

doi 10.18699/vjgb-25-37

От цитогенетики к протеогеномике: новые горизонты в исследовании анеуплоидий

К.С. Задесенец ^{1, 2} , Н.Б. Рубцов ^{1, 2}¹ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия² Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия kira_z@bionet.nsc.ru

Аннотация. Анеуплоидией принято считать потерю или приобретение копии целой хромосомы или ее района. Уже на ранних стадиях развития она, как правило, приводит к фатальным последствиям, включая гибель организма и пороки/аномалии развития. Длительное время предполагалось, что именно нарушение баланса генов приводит к выраженным эффектам как на клеточном, так и на организменном уровне, негативно сказываясь на формировании организма. Было показано, что возникший вследствие анеуплоидии дисбаланс генов индуцирует протеотоксический и метаболический стресс в клетке, ее замедленную пролиферацию, нестабильность ее генома, окислительный стресс и пр. Однако для некоторых организмов была описана толерантность к анеуплоидиям, которая даже могла способствовать возникновению у них адаптивных преимуществ (например, резистентность к антибиотикам у патогенных штаммов грибов). Вероятно, значимым фактором является сложность тканевой и органной организации особей конкретного вида. К анеуплоидии преимущественно более толерантны полиплоидные организмы и виды, относительно недавно прошедшие полногеномную дупликацию. Особое внимание в обзоре уделено рассмотрению анеуплоидий половых хромосом человека. Помимо первичных эффектов или цис-эффектов (изменение количества транскриптов генов, находящихся на анеуплоидной хромосоме), анеуплоидия может вызывать вторичные или транс-эффекты (изменение уровня экспрессии генов, расположенных на других хромосомах). Результаты исследований последних лет заставили по-новому взглянуть на влияние анеуплоидии на структурно-функциональную организацию генома, транскриптом и протеомом как клетки, так и целого организма. Несмотря на то что при анеуплоидии уровень экспрессии для большинства генов коррелирует с измененным числом копий генов в клетке, были описаны случаи дозовой компенсации, при которой уровень транскриптов генов, расположенных на анеуплоидной хромосоме, оставался неизменным. В обзоре приводятся результаты последних исследований, посвященных изучению компенсаторных механизмов дозовой компенсации изменения количества продуктов генов на посттранскрипционных и посттрансляционных уровнях, снижающих негативный эффект анеуплоидии на гомеостаз клетки, а также влиянию экстрахромосом на пространственную организацию генома, изменению паттернов экспрессии генов вследствие ее наличия. Кроме того, отдельно обсуждаются варианты сегментных анеуплоидий и изменения числа копий участков генома. Рассмотрено не только значение их состава, но также его локализация в хромосоме и в разных компартментах интерфазного ядра. Решение поднятых вопросов может внести большой вклад в совершенствование цитогеномной диагностики и в создание необходимой базы данных для корректной интерпретации выявленных случаев и сегментной анеуплоидии, и варьирующих по числу копий участков генома.

Ключевые слова: анеуплоидия; хромосомная нестабильность; геномное разнообразие; мозаицизм; дозовая компенсация; дифференциальная экспрессия генов; моноаллельная экспрессия; деградация белков; убиквитин-протеасомная система; архитектура интерфазного ядра

Для цитирования: Задесенец К.С., Рубцов Н.Б. От цитогенетики к протеогеномике: новые горизонты в исследовании анеуплоидий. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;29(3):335-348. doi 10.18699/vjgb-25-37

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (РНФ) № 24-24-00141.

From cytogenetics to proteogenomics: new horizons in the study of aneuploidies

K.S. Zadesenets ^{1, 2} , N.B. Rubtsov ^{1, 2}¹ Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia kira_z@bionet.nsc.ru

Abstract. Aneuploidy is defined as the loss or gain of a whole chromosome or its region. Even at early stages of development, it usually leads to fatal consequences, including developmental defects/abnormalities and death. For a long time, it was believed that the disruption of gene balance results in pronounced effects at both the cellular and organismal levels, adversely affecting organism formation. It has been shown that the gene imbalance resulting from aneuploidy leads to proteotoxic and metabolic stress within the cell, reduced cell proliferation, genomic instability, oxidative stress, etc. However, some organisms have exhibited tolerance to aneuploidies, which may even confer adaptive

advantages, such as antibiotic resistance in pathogenic fungal strains. A significant factor likely lies in the complexity of the tissue and organ organization of specific species. Polyploid organisms are generally more tolerant of aneuploidy, particularly those that have recently undergone whole-genome duplication. This review places special emphasis on the examination of sex chromosome aneuploidies in humans. In addition to primary effects, or cis effects (changes in the quantity of the transcripts of genes located on the aneuploid chromosome), aneuploidy can induce secondary or trans effects (changes in the expression levels of genes located on other chromosomes). The results of recent studies have prompted a reevaluation of the impact of aneuploidy on the structural-functional organization of the genome, transcriptome, and proteome of both the cell and the entire organism. Despite the fact that, in the cases of aneuploidy, the expression levels for most genes correlate with their altered copy numbers in the cell, there have been instances of dosage compensation, where the transcript levels of genes located on the aneuploid chromosome remained unchanged. The review presents findings from recent studies focused on compensatory mechanisms of dosage compensation that modify gene product quantities at post-transcriptional and post-translational levels, alleviating the negative effects of aneuploidy on cellular homeostasis. It also discusses the influence of extrachromosomal elements on the spatial organization of the genome and the changes in gene expression patterns resulting from their presence. Additionally, the review specifically examines cases of segmental aneuploidy and changes in copy number variants (CNVs) in the genome. Not only the implications of their composition are considered, but also their localization within the chromosome and in various compartments of the interphase nucleus. Addressing these questions could significantly contribute to enhancing cytogenomic diagnostics and establishing a necessary database for accurate interpretation of identified cases of segmental aneuploidy and CNVs in the genome.

Key words: aneuploidy; chromosomal instability; genomic diversity; mosaicism; dosage compensation; differential gene expression; monoallelic expression; protein degradation; ubiquitin-proteasome system; architecture of interphase nucleus

For citation: Zadesenets K.S., Rubtsov N.B. From cytogenetics to proteogenomics: new horizons in the study of aneuploidies. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = *Vavilov J Genet Breed.* 2025;29(3):335-348. doi 10.18699/vjgb-25-37

Введение

Анеуплоидией принято считать потерю или приобретение копии целой хромосомы или ее района (Tang, Amon, 2013). Однако отношение к вариациям числа копий участков генома стало неоднозначным после проведения анализа индивидуальных геномов человека с использованием полногеномного секвенирования и сравнительной геномной гибридизации на микрочипах (Pinkel et al., 1998). Был выявлен огромный полиморфизм, а вариации числа копий (CNV, copy number variant) определенных участков генома нередко представляли собой варианты нормального генетического разнообразия. К сожалению, принцип описания генома человека, базирующийся на отдельной сборке гаплоидного набора, часто не позволяет дать однозначный ответ на вопрос, что представляет собой конкретный случай CNV. Вероятно, в будущем результаты работ по созданию пангенома человека позволят более четко дифференцировать нормальное геномное разнообразие и его патологические варианты (Liao et al., 2023; Miga, 2024), но в настоящее время определить, является ли обнаруженный полиморфизм вариантом нормы или патологическим вариантом, часто не представляется возможным. Сегментная анеуплоидия чаще имеет патогенный эффект, так как к ней обычно относят изменения кариотипа, детектируемые цитогенетическими методами и, как следствие, имеющие больший размер, а к CNV – отличие числа копий участков генома у конкретного индивидуума от представленного в референсной сборке генома человека, выявленное цитогеномными методами анализа.

В настоящей работе мы будем рассматривать CNV как один из трех типов сегментной анеуплоидии, различающихся по размеру и структурной организации соответствующего участка генома: 1) полнохромосомная – анеуплоидия по целой хромосоме; 2) сегментная анеуплоидия – изменение копийности крупных участков генома, выявляемых с помощью классических методов цитогене-

тики; 3) CNV – изменение копийности участка генома относительно референсной сборки размером от 1 тысячи пар оснований (Dürrbaum, Storchová, 2016). В ряде случаев граница между этими типами анеуплоидий достаточно условна, и более того, они могут быть отнесены одновременно к разным типам анеуплоидии, как, например, анеуплоидия по хромосомному району, обусловленная присутствием малой сверхчисленной маркерной хромосомы человека.

Анеуплоидии по целой хромосоме возникают в результате ошибок сегрегации хромосом, основная причина которых – дефекты формирования веретена деления в мейозе или митозе (мультиполярное веретено деления, меротелическая конфигурация прикрепления микротрубочек к кинетохору), отсутствие или недостаточная когезия сестринских хроматид, ошибки в контрольных точках клеточного цикла (Thompson et al., 2010). Сегментные анеуплоидии часто являются следствием формирования несбалансированных гамет у носителей инверсий и сбалансированных транслокаций. Они, так же как и CNV, могут возникать из-за ошибок репликации и репарации ДНК, что влечет за собой делеции или амплификации участков ДНК, структурные хромосомные перестройки (Colnaghi et al., 2011). Нарушение числа хромосом уже в зиготе приводит к конститутивным вариантам анеуплоидий, когда практически все клетки являются анеуплоидными. Возникновение анеуплоидии на более поздних стадиях развития организма приводит к соматическому мозаицизму, который может не иметь патологического эффекта. Например, в некоторых тканях человека (мозг, печень) в норме детектируют значительное количество анеуплоидных клеток при отсутствии негативного эффекта на нормальное функционирование этих органов (Rehen et al., 2005; Duncan et al., 2012). В настоящей работе мы отдельно рассмотрим упомянутые выше варианты анеуплоидий, начиная с полнохромосомной анеуплоидии.

Конститутивная полнохромосомная анеуплоидия

У разных видов эукариот частота и проявление конститутивной хромосомной анеуплоидии могут принципиально различаться, что обусловлено как особенностями структурно-функциональной организации геномов видов, принадлежащих разным таксонам, так и уровнем сложности у них тканевой и органной организации. У большинства видов полнохромосомная анеуплоидия приводит к значительным аномалиям развития и нередко к летальному исходу. Однако у некоторых организмов она может быть вариантом нормы. Опуская виды, кариотипы которых имеют микрохромосомы, можно сказать, что полнохромосомная анеуплоидия неизбежно нарушает баланс по большому числу генов, вследствие чего изменяется уровень экспрессии генов, локализованных на анеуплоидной хромосоме. Длительное время предполагалось, что такое нарушение баланса генов индуцирует выраженные эффекты на клеточном и организменном уровне, негативно сказываясь на развитии организма и его приспособленности (Torres et al., 2007; Williams, Amon, 2009; Rutledge, Cimini, 2016). Изучение транскриптомных профилей у анеуплоидов показало, что происходит не только изменение числа транскриптов генов, непосредственно ассоциированных с анеуплоидной хромосомой, но изменяются также паттерны экспрессии генов, локализованных в других хромосомах, характеризующихся нормальным числом копий (Letourneau et al., 2014; Dürrbaum, Storchová, 2016). Еще более усложняет оценку проявления анеуплоидии тот факт, что, несмотря на изменение в клетке количества транскриптов генов, например, генов с измененным числом копий, количество их белкового продукта может практически не меняться (Muenzner et al., 2024).

