации механизма сегрегации парацентрических инверсий противоречивы. С одной стороны, ввиду небольшого размера перестройки вероятность рекомбинантного события очень мала [16], с другой стороны, инверсия может являться предрасполагающим фактором и для формирования *inv dup del(8p)* необходим еще какой-то молекулярный механизм [7, 10].

#### **Опосредованная сегментными дупликациями неаллельная гомологичная рекомбинация**

Большинство сообщенных в литературе случаев *inv dup del(8p)* авторы объясняют именно этим механизмом (таблица, случаи 4–9), а именно внутри- и межхроматидной неаллельной гомологичной рекомбинацией (NAHR – non-allelic homologous recombination) (рис. 1B) [1, 7, 10, 17]. Как и при двух предыдущих механизмах, в этом случае образуются дицентрическая хромосома и ацентрический фрагмент. Однако при данном механизме дицентрическая хромосома образуется в результате неравного кроссинговера между гомологичными низкокопийными повторами, а именно между двумя блоками сегментных дупликаций (SDs – Segmental duplications), содержащих кластеры генов ольфакторных рецепторов [5,18]. В области этих SDs выделяют дистальный повтор REPD (repeat-distal) размером около 1,3 млн п.н. и проксимальный повтор REPP (repeat-proximal) размером 400 т.п.н., расположенные в районе p23.1 хромосомы 8 [5, 6]. Эти повто-

ры обладают высокой степенью гомологии, могут быть инвертированными и прямыми [15]. В случае инвертированной ориентации повторов происходит откидывание (фолдинг) хроматиды самой на себя и далее реализация механизма NAHR в области этих повторов (рис. 1B) [9].

Наличие инверсионного полиморфизма в области 8p23.1 является лишь предрасполагающим фактором формирования *inv dup del(8p)*. Кроме него важным моментом является локализация SDs (REPD и REPP) именно в этой области. Предполагается, что при вовлечении этих SDs в петлевую структуру, формирующуюся в мейозе I при сегрегации парацентрических инверсий, возможен механизм NAHR между ними (рис. 2) [10].

Многие авторы небезосновательно называют инвертированную дупликацию с терминальной делецией хромосомы 8p рекуррентной хромосомной перестройкой с повторяющимися точками разрывов, подразумеваемая NAHR основным механизмом ее формирования (таблица, случаи 4–14) [1, 7, 10, 17].

#### **Заключение**

В основе формирования *inv dup del(8p)* лежат три основных механизма, которые реализуются через формирование нестабильной дицентрической хромосомы с последующим асимметричным разрывом. Первый механизм, U-тип обмена, является скорее теоретической моделью, точная молекулярная природа которого не изучена. Два других механизма связаны с эктопической рекомбинацией. Отличием механизмов, связанных с эктопической рекомбинацией от U-типа обмена является наличие дисомной области, спейсера, с регулярными точками разрывов, что говорит о рекуррентности таких перестроек. Механизмы, связанные с эктопической рекомбинацией, считаются наиболее характерными для *inv dup del(8p)*.

#### **Список литературы/ References**

1. García-Santiago F. A., Martínez-Glez V., Santos F. et al. Analysis of *invdupdel(8p)* rearrangement: Clinical, cytogenetic and molecular characterization. *Am J Med Genet Part A*. 2014; 167:1018–1025. doi:10.1002/ajmg.a.36879
2. Guo W.J., Callif-Daley F., Zapata M.C., Miller M.E. Clinical and cytogenetic findings in seven cases of inverted duplication of 8p with evidence of a telomeric deletion using fluorescence in situ hybridization. *Am J Med Genet* 1995; 58:230–236. doi:10.1002/ajmg.1320580307
3. Weleber R.G., Verma R.S., Kimberling W.J. et al. Duplication-deficiency of the short arm of chromosome 8 following artificial insemination. *Ann Genet*. 1976; 19: 241–247.
4. Henderson K. G., Dill F. J., Wood S. Characterization of an inversion duplication of the short arm of chromosome 8 by fluorescent in situ hybridization. *Am J Med Genet* 1992; 44: 615–618. doi:10.1002/ajmg.1320440517

5. Giglio S., Broman K.W., Matsumoto N. et al. Olfactory receptor-gene clusters, genomic-inversion polymorphisms, and common chromosome rearrangements. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 874–83. doi: 10.1086/319506
6. Sugawara H., Harada N., Ida T. et al. Complex low-copy repeats associated with a common polymorphic inversion at human chromosome 8p23. *Genomics* 2003; 82: 238–244. doi: 10.1016/s0888-7543(03)00108-3
7. Shimokawa O., Kurosawa K., Ida T. et al. Molecular characterization of inv dup del(8p): Analysis of five cases. *Am J Med Genet* 2004; 128A:133–137. doi:10.1002/ajmg.a.30063.
8. Hermetz K.E., Newman S., Conneely K.N., et al. Large Inverted Duplications in the Human Genome Form via a Fold-Back Mechanism. *PLoS Genet* 2014; 10(1):e1004139. doi:10.1371/journal.pgen.1004139.
9. Rowe L. R., Lee J.-Y., Rector L. et al. U-type exchange is the most frequent mechanism for inverted duplication with terminal deletion rearrangements. *Journal of Medical Genetics* 2009; 46: 694–702. doi:10.1136/jmg.2008.065052
10. Zuffardi O., Bonaglia M., Ciccone R., Giorda R. Inverted duplications deletions: underdiagnosed rearrangements?? *Clin Genet.* 2009; 75: 505–513. doi:10.1111/j.1399-0004.2009.01187.x
11. Yu S., Graf W.D. Telomere capture as a frequent mechanism for stabilization of the terminal chromosomal deletion associated with inverted duplication. *Cytogenet Genome Res.* 2010;129:265-274. doi: 10.1159/000315887.
12. Chen C.-P., Ko T.-M., Huang W.-C., et al. Molecular cytogenetic characterization of inv dup del(8p) in a fetus associated with ventriculomegaly, hypoplastic left heart, polyhydramnios and intestinal obstruction. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*,2016; 55:415–418. doi:10.1016/j.tjog.2016.05.001
13. Gardner R.J.M., Sutherland G.R. Chromosome Abnormalities and Genetic Counselling. Oxford University Press. 2011; 4: 164,198.
14. Feldman G. L., Weiss L., Phelan M. C. et al. Inverted duplication of 8p: Ten new patients and review of the literature. *American Journal of Medical Genetics.* 1993; 47: 482–486. doi:10.1002/ajmg.1320470410
15. Bosch N., Morell M., Ponsa I. et al. Nucleotide, Cytogenetic and Expression Impact of the Human Chromosome 8p23.1 Inversion Polymorphism. *PLOS ONE.* 2009; 4(12): e8269. doi:10.1371/journal.pone.0008269
16. Anton E., Blanco J., Egozcue J., et al. Sperm studies in heterozygote inversion carriers: a review. *Cytogenet Genome Res.* 2005; 111: 297–304. doi:10.1159/000086903
17. Ozgen H., Daalen E., Bolton P. et al. Copy number changes of the microcephalin 1 gene (MCPH1) in patients with autism spectrum disorders. *Clin Genet.* 2009; 76: 348–356. doi:10.1111/j.1399-0004.2009.01254.x
18. Knijnenburg J., Uytendwilligen M.E.W., van Hassel D.A.C.M., et al., Postzygotic telomere capture causes segmental UPD, duplication and deletion of chromosome 8p in a patient with intellectual disability and obesity. *European Journal of Medical Genetics.* 2017; 60:445–450. doi:10.1016/j.ejmg.2017.06.003