Анеуплоидии хромосом человека

У человека все конститутивные варианты аутосомной анеуплоидии, за исключением трисомий аутосом 13, 18 и 21 (Tr13, Tr18 и Tr21 соответственно), приводят к гибели в эмбриогенезе. Трисомии хромосом 13, 18 и 21 вызывают серьезные аномалии развития и ассоциированы с определенными клиническими фенотипами: синдромом Патау (Tr13), синдромом Эдвардса (Tr18), синдромом Дауна (Tr21) (Lejeune et al., 1959; Edwards et al., 1960; Patau et al., 1960).

Анеуплоидии половых хромосом человека характеризуются иной клинической картиной и клиническим исходом. Наиболее часто встречаются синдромы Тёрнера (45,X), Клайнфельтера (47,XXY), трисомия X-хромосомы (47,XXX), дисомия Y-хромосомы (47,XYY) (Berglund et al., 2020), демонстрирующие высокую фенотипическую вариабельность с широким спектром клинических проявлений. Клинические фенотипы пациентов с различными вариантами анеуплоидий половых хромосом (45,X, 47,XYY, 48,XYYY, 48,XXYY, 49,XXYYY, mos 46,XY/47,XYY, 48,XXX, 49,XXXYY, 47,XXX, 48,XXXX, 49,XXXXX и 47,XXY) описаны в атласе К. Джонса с соавторами (Jones et al., 2022). Надо отметить, что моносомия X-хромосомы (45,X) в 99 % случаев заканчивается гибелью эмбриона на ранних стадиях развития, незначительная доля эмбрионов

выживает, что, вероятно, связано с мозаичной формой кариотипа (Gravholt et al., 2019).

Основная часть генов X-хромосомы у мужчин находится в гаплоидном состоянии, что предполагает более жесткий естественный отбор вариантов X-хромосомы в ходе эволюции в сравнении с аутосомами по наличию в ней патогенных вариантов генов и генов, изменение числа копий которых вызывает аномалии в развитии. Рассматривая варианты анеуплоидии X-хромосомы, следует упомянуть инактивацию одной из ее копий (XCI, X-chromosome inactivation). В раннем эмбриогенезе человека в клетках трофэктодермы и внутренней клеточной массы обе X-хромосомы остаются активными (Deng X. et al., 2014). У человека XCI неполная, активными остаются около 20–25 % генов. С одной стороны, результат неполной XCI можно рассматривать как сегментную анеуплоидию, с другой – инактивированная X-хромосома является гетерохроматиновой экстрахромосомой, наличие которой посредством эпигенетических изменений может вызвать изменение паттерна всего транскриптома клетки (Deng X. et al., 2014). XCI происходит рандомно, механизмы выбора, какая из копий X-хромосом будет инактивирована, неизвестны. Вследствие такой инактивации возникает мозаицизм по экспрессии аллельных вариантов генов (т. е. неравная экспрессия родительских аллелей), ассоциированных с X-хромосомой (Werner et al., 2024). Случайная XCI приводит к тому, что примерно в половине клеток инактивируется отцовская, а в другой – материнская X-хромосома. В некоторых случаях может иметь место неравная XCI, причем в разных тканях соотношение клеток с инактивированной материнской или отцовской X-хромосомой может быть разным. Нарушения равновероятной инактивации X-хромосомы (например, в большинстве клеток экспрессируется мутантный аллель гена X-хромосомы) могут способствовать развитию заболеваний, ассоциированных с X-хромосомой (Minks et al., 2008).

Около 12–15 % генов X-хромосомы остаются активными во всех клетках. Еще у 8–10 % генов X-хромосомы транскрипция наблюдается только для некоторых типов клеток (Carrel, Willard, 2005; Balaton et al., 2015). Измененные уровни транскрипции, помимо мРНК, были выявлены и для генов некодирующих РНК (включая микроРНК, днкРНК, кольцевые РНК). Уровень экспрессии генов, не подвергающихся инактивации, широко варьирует (10–95 %) в разных типах клетках. Отдельно стоит упомянуть мозаичные анеуплоидии половых хромосом. Ввиду того, что наиболее часто для цитогенетического анализа используются образцы периферической крови пациентов, крайне проблематично оценить уровень мозаицизма половых хромосом в разных тканях. Даже в крови у таких пациентов были выявлены более 30 % мозаичных вариантов для кариотипов 45,X и 47,XXX и более низкий уровень мозаицизма для 47,XXY и 47,XYY (6–7 и 11 % соответственно) (Gravholt et al., 2019; Pavlicek et al., 2022; Tallaksen et al., 2023). Вопрос о том, в какой степени корректируется дисбаланс числа копий генов на уровне протеома при анеуплоидиях половых хромосом, пока остается открытым.

Полнохромосомная анеуплоидия у различных видов эукариот

Негативное влияние анеуплоидии проявляется как на клеточном, так и на организменном уровне. У большинства видов эукариот оно приводит к аномалиям развития, болезням и нежизнеспособности. Несмотря на это, частота анеуплоидии и ее эффект на фенотип носителя могут сильно различаться у представителей разных таксонов. У млекопитающих анеуплоидии по аутосомам несут выраженный негативный эффект, включая фатальные аномалии развития. Помимо человека, высокая частота анеуплоидий описана у замерших эмбрионов и зародышей поросят с пороками развития, у полученных *in vitro* эмбрионов телят. Моносомии половых хромосом были выявлены у стерильных особей овец и крупного рогатого скота (Bouwman et al., 2023). Несбалансированность генома приводит к возникновению протеотоксического и метаболического стресса в клетке, замедленной пролиферации, геномной нестабильности, оксидативному стрессу и др. (Stingle et al., 2012).

Тем не менее у некоторых видов из целого ряда таксонов была выявлена толерантность к анеуплоидиям, например, у растений – козлобородник *Tragopogon miscellus* (Chester et al., 2012), грибов – *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida albicans* (Rustchenko, 2007; Kvitek et al., 2008), простейших – *Leishmania*, *Giardia*, *Trypanosoma* (Sterkers et al., 2012), среди плоских червей – некоторые представители рода *Macrostomum* (Zadesenets et al., 2020). Более того, у анеуплоидов некоторых видов несбалансированный кариотип, вероятно, может способствовать адаптации к окружающей среде. Так, у ряда патогенных дрожжей анеуплоидии приводят к формированию геномного разнообразия и возникновению резистентности к антибиотикам (Pavelka et al., 2010).

Кариотипы простейших рода *Leishmania* (возбудители лейшманиоза у млекопитающих, включая человека) содержат от 34 до 36 хромосом, и в ряде исследований было показано, что среди них преобладают анеуплоидные варианты (Lachaud et al., 2014). Кроме того, у *L. major* выявили удивительную особенность в виде конститутивной мозаичной анеуплоидии: особи одной линии, даже имеющие единое клональное происхождение, мозаичны и содержат моно-, ди- и трисомические клетки по разным хромосомам (Sterkers et al., 2011, 2012). Позднее мозаичная анеуплоидия была выявлена у других видов лейшманий (Lachaud et al., 2014). Помимо выраженного генотипического и кариотипического разнообразия, для лейшманий характерно поддержание высокой генетической гетерогенности в популяции, состоящей из гомозиготных особей. Авторы полагают, что геномная вариабельность, обусловленная высокой пластичностью кариотипа, обеспечивает фенотипическое разнообразие и является адаптивным механизмом лейшманий к изменениям окружающей среды в течение сложного жизненного цикла (Sterkers et al., 2012).

Удивительный вариант анеуплоидии был обнаружен в природных популяциях и лабораторных линиях свободноживущих плоских червей рода *Macrostomum* (Zadesenets et al., 2016, 2020). Геномы *M. lignano*, *M. janicki* и *M. mirumnovem* возникли вследствие недавней полноге-

номной дупликации и последующей интенсивной реорганизации дуплицированного генома (хромосомные слияния, инверсии, инделы и пр.) (Zadesenets et al., 2020, 2023; Zadesenets, Rubtsov, 2021). В эволюции кариотипа этих видов произошли слияния хромосом одного комплекта предковых хромосом в одну большую хромосому. У *M. lignano* фиксировали наличие анеуплоидных особей с три- и тетрасомией по крупной хромосоме, которые не имели фенотипических и репродуктивных особенностей (Zadesenets et al., 2016). У *M. mirumnovem* кариотипическое разнообразие по числу крупных хромосом было столь велико, что при описании кариотипа вида возникла серьезная проблема создания специфической номенклатуры хромосом данного вида. Для реализации принятых в современной цитогенетике правил описания кариотипов пришлось ввести гипотетический базовый кариотип (Zadesenets et al., 2020). Следует отметить, что выявленная у этих видов полнохромосомная анеуплоидия была ассоциирована с крупной хромосомой, содержащей протяженные паралогичные районы, высокомологичные хромосомам предкового набора (Zadesenets et al., 2017a, b).

Сопоставление значения анеуплоидии у разных видов указывает на ее видоспецифичность, что может быть связано с разным уровнем сложности ткане- и органогенеза. Отдельного рассмотрения (не в рамках данного обзора) заслуживает особый, менее выраженный вариант проявления анеуплоидии в геноме при увеличении его пloidности, а также видов с недавней полногеномной дупликацией.

Модельные системы для изучения анеуплоидии

Наличие видов, толерантных к анеуплоидии, казалось бы, способствует простому и эффективному созданию экспериментальных моделей для ее изучения. Действительно, многочисленные исследования, выполненные на анеуплоидных клетках дрожжей, существенно расширили фундаментальные представления о причинах и следствиях эффекта анеуплоидий на геном, транскриптом и протеом клетки (Torres et al., 2007; Pavelka et al., 2010; Torres, 2023). Более того, были предложены механизмы коррекции нарушения баланса дозы генов.

У человека моделирование анеуплоидий, естественно, было ограничено экспериментами с культурами клеток, полученных от пациентов с анеуплоидиями, и/или созданием анеуплоидных клеток с помощью методов хромосомной инженерии (ММСТ, microcell-mediated chromosome transfer; таргетная элиминация хромосом с помощью Cre/loxP, CRISPR/Cas9; индукция CIN) (Fournier, Ruddle, 1977; Thomas et al., 2018; Leibowitz et al., 2021; Zhang X.M. et al., 2022; Truong et al., 2023).

Полнохромосомные анеуплоидии в клетках, культивируемых *in vitro*

Клеточные культуры и линии, поддерживаемые *in vitro*, толерантны к анеуплоидиям. Для выявления эффекта анеуплоидии обычно оценивают их пролиферативный потенциал. Полнохромосомная моносомия в клеточных линиях редко встречается. Отметим, что некоторые авторы полагают, что моносомии, в отличие от полнохромосом-

ных и сегментных три- и тетрасомий, реже приводят к хромосомной нестабильности (CIN, chromosomal instability) (Taylor et al., 2019). *In vivo* моносомии чаще всего ассоциированы с гемобластомами, моносомии по плечам некоторых хромосом также сопутствуют злокачественным новообразованиям (делеция 1p – нейробластома, 3p – рак легких, 7q или всей HSA7 – миелоидный лейкоз) (Taylor et al., 2019). Это может быть обусловлено потерей гетерозиготности по генам-супрессорам опухолевого роста; например, делеция 17p у многих опухолей связана с потерей копии гена *TP53* в отсутствие его нормального аллеля во второй хромосоме (Chundury et al., 2021).

Вероятно, проблему потери гетерозиготности следует подробно рассматривать отдельно, с учетом возможности получения и поддержания гаплоидных клеточных культур. Например, секвенирование генома клеток одной из таких культур позволило провести полную сборку ее гаплоидного набора от теломеры до теломеры (T2T-CHM13), включая протяженные районы гетерохроматина (Nurk et al., 2022). Результатом стало заявление об успешном завершении программы по секвенированию генома человека (Nurk et al., 2022).

Анеуплоидные клетки *in vitro* обычно характеризуются сниженной скоростью пролиферации. Принимая во внимание, что в них происходит избыточный синтез белков, часть которых может нивелироваться убиквитин-протеасомной системой, такое замедление пролиферации кажется естественным, но не критичным для получения и поддержания клеточных культур *in vitro*. В то же время снижение скорости пролиферации клеток в процессе развития организма на различных этапах онтогенеза может оказаться критичным и привести к серьезным нарушениям.

Надо отметить, что при культивировании клеточных линий *in vitro*, как и в клетках на ранней стадии туморогенеза *in vivo*, может происходить удвоение генома (WGD, whole genome duplication), приводящее к его тетраплоидизации. В дальнейшем эти клетки из-за редукции числа хромосом вследствие толерантности к ошибкам сегрегации хромосом в митозе становятся анеуплоидными (гипотетраплоидными). Впоследствии это может индуцировать дополнительную геномную нестабильность. Следовательно, клеткам для простой пролиферации не обязательно поддерживать баланс числа хромосом, более того, преодоление ими предела Хейфлика и их малигнизация нередко сопровождаются CIN. В этом случае анеуплоидные клетки лучше адаптированы к окружающим условиям и быстрее пролиферируют. Однако быстрая пролиферация не обеспечивает скоординированного поведения клеток в организме. Скорее она приводит к формированию различных отклонений в развитии, например к патологиям в гисто- и органогенезе.

Эффект дозы генов на транскриптом при анеуплоидии

Эффект анеуплоидии на экспрессию генов был изучен на различных экспериментальных моделях, как на клеточных линиях, так и на модельных организмах. К сожалению, в большинстве работ проводилась оценка лишь числа транскриптов дифференциально экспрессирующихся ге-

нов (ДЭГ). Было доказано влияние анеуплоидии на экспрессию генов, локализованных непосредственно на хромосоме с измененным числом копий, у дрожжей (Chikashige et al., 2007; Torres et al., 2007), арабидопсиса (Huetzel et al., 2008; Sheltzer et al., 2012), кукурузы (Birchler, 2013), а также для клеточных линий мыши (Williams et al., 2008) и человека (Nawata et al., 2011; Stinglele et al., 2012). Стоит отметить, что анеуплоидные модели включали варианты присутствия дополнительных копий хромосом, а не потерю одной из копий, т. е. три- и тетрасомии, а не моносомии.

К настоящему времени эксперименты, проведенные на клеточных культурах и модельных анеуплоидных организмах, показали, что анеуплоидия может оказывать более широкий эффект на экспрессию генов, чем считалось ранее. Помимо первичных цис-эффектов (изменение уровня транскриптов генов, находящихся на анеуплоидной хромосоме), были выявлены вторичные – транс-эффекты (изменение уровня экспрессии генов, расположенных на других хромосомах) (Sheltzer et al., 2012; Birchler, 2013; Dürbaum, Storchová, 2016).

На моделях *in vivo* транс-эффект анеуплоидии на экспрессию генов впервые описали у кукурузы (Guo, Birchler, 1994). Позднее на примере различных клеточных и организменных модельных систем было показано, что при анеуплоидии список ДЭГ не ограничен генами анеуплоидной хромосомы и включает значительное число генов с эуплоидных хромосом. Данный феномен назвали транскрипционным ответом, индуцированным анеуплоидией (Sheltzer et al., 2012). Транс-эффекты анеуплоидии были выявлены у анеуплоидных клеток дрожжей, мыши, человека. У дрожжей транс-эффект анеуплоидии затрагивает около 5–7 % генов. При сравнении эуплоидных фибробластов человека и фибробластов с трисомией по хромосоме 21 около 88 % ДЭГ не ассоциированы с хромосомой 21, а распределены по другим хромосомам (Sullivan et al., 2016). При синдромах Тёрнера и Клайнфельтера более 75 % ДЭГ были выявлены в аутосомах, в то же время у носителей кариотипов 46,XXX и 47,XXY менее 30 % ДЭГ были аутосомальными (Raznahan et al., 2018). Степень проявления транс-эффектов анеуплоидий у разных видов различается, и механизмы, лежащие в их основе, до сих пор недостаточно изучены (Li R., Zhu, 2022).

Таким образом, физиологические и фенотипические эффекты анеуплоидии могут быть связаны либо непосредственно с изменением числа копий генов, расположенных в анеуплоидной хромосоме, либо опосредованно с изменениями экспрессии многих генов на эуплоидных хромосомах. Результатом могут быть аддитивные или синергические экспрессионные и функциональные эффекты на транскрипционном и/или посттранскрипционном уровнях (Pavelka et al., 2010). Это согласуется с нелинейной природой эффектов дозы генов, определяющей последующие биохимические процессы в клетке (Veitia et al., 2013; Pires, Conant, 2016). Несмотря на то что многие биологические эффекты, вызванные анеуплоидией, укладываются в гипотезу дозового баланса генов (Birchler, Veitia, 2012; Veitia, Potier, 2015), стоит учитывать влияние присутствия экстрахромосом на пространственную организацию ядра и, потенциально, на транскрипционную активность самых разных генов в масштабах всего генома.

Отдельно отметим, что часто в исследованиях влияния анеуплоидии на транскриптом при анализе ДЭГ используются неизогенные линии (особенно в исследованиях, проводимых на клетках человека), что при сравнительном анализе вносит дополнительные сложности для корректной оценки вклада анеуплоидии и существующего генетического разнообразия. Использование изогенных линий, отличающихся только наличием дополнительной хромосомы, могло бы значительно повысить эффективность и надежность проводимого анализа. Такие линии могут быть получены клонированием мозаичных образцов. Альтернативным подходом, реализованным в настоящее время, является сравнение транскриптомов и геномов индивидуальных клеток, полученных из мозаиков по хромосомным анеуплоидиям (Wang S. et al., 2024).

Влияние анеуплоидии по одной хромосоме на транскриптом клетки в целом значительно осложняет анализ и оценку эффекта анеуплоидии. Среди генов, приведенных в базе OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man, <https://omim.org>), лишь для некоторых выявлен патогенный эффект при изменении их копийности, но вторичный эффект анеуплоидии может быть крайне важной составляющей ее суммарного патогенного эффекта. Тем не менее логично ожидать, что чем больше в хромосоме дозозависимых генов и генов, кодирующих транскрипционные факторы, пептиды, протеины и малые РНК, влияющие на транскрипционную активность многих генов, тем сильнее будут изменены транскриптом, нарушения гомеостаза в клетке и более выраженные патологии будут наблюдаться в ходе гисто- и органогенеза.

Результат нарушения копийности генов в индивидуальных клетках

При рассмотрении вопроса изменения транскриптома при анеуплоидии необходимо учитывать данные экспрессии аллельных вариантов генов в индивидуальных клетках. Сравнительный анализ транскриптомов единичных клеток показал, что полученные ранее паттерны экспрессии генов представляли собой совокупность усредненных данных и не в полной мере отражали реальную картину в единичных диплоидных клетках человека. В исследованиях была выявлена вариабельность экспрессии аллелей у большинства генов аутосом и градации экспрессии генов при импринтинге и инактивации X-хромосомы (Borel et al., 2015; Santoni et al., 2017; Garieri et al., 2018). Во многом это, вероятно, является следствием стохастической и импульсной природы транскрипции, при которой транскрипция каждой копии гена, включая его аллельные варианты, регулируется отдельно и определяет моноаллельную экспрессию большинства генов аутосом в значительной части клеток (Reinius, Sandberg, 2016; Larsson et al., 2019). Таким образом, несмотря на анеуплоидию, в части клеток транскрипция может идти с одной копии гена, но в то же время будут присутствовать и клетки с транскрипцией с большего числа его копий. В клетках с трисомией происходит увеличение доли клеток с одновременной транскрипцией с двух или более копий гена, что и дает увеличение числа транскриптов в полтора раза при анализе пула клеток. Причем по разным генам в од-

ной клетке картина может различаться, создавая большое разнообразие по транскриптому индивидуальных клеток (Ramsköld et al., 2024).

Изучению импульсной транскрипции (transcriptional bursting) в индивидуальных клетках посвящен ряд исследований, в которых проводилась оценка частоты импульсной транскрипции (время между актами импульсной транскрипции), ее интенсивности (число синтезированных транскриптов за один акт) и стабильности синтезируемой мРНК (Deng Q. et al., 2014; Stamoulis et al., 2019; Larsson et al., 2021; Ramsköld et al., 2024). В настоящей работе мы лишь отметим, что импульсная транскрипция разных копий генов в клетке является независимой, и при достаточно низкой частоте акта транскрипции в клетке, содержащей три копии гена, она может успеть пройти как с одной, так и с нескольких копий гена (Larsson et al., 2021). У большинства диплоидных клеток превалирует экспрессия только одного аллеля (моноаллельная экспрессия) (Stamoulis et al., 2019), а в триплоидной клетке могут формироваться разные варианты транскриптов вследствие моно- и/или биаллельной экспрессии генов (Larsson et al., 2021). В результате стохастического определения как паттерна, так и времени транскрипции формируется распределение клеток по числу транскриптов с разных копий гена. Среди клеток с трисомией в распределении представлены клетки с транскрипцией с одной копией, с двух и редко трех копий, что обеспечивает среднее значение числа транскриптов, соответствующее уровню транскриптов в полтора раза выше, чем в диплоидной клетке.

Таким образом, концепция импульсной транскрипции предполагает: варьирование уровня транскриптов в клетке и большую вариабельность уровня транскриптов при анеуплоидии с появлением клеток с высоким содержанием транскрипта, возможность отбора клеток по уровню количества транскрипта соответствующих генов, а также воспроизведение вариабельности по количеству транскриптов в каждом следующем поколении клеток. При негативном отборе клеток по высокому количеству транскрипта дозозависимых генов в индивидуальной клетке возможно замедление прохождения клеточного цикла либо даже переход клетки на путь к апоптозу. То есть при анеуплоидии в ходе онтогенеза возможна постоянная потеря части клеток, участвующих в формировании новых тканей и органов. В ряде случаев это заметно уже на самых ранних стадиях развития: при трисомии у эмбрионов человека выявлены нестабильное развитие эпибласта, изменения в развитии гипобласта и трофэктодермы (Wang S. et al., 2024).

Дозовая компенсация на транскриптомном и протеомном уровнях

Несмотря на то что при анеуплоидии уровень экспрессии для большинства генов коррелирует с измененным числом копий генов в клетке, были описаны случаи дозовой компенсации, при которой уровень транскриптов генов, расположенных на анеуплоидной хромосоме, оставался неизменным (Guo, Birchler, 1994; Birchler et al., 2001; Hose et al., 2015; Gasch et al., 2016). В некоторых исследованиях было показано, что при анеуплоидии в основе дозовой

компенсации на уровне РНК могут лежать авторегуляция экспрессии гена, подавление трансляции мРНК, распад мРНК. Например, у диких дрожжей с дополнительной копией хромосомы 12 авторегуляция (сверхпродукция определенного белка снижает транскрипцию его же гена) генов *RPL15A* и *RPL22A*, кодирующих рибосомальные белки, приводит к их дозовой компенсации (Hose et al., 2015). Увеличенная при Tr21 экспрессия генов, кодирующих некоторые микроРНК (например, *miR-155*) и локализованных в хромосоме 21 человека, может привести к дозовой компенсации генов, локализованных на этой хромосоме, или оказывать влияние на уровень экспрессии генов других хромосом. Так, увеличение *miR-155* может подавлять экспрессию регулятора транскрипции *BACH1*, локализованного на 21-й хромосоме (Li R., Zhu, 2022).

Выраженный эффект дозовой компенсации на посттрансляционном уровне был описан у анеуплоидов из природных изолятов и лабораторных штаммов дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* (Muenzner et al., 2024). Около 20 % исследованных природных изолятов представляли собой стабильные анеуплоиды. Аналогичные анеуплоидные штаммы, созданные в лаборатории, были менее стабильны. Транскриптомные профили соответствующих пар природных изолятов и лабораторных штаммов были похожи, но в то время как в природных анеуплоидных изолятах примерно для 70 % белков, гены которых локализованы в анеуплоидной хромосоме, имела место коррекция их количества до нормы, в лабораторных штаммах такая коррекция была описана менее чем для 50 % подобных белков. Причем, если снижение избыточного количества в лабораторных штаммах наблюдали преимущественно для сложных белковых комплексов, то в природных анеуплоидных изолятах снижение избыточного количества протеинов касалось всех классов белков (Storchová, 2024). Повышенный уровень убиквитинилирования был выявлен у белков, экспрессировавшихся с анеуплоидной хромосомы, и избыточное их количество снижалось посредством убиквитин-протеасомной системы (UPS, ubiquitin proteasome system) (Muenzner et al., 2024).

Таким образом, у дрожжей убиквитин-опосредованная деградация белков на посттрансляционном уровне играет значимую, а возможно, и ключевую роль в поддержании баланса протеома анеуплоидной клетки (Storchová, 2024). Стабильность природных анеуплоидных изолятов *S. cerevisiae* предполагает, что их геном пластичен к присутствию дополнительной хромосомы либо происходит отбор варианта генома, при котором анеуплоидия не только не несет негативного влияния, но даже имеет положительный адаптивный эффект. Помимо UPS, в клетке для регуляции белкового гомеостаза существуют и другие протеолитические механизмы коррекции протеома (аутофагально-лизосомальная система, ферменты кальпаины и каспазы) (Noormohammadi et al., 2018). Например, при протеотоксическом стрессе в анеуплоидных клетках человека активируется транскрипционный фактор TFEB, регулирующий экспрессию генов, участвующих в аутофагально-лизосомальном пути деградации избытков агрегатов белков, и запускается дополнительный механизм коррекции избытка белковых продуктов в клетке (Santaguida et al., 2015).

Очевидно, что представление о патогенном эффекте анеуплоидии, обусловленном одним нарушением баланса копий генов, локализованных на анеуплоидной хромосоме, является слишком упрощенным. Так, клинические проявления при Tr21 значительно варьируют, что, вероятно, может быть обусловлено большими различиями между персональными геномами, которые могут определять в том числе и различия в коррекции количества белковых продуктов, кодируемых генами 21-й хромосомы, подобно тому как это происходит в природных изолятах и лабораторных штаммах дрожжей.

Исследования транскриптома и протеома индивидуальных клеток на этапах раннего онтогенеза человека (Wang S. et al., 2024) в значительной степени расширили представления о роли и механизмах проявления анеуплоидии. Проведение анализа транскриптома около 15 тыс. индивидуальных зародышевых клеток (эпи- и гипобласт, полярная и пристеночная трофэктодерма (polar and mural trophoctoderm)) у 203 эу- и анеуплоидных бластоцист человека показало, что изменение числа копий хромосомы значимо для ~20 % генов. В геноме человека было выявлено около 90 дозозависимых доменов. Отмечены и описаны общие эффекты анеуплоидии на клеточном уровне. Например, для аутосомальных моносомий характерны апоптоз, уменьшение числа клеток и, как следствие, остановка развития уже на ранней стадии онтогенеза. Вероятно, при аутосомальных моносомиях критические нарушения в развитии происходят еще до имплантации. Правда причиной таких нарушений может быть не только или не столько изменение дозы гена, а потеря гетерозиготности, обуславливающая отсутствие в клетке полноценных копий некоторых генов. В связи с этим неудивительно, что наборы дозозависимых генов в комплементарных три- и моносомиях оказались различны. Также были замечены эффекты, специфичные для разных типов клеток. Например, аутосомальная анеуплоидия приводила к нестабильному развитию эпибласта, сопровождающегося или вызванного снижением ростовых факторов TGF- β и FGF, определяющим недоразвитие трофэктодермы (Wang S. et al., 2024).

Анеуплоидия и архитектура интерфазного ядра

Ранее считалось, что изменение числа копий хромосом основного набора оказывает эффект на фенотип главным образом за счет нарушения баланса копий генов. Однако у человека манифестация ряда синдромов (как минимум при Tr21) обусловлена не только увеличением экспрессии генов с анеуплоидной хромосомы (Olson et al., 2004). Также были выявлены транс-эффекты анеуплоидии и выдвинута гипотеза, что само присутствие дополнительной хромосомы может приводить к нарушению клеточного гомеостаза (Krivega et al., 2022).

В интерфазном ядре хромосомы и их районы расположены не случайно относительно транскрипционно активного и неактивного компартментов (Cremer T., Cremer C., 2001; Cremer T., Cremer M., 2010; Cremer M. et al., 2020). При этом архитектура ядра и хромосомных территорий может различаться как на разных стадиях онтогенеза, так и в разных типах клеток (Croft et al., 1999; Tanabe et al.,

2002). В ядрах клеток, отличающихся по морфологии и тканевой принадлежности, могут быть реализованы разные принципы пространственной локализации хромосом и хромосомных районов (Cremer M. et al., 2003; Mayer et al., 2005; Solovei et al., 2013), определяющие его функциональную компартментализацию за счет специфического распределения в ядре транскрипционно активных и неактивных участков хроматина (Meaburn, Misteli, 2007).

Развитие 3D геномики (3C, chromosome conformation capture, Hi-C, ChIA-PET, Micro-C, snHi-C и др.) существенно расширило представления об уровнях иерархичной и пространственной организации хроматина в ядре, динамике и пластичности структурно-функциональных компартментов ядра (Dekker et al., 2002; Li G. et al., 2010; van Berkum et al., 2010; Nagano et al., 2013; Hsieh et al., 2020). Для генома человека детально описаны топологически ассоциированные домены (ТАДы), А/В-компарменты и их субкомпарменты (Oji et al., 2024), хроматиновые петли, ламина-ассоциированные домены (ЛАДы), ядрышко-ассоциированные домены (ЯАДы), их варианты в разных клеточных типах и на разных стадиях развития/дифференцировки. В более поздних работах исследовано влияние структурных и численных хромосомных aberrаций на пространственную организацию хроматина (Shao et al., 2018; Wang Y. et al., 2023; Zhegalova et al., 2023).

Механизмы влияния анеуплоидии на изменение пространственной организации хроматина в ядре неизвестны, и в настоящей работе мы приведем только данные исследований, описывающих изменения архитектоники ядра в анеуплоидных клетках человека. Важными факторами, определяющими структурно-функциональную организацию генома, являются связь его конкретных участков с ядерной ламиной, локализация хроматина относительно ядрышка, формирование интерхроматиновых компартментов (ядерных телец) (Razin, Ulianov, 2022). Пространственная организация ядра определяется преимущественно за счет заякоривания хромосомных территорий на ядрышке (с помощью ЯАДов) и ядерной ламинае (с помощью ЛАДов), а также наличия интерхроматиновых компартментов (ядерных телец) (Razin, Ulianov, 2022).

Суммарно около трети генома человека содержит потенциальные ЛАДы (van Steensel, Belmont, 2017), однако в разных типах клеток лишь около 30 % потенциальных ЛАДов ассоциированы с ламиной (Zhegalova et al., 2023). Большинство генов, локализованных в ассоциированных с ламиной районах, не экспрессируются или экспрессируются на низком уровне. Изменение состава районов, ассоциированных с ламиной, приводит к изменению транскриптома клетки (van Steensel, Belmont, 2017; Shah et al., 2023). Хромосомы с относительно низким содержанием ЛАДов локализуются преимущественно медиально, в центре ядра; например, хромосома 19 человека, характеризующаяся самой высокой плотностью генов (Croft et al., 1999). При изменении числа копий хромосомы, наблюдаемом при анеуплоидии, вероятно, меняются условия конкуренции потенциальных ЛАДов за ассоциацию с ламиной, что может выражаться в изменениях структурной организации хроматина, причем не только анеуплоидной хромосомы.

Это, в свою очередь, может способствовать изменению транскрипционной активности генов, локализованных на разных хромосомах, и такие изменения могут быть критичными, приводя к нарушениям уже на ранних стадиях развития (Zhegalova et al., 2023).

В качестве примера рассмотрим организацию хроматина в ядрах анеуплоидных клеток эпителия кишечника человека (НСЕС) с трисомией хромосомы 7. 3-D FISH с пэйнтинг-пробой, специфически окрашивающей соответствующую хромосомную территорию, не выявил принципиальных изменений в локализации территории анеуплоидной хромосомы в интерфазном ядре. Однако с помощью Hi-C-анализа, помимо увеличения частоты межахромосомных контактов участков ДНК хромосомы 7, были обнаружены изменения в А/В-компарментализации и в границах ТАДов. Описаны изменения в хроматине хромосомы 4 в виде сокращения числа ТАДов (со 133 до 109) и перемещение хроматина района хромосомы 14 (chr14:62.4Mb–63.8Mb) из активного А- в неактивный В-компармент (Braun et al., 2019).

В клетках ворсин хориона человека при Tr21 были обнаружены изменения в локализации в ядре хромосомных территорий хромосом 1 и 3 (Kemeny et al., 2018). При изучении других трисомий (Tr13, Tr16 в клетках хориона, Tr18 в культивируемых *in vitro* фибробластах) отмечены изменения паттернов межахромосомных контактов для всех хромосом человека (Zhegalova et al., 2023). В этих исследованиях была выявлена корреляция между числом локусов с измененной компактизацией и количеством ЛАДов в анеуплоидной хромосоме (Tr13, Tr18). Оказалось, что число ЛАДов в хромосомах 13 и 18 в три раза выше, чем в хромосоме 16, что потенциально может вызывать более выраженный эффект на интерактом хроматин-ламина в ядре, приводя к изменению в компактизации различных участков хроматина. Кроме того, количество локусов с измененной компактизацией в мелких хромосомах было выше при Tr16, чем при Tr13 и Tr18. Присутствие дополнительной хромосомы 16 также существенно снижало в клетках хориона частоту контактов ДНК мелких хромосом (хромосомы 16–22) (до 20 % для отдельной пары хромосом). Авторы предполагают (Zhegalova et al., 2023), что дополнительные копии мелких хромосом, конкурируя с копиями похожих мелких хромосом, изменяют распределение их материала в ядре, уменьшая частоту контактов. В NPC (нейральные клетки-предшественники) дополнительная копия хромосомы 21 увеличивала частоту контактов ДНК внутри группы мелких хромосом HSA16–22. Таким образом, анеуплоидии разных хромосом могут влиять на пространственную организацию хроматина в интерфазном ядре, и вызванные ими изменения могут быть разными для разных типов клеток (Meharena et al., 2022; Zhegalova et al., 2023).

Авторы полагают, что при трисомиях могут формироваться различные варианты пространственных контактов ДНК в разных субпопуляциях клеток (Zhegalova et al., 2023), а наблюдаемые различия в массиве данных Hi-C, возможно, отражают совокупный эффект нескольких факторов (присутствие материала дополнительной копии хромосомы, пролиферативный возраст клетки, степень

ее дифференцировки и пр.). Изменение структурно-функциональной организации хроматина, вероятно, имеет критичное значение в раннем эмбриогенезе и является причиной формирования множественных аномалий в разных тканях и органах, наблюдаемых при трисомиях (Zhegalova et al., 2023). Авторы считают, что изменения пространственной организации хроматина, систематическое и стохастическое, определяются совокупностью многих факторов, включая размер хромосомы, ее покрытие ЛАДами, плотность локализации в ней генов (Zhegalova et al., 2023). Однако следует признать, что большинство вопросов о влиянии анеуплоидии на архитектуру ядра и структурно-функциональную организацию хроматина пока остается без ответа.

Небольшой объем проведенных исследований, лишь немного проливших свет на эффект анеуплоидии на пространственную организацию ядра при трисомиях в клетках человека, оставляет открытым вопрос о наличии особенностей или общих закономерностей в изменении пространственной организации генома при хромосомных aberrациях.

Мозаичная анеуплоидия

Вследствие ошибок, имеющих место в митозе при пролиферации соматических клеток, в организме постоянно возникают клетки с измененным геномом. В результате большинство организмов являются мозаиками. У человека в разных типах тканей присутствуют анеуплоидные клетки, включая гепатоциты (2.2 %), нейроны (<5 %), лимфоциты и т.д. (Knouse et al., 2014). Анеуплоидии разных хромосом (HSA1, 7, 8, 9, 10, 11, 14, 15–18, 21 и X/Y) были выявлены в клетках головного мозга (Graham et al., 2019). Возможно, соматический мозаицизм способствует формированию разнообразия, при котором нейроны единого клонального происхождения выполняют разные функции (McConnell et al., 2017). Оказалось, что соматический мозаицизм чаще наблюдается для половых хромосом, чем для аутосом (Machiela et al., 2016). В лимфоцитах мозаицизм по Y-хромосоме, связанный с ее потерей (mLOY), представляет собой наиболее частый вариант анеуплоидии (1.7–20 %) (Graham et al., 2019). При анализе мозаицизма следует учитывать ряд особенностей. Так, при обнаружении мозаицизма, проводимом с использованием FISH с интерфазными ядрами, он считался значимым, если доля клеток с отличным от нормы кариотипом составляла не менее 5 % (Modi et al., 2003; Yurov et al., 2007), однако при оценке уровня мозаицизма по X-хромосоме значимым считалось уже значение 1.6 % (Guttenbach et al., 1995).

Фенотип мозаиков зависит от доли анеуплоидных клеток, которая может быть разной в разных тканях и на разных стадиях развития. Анализ индивидуальных клеток эмбрионов на доимплантационной стадии (бластоциста) показал наличие анеуплоидных и мозаичных эмбрионов. По данным разных исследований доля мозаичных эмбрионов варьировала от 2 до 90 % (Starostik et al., 2020; Rana et al., 2023). Стоит отметить, что в ряде случаев при анализе пула клеток мозаицизм в эмбрионах не был детектирован, поскольку анеуплоидия в клетках была компенсаторной (три- и моносомия по одной и той же хромосоме в разных

клетках). Использование методов анализа генома и транскриптома единичных клеток (scWGS, scRNAseq) эмбриона позволило более детально описать уровни мозаицизма на разных стадиях эмбрионального развития. Установлено, что на стадии бластоцисты 100 % проанализированных эмбрионов – мозаики. В процессе развития эмбриона, на более поздних стадиях его развития (5–26 недель гестации) доля анеуплоидных клеток снижалась. Кроме того, описаны случаи рождения здоровых детей с нормальным кариотипом, хотя анеуплоидия обнаруживалась при проведении ретроспективного анализа их эмбриональных клеток (Zhai et al., 2024).

Завершая краткое рассмотрение проблем мозаицизма, ассоциированного с анеуплоидией разных хромосом, отметим, что он может возникать у раковых клеток после WGD на ранних этапах туморогенеза (Lambuta et al., 2023) и/или как результат CIN, включающей как численные, так и структурные aberrации хромосом (Li R., Zhu, 2022). По последним данным, в 30 % опухолей на ранних этапах туморогенеза детектируется WGD (Lambuta et al., 2023). До 90 % солидных опухолей и 70 % гемобластозов ассоциированы с анеуплоидиями (Xiao et al., 2024). Повышенная частота хромосомных аномалий, включая анеуплоидии, наблюдается также у культивируемых *in vitro* эмбриональных стволовых клеток человека, что, возможно, обуславливает их потенциальную туморогенность (Baker et al., 2007). Феномен CIN, ассоциированный с WGD и/или анеуплоидией, часто сопровождается геномной нестабильностью и проявляется в виде разнообразия кариотипов клеток опухоли и высокой внутри- и межопухолевой гетерогенностью генома раковых клеток (Burrell et al., 2013).

Сегментная анеуплоидия и CNV

Сегментная анеуплоидия и CNV могут иметь различное происхождение. В медицинской цитогенетике к одним из значимых вариантов сегментной анеуплоидии можно отнести формирование аномальных гамет у носителей сбалансированных транслокаций. Теоретически вероятность формирования в мейозе таких гамет равна 50 %, однако доля детей с частичной трисомией и частичной моносомией у таких родителей существенно ниже. Неизвестно, на какой стадии происходит селекция в пользу носителей сбалансированного генома: она может быть разной при разных вариантах хромосомных перестроек. Если оба района хромосомы, участвующие в транслокации, достаточно большого размера, сбалансированная транслокация легко идентифицируется у родителей даже классическими методами хромосомного анализа. К сожалению, если один из хромосомных районов представляет собой небольшой дистальный участок хромосомы, то выявление такой сбалансированной транслокации может стать серьезной проблемой, для решения которой требуется проведение FISH с использованием специальных ДНК-проб, детектирующих последовательности ДНК конкретных дистальных районов хромосом, или microarray-CGH. Заметим, что такие сочетанные частичные три- и моносомии имеют значительный патогенный эффект, и задачей медицинской цитогенетики является определение и описание как их носителей, так и носителей сбалансированных хромо-

сомных транслокаций, потомки которых могут оказаться носителями сочетанных частичных три- и моносомий.

Другим источником сегментных анеуплоидий и CNV могут быть нарушения репликации ДНК и более комплексные хромосомные перестройки. При изучении проявления и значения таких сегментных анеуплоидий и CNV исследователи столкнулись со специфическими проблемами. Полногеномное секвенирование тысяч персональных геномов человека выявило огромное количество би- и мультиаллельных однонуклеотидных вариантов (SNV, single nucleotide variant), биаллельных инделов и структурных вариантов (SV, structural variant) генома, включающих крупные инсерции, делеции, инверсии и вариации участков генома по числу копий (The 1000 Genomes Project Consortium et al., 2015). На фоне такого разнообразия оценка возможного патогенного значения изменения копийности конкретного участка генома нередко оказывается очень сложной задачей. В настоящем разделе мы рассмотрим случаи возникновения дополнительных копий участков генома, потому что в диплоидном организме делеция участка хромосомы приводит к гаплоидизации части генома и, как правило, имеет выраженный патогенный эффект или отсроченный патогенный эффект. Однако в случае тетраплоидного генома потеря одной копии геномного фрагмента может быть одним из первых этапов к геномной редиплоидизации, что представляет собой очень важный и значимый момент геномной эволюции, но его рассмотрение выходит за рамки данной статьи.

Результат биоинформатического анализа состава анеуплоидного участка генома обычно сводится к рассмотрению ряда гипотез. Из-за огромного геномного разнообразия у человека для окончательного заключения о значении конкретной CNV необходим анализ значительного числа пациентов. А так как в разных геномах одна и та же CNV или сегментная анеуплоидия может проявляться совершенно по-разному, то и анализ большого числа случаев конкретной CNV у родственников может не дать окончательного ответа. Помимо этого, поиск пациентов с идентичной CNV часто представляет большую проблему, поскольку частота каждой конкретной CNV невелика, а исследование пациентов, имеющих родственные связи, снижает возможности оценки ее фенотического эффекта при нахождении в значительно различающихся геномах. В результате анализа большой выборки пациентов CNV может быть отнесена либо к вариантам, не имеющим патогенного влияния, либо к не имеющим потенциального патогенного влияния, либо к CNV с неизвестным влиянием на фенотип, либо к CNV с возможным потенциальным патогенным влиянием и, наконец, к CNV, имеющим патогенное влияние (Zhang F. et al., 2009; Auwerx et al., 2022). Необходимо учитывать и факт, что геномы людей из давно дивергировавших популяций имеют существенные различия, позволяющие разделить их на клады (Mallick et al., 2016). Более того, они также могут различаться и по наличию в них ДНК, происходящей от давно исчезнувших предковых видов гоминин (неандертальцы, денисовцы и др.) (Vernot et al., 2016). На основании этого можно прийти к выводу, что заключение, сделанное для одной группы популяций, может оказаться неверным для другой.

Значение локализации

сегментной дупликации в геноме

Несомненно, большое значение имеет место локализации в хромосоме участка с измененной копийностью. Дупликации могут быть тандемными, локализованными в одном структурно-функциональном элементе хромосомы, например в одном ТАДе, или же далеко от исходной последовательности, в кластере дупликонов, в малой сверхчисленной маркерной хромосоме человека (sSMC) или добавочной хромосоме (В-хромосоме) у других видов эукариот. При сохранении структурно-функциональной организации дублированного района и его локализации в тандемном варианте относительно исходного района можно ожидать наличия транскрипционной активности входящих в его состав генов.

Более сложной и неоднозначной является оценка функциональной значимости дополнительного материала в составе sSMC человека. Большинство из них представляют собой прицентромерный район исходной хромосомы с прилежащим к нему гетерохроматином и, возможно, проксимальным районом эухроматина, содержащим различное число генов. Было замечено, что если размер эухроматинового района sSMC человека не превышает 3–5 Mb, она обычно не имеет патогенного эффекта. Можно предположить, что отсутствие негативных фенотипических проявлений у носителя таких sSMC связано с инактивацией материала sSMC вследствие локализации его доменов в транскрипционно неактивном компартменте интерфазного ядра в сравнении с гомологичным районом родительской хромосомы. Безусловно, проведение ряда исследований пространственной реорганизации генома, содержащего разные по размеру и составу ДНК sSMC, является крайне интересной и актуальной задачей, решение которой позволило бы качественно улучшить оценку возможного патогенного эффекта различных sSMC.

Заключение

Рассматривая всю совокупность данных о проявлении различных вариантов анеуплоидий, следует отметить огромное число факторов, которые могут играть существенную роль и влиять на их фенотипический эффект. Вероятно, значимым фактором выступает сложность тканевой и органной организации организма конкретного вида. Так, дрожжи, подобно клеточным культурам, достаточно толерантны к хромосомным анеуплоидиям. К анеуплоидиям, как правило, устойчивее полиплоидные организмы и виды, относительно недавно прошедшие полногеномную дупликацию. Безусловно, особое положение занимают анеуплоидии половых хромосом, что, возможно, связано с особенностями их генного состава, сформированного в процессе эволюции.

Отдельного внимания заслуживают варианты анеуплоидии, представленные сегментными анеуплоидиями и CNV. В этих случаях особое значение может иметь состав дополнительного материала, его локализация в хромосоме и в разных компартментах интерфазного ядра. Интерес вызывают механизмы дозовой компенсации изменения количества продукта генов при анеуплоидии на посттранскрипционном и посттрансляционном уровнях.

Изучение анеуплоидий и их проявления представляет большой интерес в свете данных об огромном разнообразии персональных геномов человека, включающем SNV, SV, CNV. Оно может внести большой вклад в совершенствование цитогеномной диагностики при создании необходимой базы данных для корректной интерпретации выявленных случаев CNV и сегментной анеуплоидии.

Список литературы / References

- Auwerx C., Lepamets M., Sadler M.C., Patxot M., Stojanov M., Baud D., Mägi R.; Estonian Biobank Research Team; Porcu E., Reymond A., Kutalik Z. The individual and global impact of copy-number variants on complex human traits. *Am J Hum Genet.* 2022; 109(4):647-668. doi 10.1016/j.ajhg.2022.02.010
- Baker D.E., Harrison N.J., Maltby E., Smith K., Moore H.D., Shaw P.J., Heath P.R., Holden H., Andrews P.W. Adaptation to culture of human embryonic stem cells and oncogenesis *in vivo*. *Nat Biotechnol.* 2007;25(2):207-215. doi 10.1038/nbt1285
- Balaton B.P., Cotton A.M., Brown C.J. Derivation of consensus inactivation status for X-linked genes from genome-wide studies. *Biol Sex Differ.* 2015;6:35. doi 10.1186/s13293-015-0053-7
- Berglund A., Stockholm K., Gravholt C.H. The epidemiology of sex chromosome abnormalities. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2020;184(2):202-215. doi 10.1002/ajmg.c.31805
- Birchler J.A. Aneuploidy in plants and flies: the origin of studies of genomic imbalance. *Semin Cell Dev Biol.* 2013;24(4):315-319. doi 10.1016/j.semcdb.2013.02.004
- Birchler J.A., Veitia R.A. Gene balance hypothesis: connecting issues of dosage sensitivity across biological disciplines. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(37):14746-14753. doi 10.1073/pnas.1207726109
- Birchler J.A., Bhadra U., Bhadra M.P., Auger D.L. Dosage-dependent gene regulation in multicellular eukaryotes: implications for dosage compensation, aneuploid syndromes, and quantitative traits. *Dev Biol.* 2001;234(2):275-288. doi 10.1006/dbio.2001.0262
- Borel C., Ferreira P.G., Santoni F., Delaneau O., Fort A., Popadin K.Y., Garieri M., Falconnet E., Ribaux P., Guipponi M., Padioleau I., Carninci P., Dermitzakis E.T., Antonarakis S.E. Biased allelic expression in human primary fibroblast single cells. *Am J Hum Genet.* 2015;96(1):70-80. doi 10.1016/j.ajhg.2014.12.001
- Bouwman A.C., Hulsege I., Hawken R.J., Henshall J.M., Veerkamp R.F., Schokker D., Kamphuis C. Classifying aneuploidy in genotype intensity data using deep learning. *J Anim Breed Genet.* 2023;140(3):304-315. doi 10.1111/jbg.12760
- Braun R., Ronquist S., Wangsa D., Chen H., Anthuber L., Gemoll T., Wangsa D., Koparde V., Hunn C., Habermann J.K., Heselmeyer-Haddad K., Rajapakse I., Ried T. Single chromosome aneuploidy induces genome-wide perturbation of nuclear organization and gene expression. *Neoplasia.* 2019;21(4):401-412. doi 10.1016/j.neo.2019.02.003
- Burrell R.A., McClelland S.E., Endesfelder D., Groth P., Weller M.C., Shaikh N., Domingo E., Kanu N., Dewhurst S.M., Gronroos E., Chew S.K., Rowan A.J., Schenk A., Sheffer M., Howell M., Kschisch M., Behrens A., Helleday T., Bartek J., Tomlinson I.P., Swanton C. Replication stress links structural and numerical cancer chromosomal instability. *Nature.* 2013;494(7438):492-496. doi 10.1038/nature11935
- Carrel L., Willard H.F. X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. *Nature.* 2005;434(7031):400-404. doi 10.1038/nature03479
- Chester M., Gallagher J.P., Symonds V.V., Cruz da Silva A.V., Mavrodiev E.V., Leitch A.R., Soltis P.S., Soltis D.E. Extensive chromosomal variation in a recently formed natural allopolyploid species, *Tragopogon miscellus* (Asteraceae). *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012; 109(4):1176-1181. doi 10.1073/pnas.1112041109
- Chikashige Y., Tsutsumi C., Okamasa K., Yamane M., Nakayama J., Niwa O., Haraguchi T., Hiraoka Y. Gene expression and distribution of Swi6 in partial aneuploids of the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*. *Cell Struct Funct.* 2007;32(2):149-161. doi 10.1247/csf.07036
- Chunduri N.K., Menges P., Zhang X., Wieland A., Gotsmann V.L., Mardin B.R., Buccitelli C., Korbel J.O., Willmund F., Kschisch M., Raeschle M., Storchova Z. Systems approaches identify the consequences of monosomy in somatic human cells. *Nat Commun.* 2021; 12:5576. doi 10.1038/s41467-021-25288-x
- Colnaghi R., Carpenter G., Volker M., O'Driscoll M. The consequences of structural genomic alterations in humans: genomic disorders, genomic instability and cancer. *Semin Cell Dev Biol.* 2011;22(8): 875-885. doi 10.1016/j.semcdb.2011.07.010
- Cremer M., Küpper K., Wagler B., Wizelman L., Hase J., Weiland Y., Kreja L., Diebold J., Speicher M.R., Cremer T. Inheritance of gene density-related higher order chromatin arrangements in normal and tumor cell nuclei. *J Cell Biol.* 2003;162(5):809-820. doi 10.1083/jcb.200304096
- Cremer M., Brandstetter K., Maier A., Rao S.S.P., Schmid V.J., Guirao-Ortiz M., Mitra N., Mamberti S., Klein K.N., Gilbert D.M., Leonhardt H., Cardoso M.C., Aiden E.L., Harz H., Cremer T. Cohesin depleted cells rebuild functional nuclear compartments after endomitosis. *Nat Commun.* 2020;11(1):6146. doi 10.1038/s41467-020-19876-6
- Cremer T., Cremer C. Chromosome territories, nuclear architecture and gene regulation in mammalian cells. *Nat Rev Genet.* 2001;2(4): 292-301. doi 10.1038/35066075
- Cremer T., Cremer M. Chromosome territories. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2010;2(3):a003889. doi 10.1101/cshperspect.a003889
- Croft J.A., Bridger J.M., Boyle S., Perry P., Teague P., Bickmore W.A. Differences in the localization and morphology of chromosomes in the human nucleus. *J Cell Biol.* 1999;145(6):1119-1131. doi 10.1083/jcb.145.6.1119
- Dekker J., Rippe K., Dekker M., Kleckner N. Capturing chromosome conformation. *Science.* 2002;295(5558):1306-1311. doi 10.1126/science.1067799
- Deng Q., Ramsköld D., Reinius B., Sandberg R. Single-cell RNA-seq reveals dynamic, random monoallelic gene expression in mammalian cells. *Science.* 2014;343(6167):193-196. doi 10.1126/science.1245316
- Deng X., Berletch J., Nguyen D., Distech C.M. X chromosome regulation: diverse patterns in development, tissues and disease. *Nat Rev Genet.* 2014;15:367-378. doi 10.1038/nrg3687
- Duncan A.W., Hanlon Newell A.E., Smith L., Wilson E.M., Olson S.B., Thayer M.J., Strom S.C., Grompe M. Frequent aneuploidy among normal human hepatocytes. *Gastroenterology.* 2012;142(1):25-28. doi 10.1053/j.gastro.2011.10.029
- Dürbaum M., Storchová Z. Effects of aneuploidy on gene expression: implications for cancer. *FEBS J.* 2016;283(5):791-802. doi 10.1111/febs.13591
- Edwards J.H., Harnden D.G., Cameron A.H., Crosse V.M., Wolff O.H. A new trisomic syndrome. *Lancet.* 1960;1(7128):787-790. doi 10.1016/s0140-6736(60)90675-9
- Fournier R.E., Ruddle F.H. Microcell-mediated transfer of murine chromosomes into mouse, Chinese hamster, and human somatic cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1977;74(1):319-323. doi 10.1073/pnas.74.1.319
- Garieri M., Stamoulis G., Blanc X., Falconnet E., Ribaux P., Borel C., Santoni F., Antonarakis S.E. Extensive cellular heterogeneity of X inactivation revealed by single-cell allele-specific expression in human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018;115(51):13015-13020. doi 10.1073/pnas.1806811115
- Gasch A.P., Hose J., Newton M.A., Sardi M., Yong M., Wang Z. Further support for aneuploidy tolerance in wild yeast and effects of dosage compensation on gene copy-number evolution. *eLife.* 2016;5:e14409. doi 10.7554/eLife.14409
- Graham E.J., Vermeulen M., Vardarajan B., Bennett D., De Jager P., Pearce R.V. 2nd, Young-Pearse T.L., Mostafavi S. Somatic mosaicism of sex chromosomes in the blood and brain. *Brain Res.* 2019; 1721:146345. doi 10.1016/j.brainres.2019.146345

- Gravholt C.H., Viuff M.H., Brun S., Stochholm K., Andersen N.H. Turner syndrome: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15:601-614. doi 10.1038/s41574-019-0224-4
- Guo M., Birchler J.A. Trans-acting dosage effects on the expression of model gene systems in maize aneuploids. *Science.* 1994;266(5193):1999-2002. doi 10.1126/science.266.5193.1999
- Guttenbach M., Koschorz B., Bernthaler U., Grimm T., Schmid M. Sex chromosome loss and aging: in situ hybridization studies on human interphase nuclei. *Am J Hum Genet.* 1995;57(5):1143-1150
- Hose J., Yong C.M., Sardi M., Wang Z., Newton M.A., Gasch A.P. Dosage compensation can buffer copy-number variation in wild yeast. *eLife.* 2015;4:e05462. doi 10.7554/eLife.05462
- Hsieh T.S., Cattoglio C., Slobodyanyuk E., Hansen A.S., Rando O.J., Tjian R., Darzacq X. Resolving the 3D landscape of transcription-linked mammalian chromatin folding. *Mol Cell.* 2020;78(3):539-553.e8. doi 10.1016/j.molcel.2020.03.002
- Huettel B., Kreil D.P., Matzke M., Matzke A.J. Effects of aneuploidy on genome structure, expression, and interphase organization in *Arabidopsis thaliana*. *PLoS Genet.* 2008;4(10):e1000226. doi 10.1371/journal.pgen.1000226
- Jones K.J., Jones M.C., del Campo M. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. Elsevier Health Sciences, 2022
- Kemeny S., Tatout C., Salaun G., Pebrel-Richard C., Goumy C., Ollier N., Maurin E., Pereira B., Vago P., Gouas L. Spatial organization of chromosome territories in the interphase nucleus of trisomy 21 cells. *Chromosoma.* 2018;127(2):247-259. doi 10.1007/s00412-017-0653-6
- Knouse K.A., Wu J., Whittaker C.A., Amon A. Single cell sequencing reveals low levels of aneuploidy across mammalian tissues. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111(37):13409-13414. doi 10.1073/pnas.1415287111
- Krivega M., Stiefel C.M., Storchova Z. Consequences of chromosome gain: a new view on trisomy syndromes. *Am J Hum Genet.* 2022;109(12):2126-2140. doi 10.1016/j.ajhg.2022.10.014
- Kvitek D.J., Will J.L., Gasch A.P. Variations in stress sensitivity and genomic expression in diverse *S. cerevisiae* isolates. *PLoS Genet.* 2008;4(10):e1000223. doi 10.1371/journal.pgen.1000223
- Lachaud L., Bourgeois N., Kuk N., Morelle C., Crobu L., Merlin G., Bastien P., Pagès M., Sterkers Y. Constitutive mosaic aneuploidy is a unique genetic feature widespread in the *Leishmania* genus. *Microbes Infect.* 2014;16(1):61-66. doi 10.1016/j.micinf.2013.09.005
- Lambuta R.A., Nanni L., Liu Y., Diaz-Miyar J., Iyer A., Tavernari D., Katanayeva N., Ciriello G., Oricchio E. Whole-genome doubling drives oncogenic loss of chromatin segregation. *Nature.* 2023;615(7954):925-933. doi 10.1038/s41586-023-05794-2
- Larsson A.J.M., Johnsson P., Hagemann-Jensen M., Hartmanis L., Faridani O.R., Reinius B., Segerstolpe Å., Rivera C.M., Ren B., Sandberg R. Genomic encoding of transcriptional burst kinetics. *Nature.* 2019;565(7738):251-254. doi 10.1038/s41586-018-0836-1
- Larsson A.J.M., Ziegenhain C., Hagemann-Jensen M., Reinius B., Jacob T., Dalessandri T., Hendriks G.J., Kasper M., Sandberg R. Transcriptional bursts explain autosomal random monoallelic expression and affect allelic imbalance. *PLoS Comput Biol.* 2021;17(3):e1008772. doi 10.1371/journal.pcbi.1008772
- Leibowitz M.L., Papathanasiou S., Doerfler P.A., Blaine L.J., Sun L., Yao Y., Zhang C.Z., Weiss M.J., Pellman D. Chromothripsis as an on-target consequence of CRISPR-Cas9 genome editing. *Nat Genet.* 2021;53(6):895-905. doi 10.1038/s41588-021-00838-7
- Lejeune J., Gautier M., Turpin R. Study of somatic chromosomes from 9 mongoloid children. *C R Hebd Seances Acad Sci.* 1959;248(11):1721-1722
- Letourneau A., Santoni F., Bonilla X., Sailani M.R., Gonzalez D., Kind J., Chevalier C., Thurman R., Sandstrom R.S., Hibaoui Y., Garieri M., Popadin K., Falconnet E., Gagnebin M., Gehrig C., Vannier A., Guipponi M., Farinelli L., Robyr D., Migliavacca E., Borel C., Deutsch S., Feki A., Stamatoyannopoulos J.A., Herault Y., van Steensel B., Guigo R., Antonarakis S.E. Domains of genome-wide gene expression dysregulation in Down's syndrome. *Nature.* 2014;508(7496):345-350. doi 10.1038/nature13200
- Li G., Fullwood M.J., Xu H., Mulawadi F.H., Velkov S., Vega V., Ariyaratne P.N., Mohamed Y.B., Ooi H.S., Tennakoon C., Wei C.L., Ruan Y., Sung W.K. ChIA-PET tool for comprehensive chromatin interaction analysis with paired-end tag sequencing. *Genome Biol.* 2010;11(2):R22. doi 10.1186/gb-2010-11-2-r22
- Li R., Zhu J. Effects of aneuploidy on cell behaviour and function. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2022;23(4):250-265. doi 10.1038/s41580-021-00436-9
- Liao W.W., Asri M., Ebler J., Doerr D., Haukness M., Hickey G., Lu S., ... Garrison E., Marshall T., Hall I.M., Li H., Paten B. A draft human pangenome reference. *Nature.* 2023;617(7960):312-324. doi 10.1038/s41586-023-05896-x
- Machiela M.J., Zhou W., Karlins E., Sampson J.N., Freedman N.D., Yang Q., Hicks B., ... Rothman N., Tucker M., Dean M.C., Yeager M., Chanock S.J. Female chromosome X mosaicism is age-related and preferentially affects the inactivated X chromosome. *Nat Commun.* 2016;7:11843. doi 10.1038/ncomms11843
- Mallick S., Li H., Lipson M., Mathieson I., Gymrek M., Racimo F., Zhao M., ... Thangaraj K., Pääbo S., Kelso J., Patterson N., Reich D. The Simons Genome Diversity Project: 300 genomes from 142 diverse populations. *Nature.* 2016;538(7624):201-206. doi 10.1038/nature18964
- Mayer R., Brero A., von Hase J., Schroeder T., Cremer T., Dietzel S. Common themes and cell type specific variations of higher order chromatin arrangements in the mouse. *BMC Cell Biol.* 2005;6:44. doi 10.1186/1471-2121-6-44
- McConnell M.J., Moran J.V., Abyzov A., Akbarian S., Bae T., Cortes-Ciriano I., Erwin J.A., ... Kidd J.M., Park P.J., Pevsner J., Vaccarino F.M.; Brain Somatic Mosaicism Network. Intersection of diverse neuronal genomes and neuropsychiatric disease: The Brain Somatic Mosaicism Network. *Science.* 2017;356(6336):eaal1641. doi 10.1126/science.aal1641
- Meaburn K.J., Misteli T. Cell biology: chromosome territories. *Nature.* 2007;445(7126):379-781. doi 10.1038/445379a
- Meharena H.S., Marco A., Dileep V., Lockshin E.R., Akatsu G.Y., Mullahoo J., Watson L.A., Ko T., Guerin L.N., Abdurrobb F., Rengarajan S., Papanastasiou M., Jaffe J.D., Tsai L.H. Down-syndrome-induced senescence disrupts the nuclear architecture of neural progenitors. *Cell Stem Cell.* 2022;29(1):116-130.e7. doi 10.1016/j.stem.2021.12.002
- Miga K.H. From complete genomes to pangenomes. *Am J Hum Genet.* 2024;111(7):1265-1268. doi 10.1016/j.ajhg.2024.05.012
- Minks J., Robinson W.P., Brown C.J. A skewed view of X chromosome inactivation. *J Clin Invest.* 2008;118(1):20-23. doi 10.1172/JCI34470
- Modi D., Berde P., Bhartiya D. Down syndrome: a study of chromosomal mosaicism. *Reprod Biomed Online.* 2003;6(4):499-503. doi 10.1016/s1472-6483(10)62174-8
- Muenzner J., Trébulle P., Agostini F., Zauber H., Messner C.B., Steger M., Kilian C., Lau K., Barthel N., Lehmann A., Textoris-Taube K., Caudal E., Egger A.S., Amari F., De Chiara M., Demichev V., Gossmann T.I., Müllerder M., Liti G., Schacherer J., Selbach M., Bertram J., Ralser M. Natural proteome diversity links aneuploidy tolerance to protein turnover. *Nature.* 2024;630(8015):149-157. doi 10.1038/s41586-024-07442-9
- Nagano T., Lubling Y., Stevens T.J., Schoenfelder S., Yaffe E., Dean W., Laue E.D., Tanay A., Fraser P. Single-cell Hi-C reveals cell-to-cell variability in chromosome structure. *Nature.* 2013;502(7469):59-64. doi 10.1038/nature12593
- Nawata H., Kashino G., Tano K., Daino K., Shimada Y., Kugoh H., Oshimura M., Watanabe M. Dysregulation of gene expression in the artificial human trisomy cells of chromosome 8 associated with trans-formed cell phenotypes. *PLoS One.* 2011;6(9):e25319. doi 10.1371/journal.pone.0025319

- Noormohammadi A., Calcutti G., Gutierrez-Garcia R., Khodakarami A., Koyuncu S., Vilchez D. Mechanisms of protein homeostasis (proteostasis) maintain stem cell identity in mammalian pluripotent stem cells. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75(2):275-290. doi 10.1007/s00018-017-2602-1
- Nurk S., Koren S., Rhie A., Rautiainen M., Bzikadze A.V., Mikheenko A., Vollger M.R., ... Zook J.M., Schatz M.C., Eichler E.E., Miga K.H., Phillippy A.M. The complete sequence of a human genome. *Science.* 2022;376(6588):44-53. doi 10.1126/science.abj6987
- Oji A., Choubani L., Miura H., Hiratani I. Structure and dynamics of nuclear A/B compartments and subcompartments. *Curr Opin Cell Biol.* 2024;90:102406. doi 10.1016/j.ceb.2024.102406
- Olson L.E., Richtsmeier J.T., Leszl J., Reeves R.H. A chromosome 21 critical region does not cause specific Down syndrome phenotypes. *Science.* 2004;306(5696):687-690. doi 10.1126/science.1098992
- Patau K., Smith D.W., Therman E., Inhorn S.L., Wagner H.P. Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome. *Lancet.* 1960;1(7128):790-793. doi 10.1016/s0140-6736(60)90676-0
- Pavelka N., Rancati G., Zhu J., Bradford W.D., Saraf A., Florens L., Sanderson B.W., Hattem G.L., Li R. Aneuploidy confers quantitative proteome changes and phenotypic variation in budding yeast. *Nature.* 2010;468(7321):321-325. doi 10.1038/nature09529
- Pavlicek J., Soucek O., Vrtel R., Klaskova E., Hana V., Stara V., Adamova K., Fürst T., Hana V., Jr., Kapralova S., Prochazka M., Snajderova M., Tomaskova H., Tüdös Z., Vrbicka D., Vrtel P., Zapletalova J., Tauber Z., Lebl J. Karyotyping of lymphocytes and epithelial cells of distinct embryonic origin does not help to predict the Turner syndrome features. *Horm Res Paediatr.* 2022;95(5):465-475. doi 10.1159/000525823
- Pinkel D., Seagraves R., Sudar D., Clark S., Poole I., Kowbel D., Collins C., Kuo W.L., Chen C., Zhai Y., Dairkee S.H., Ljung B.M., Gray J.W., Albertson D.G. High resolution analysis of DNA copy number variation using comparative genomic hybridization to microarrays. *Nat Genet.* 1998;20(2):207-211. doi 10.1038/2524
- Pires J.C., Conant G.C. Robust yet fragile: expression noise, protein misfolding, and gene dosage in the evolution of genomes. *Annu Rev Genet.* 2016;50:113-131. doi 10.1146/annurev-genet-120215-035400
- Ramsköld D., Hendriks G.J., Larsson A.J.M., Mayr J.V., Ziegenhain C., Hagemann-Jensen M., Hartmanis L., Sandberg R. Single-cell new RNA sequencing reveals principles of transcription at the resolution of individual bursts. *Nat Cell Biol.* 2024;26(10):1725-1733. doi 10.1038/s41556-024-01486-9
- Rana B., Lambrese K., Mendola R., Xu J., Garrisi J., Miller K., Marin D., Treff N.R. Identifying parental and cell-division origins of aneuploidy in the human blastocyst. *Am J Hum Genet.* 2023;110(4):565-574. doi 10.1016/j.ajhg.2023.03.003
- Razin S.V., Ulianov S.V. Genome-directed cell nucleus assembly. *Biology.* 2022;11(5):708. doi 10.3390/biology11050708
- Raznahan A., Parikshak N.N., Chandran V., Blumenthal J.D., Clasen L.S., Alexander-Bloch A.F., Zinn A.R., Wangsa D., Wise J., Murphy D.G.M., Bolton P.F., Ried T., Ross J., Giedd J.N., Geschwind D.H. Sex-chromosome dosage effects on gene expression in humans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018;115(28):7398-7403. doi 10.1073/pnas.1802889115
- Rehen S.K., Yung Y.C., McCreight M.P., Kaushal D., Yang A.H., Almeida B.S., Kingsbury M.A., Cabral K.M., McConnell M.J., Anliker B., Fontanoz M., Chun J. Constitutional aneuploidy in the normal human brain. *J Neurosci.* 2005;25(9):2176-2180. doi 10.1523/JNEUROSCI.4560-04.2005
- Reinius B., Sandberg R. Random monoallelic expression of autosomal genes: stochastic transcription and allele-level regulation. *Nat Rev Genet.* 2015;16(11):653-664. doi 10.1038/nrg3888
- Rustchenko E. Chromosome instability in *Candida albicans*. *FEMS Yeast Res.* 2007;7(1):2-11. doi 10.1111/j.1567-1364.2006.00150.x
- Rutledge S.D., Cimini D. Consequences of aneuploidy in sickness and in health. *Curr Opin Cell Biol.* 2016;40:41-46. doi 10.1016/j.ceb.2016.02.003
- Santaguida S., Vasile E., White E., Amon A. Aneuploidy-induced cellular stresses limit autophagic degradation. *Genes Dev.* 2015;29(19):2010-2021. doi 10.1101/gad.269118.115
- Santoni F.A., Stamoulis G., Garieri M., Falconnet E., Ribaux P., Borel C., Antonarakis S.E. Detection of imprinted genes by single-cell allele-specific gene expression. *Am J Hum Genet.* 2017;100(3):444-453. doi 10.1016/j.ajhg.2017.01.028
- Shah P.P., Keough K.C., Gjoni K., Santini G.T., Abdill R.J., Wickramasinghe N.M., Dundes C.E., Karnay A., Chen A., Salomon R.E.A., Walsh P.J., Nguyen S.C., Whalen S., Joyce E.F., Loh K.M., Dubois N., Pollard K.S., Jain R. An atlas of lamina-associated chromatin across twelve human cell types reveals an intermediate chromatin subtype. *Genome Biol.* 2023;24(1):16. doi 10.1186/s13059-023-02849-5
- Shao Y., Lu N., Wu Z., Cai C., Wang S., Zhang L.-L., Zhou F., Xiao S., Liu L., Zeng X., Zheng H., Yang C., Zhao Z., Zhao G., Zhou J.-Q., Xue X., Qin Z. Creating a functional single-chromosome yeast. *Nature.* 2018;560(7718):331-335. doi 10.1038/s41586-018-0382-x
- Sheltzer J.M., Torres E.M., Dunham M.J., Amon A. Transcriptional consequences of aneuploidy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(31):12644-12649. doi 10.1073/pnas.1209227109
- Solovei I., Wang A.S., Thanisch K., Schmidt C.S., Krebs S., Zwerg M., Cohen T.V., Devys D., Foisner R., Peichl L., Herrmann H., Blum H., Engelkamp D., Stewart C.L., Leonhardt H., Joffe B. LBR and lamin A/C sequentially tether peripheral heterochromatin and inversely regulate differentiation. *Cell.* 2013;152(3):584-598. doi 10.1016/j.cell.2013.01.009
- Stamoulis G., Garieri M., Makrythanasis P., Letourneau A., Guipponi M., Panousis N., Sloan-Béna F., Falconnet E., Ribaux P., Borel C., Santoni F., Antonarakis S.E. Single cell transcriptome in aneuploidies reveals mechanisms of gene dosage imbalance. *Nat Commun.* 2019;10:4495. doi 10.1038/s41467-019-12273-8
- Starostik M.R., Sosina O.A., McCoy R.C. Single-cell analysis of human embryos reveals diverse patterns of aneuploidy and mosaicism. *Genome Res.* 2020;30(6):814-825. doi 10.1101/gr.262774.120
- Sterkers Y., Lachaud L., Crobu L., Bastien P., Pagès M. FISH analysis reveals aneuploidy and continual generation of chromosomal mosaicism in *Leishmania major*. *Cell Microbiol.* 2011;13(2):274-283. doi 10.1111/j.1462-5822.2010.01534.x
- Sterkers Y., Lachaud L., Bourgeois N., Crobu L., Bastien P., Pagès M. Novel insights into genome plasticity in eukaryotes: mosaic aneuploidy in *Leishmania*. *Mol Microbiol.* 2012;86(1):15-23. doi 10.1111/j.1365-2958.2012.08185.x
- Stinge S., Stoehr G., Peplowska K., Cox J., Mann M., Storchova Z. Global analysis of genome, transcriptome and proteome reveals the response to aneuploidy in human cells. *Mol Syst Biol.* 2012;8:608. doi 10.1038/msb.2012.40
- Storchová Z. Cells cope with altered chromosome numbers by enhancing protein breakdown. *Nature.* 2024;630(8015):41-43. doi 10.1038/d41586-024-01360-6
- Sullivan K.D., Lewis H.C., Hill A.A., Pandey A., Jackson L.P., Cabral J.M., Smith K.P., Liggett L.A., Gomez E.B., Galbraith M.D., DeGregori J., Espinosa J.M. Trisomy 21 consistently activates the interferon response. *eLife.* 2016;5:e16220. doi 10.7554/eLife.16220
- Tallaksen H.B.L., Johannsen E.B., Just J., Viuff M.H., Gravholt C.H., Skakkebaek A. The multi-omic landscape of sex chromosome abnormalities: current status and future directions. *Endocr Connect.* 2023;12(9):e230011. doi 10.1530/EC-23-0011
- Tanabe H., Müller S., Neusser M., von Hase J., Calcagno E., Cremer M., Solovei I., Cremer C., Cremer T. Evolutionary conservation of chromosome territory arrangements in cell nuclei from higher primates. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99(7):4424-4429. doi 10.1073/pnas.072618599
- Tang Y.C., Amon A. Gene copy-number alterations: a cost-benefit analysis. *Cell.* 2013;152(3):394-405. doi 10.1016/j.cell.2012.11.043
- Taylor A.M.R., Rothblum-Oviatt C., Ellis N.A., Hickson I.D., Meyer S., Crawford T.O., Smogorzewska A., Pietrucha B., Weemaes C., Ste-

- wart G.S. Chromosome instability syndromes. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):64. doi 10.1038/s41572-019-0113-0
- The 1000 Genomes Project Consortium; Auton A., Brooks L.D., Durbin R.M., Garrison E.P., Kang H.M., Korbel J.O., Marchini J.L., McCarthy S., McVean G.A., Abecasis G.R. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015;526(7571):68-74. doi 10.1038/nature15393
- Thomas R., Marks D.H., Chin Y., Benezra R. Whole chromosome loss and associated breakage–fusion–bridge cycles transform mouse tetraploid cells. *EMBO J*. 2018;37(2):201-218. doi 10.15252/embj.201797630
- Thompson S.L., Bakhom S.F., Compton D.A. Mechanisms of chromosomal instability. *Curr Biol*. 2010;20(6):R285-R295. doi 10.1016/j.cub.2010.01.034
- Torres E.M. Consequences of gaining an extra chromosome. *Chromosome Res*. 2023;31(3):24. doi 10.1007/s10577-023-09732-w
- Torres E.M., Sokolsky T., Tucker C.M., Chan L.Y., Boselli M., Dunham M.J., Amon A. Effects of aneuploidy on cellular physiology and cell division in haploid yeast. *Science*. 2007;317(5840):916-924. doi 10.1126/science.1142210
- Truong M.A., Cané-Gasull P., Lens S.M.A. Modeling specific aneuploidies: from karyotype manipulations to biological insights. *Chromosome Res*. 2023;31(3):25. doi 10.1007/s10577-023-09735-7
- van Berkum N.L., Lieberman-Aiden E., Williams L., Imakaev M., Gnirke A., Mirny L.A., Dekker J., Lander E.S. Hi-C: a method to study the three-dimensional architecture of genomes. *J Vis Exp*. 2010;39:1869. doi 10.3791/1869
- van Steensel B., Belmont A.S. Lamina-associated domains: links with chromosome architecture, heterochromatin, and gene repression. *Cell*. 2017;169(5):780-791. doi 10.1016/j.cell.2017.04.022
- Veitia R.A., Potier M.C. Gene dosage imbalances: action, reaction, and models. *Trends Biochem Sci*. 2015;40(6):309-317. doi 10.1016/j.tibs.2015.03.011
- Veitia R.A., Bottani S., Birchler J.A. Gene dosage effects: nonlinearities, genetic interactions, and dosage compensation. *Trends Genet*. 2013;29(7):385-393. doi 10.1016/j.tig.2013.04.004
- Vernot B., Tucci S., Kelso J., Schraiber J.G., Wolf A.B., Gittelman R.M., Dannemann M., Grote S., McCoy R.C., Norton H., Scheinfeldt L.B., Merriwether D.A., Koki G., Friedlaender J.S., Wakefield J., Pääbo S., Akey J.M. Excavating Neandertal and Denisovan DNA from the genomes of Melanesian individuals. *Science*. 2016;352(6282):235-239. doi 10.1126/science.aad9416
- Wang S., Leng L., Wang Q., Gu Y., Li J., An Y., Deng Q., Xie P., Cheng C., Chen X., Zhou Q., Lu J., Chen F., Liu L., Yang H., Wang J., Xu X., Hou Y., Gong F., Hu L., Lu G., Shang Z., Lin G. A single-cell transcriptome atlas of human euploid and aneuploid blastocysts. *Nat Genet*. 2024;56(7):1468-1481. doi 10.1038/s41588-024-01788-6
- Wang Y., Qu Z., Fang Y., Chen Y., Peng J., Song J., Li J., Shi J., Zhou J.-Q., Zhao Y. Chromosome territory reorganization through artificial chromosome fusion is compatible with cell fate determination and mouse development. *Cell Discov*. 2023;9(1):11. doi 10.1038/s41421-022-00511-1
- Werner J.M., Hover J., Gillis J. Population variability in X-chromosome inactivation across 10 mammalian species. *Nat Commun*. 2024;15(1):8991. doi 10.1038/s41467-024-53449-1
- Williams B.R., Amon A. Aneuploidy: cancer's fatal flaw? *Cancer Res*. 2009;69(13):5289-5291. doi 10.1158/0008-5472.CAN-09-0944
- Williams B.R., Prabhu V.R., Hunter K.E., Glazier C.M., Whittaker C.A., Housman D.E., Amon A. Aneuploidy affects proliferation and spontaneous immortalization in mammalian cells. *Science*. 2008;322(5902):703-709. doi 10.1126/science.1160058
- Xiao R., Xu D., Zhang M., Chen Z., Cheng L., Du S., Lu M., Zhou T., Li R., Bai F., Huang Y. Aneuploid embryonic stem cells drive teratoma metastasis. *Nat Commun*. 2024;15(1):8883. doi 10.1038/s41467-024-53288-0
- Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y., Demidova I.A., Beresheva A.K., Kravetz V.S., Monakhov V.V., Kolotii A.D., Voinova-Ulas V.Y., Gorbachevskaya N.L. Unexplained autism is frequently associated with low-level mosaic aneuploidy. *J Med Genet*. 2007;44(8):521-525. doi 10.1136/jmg.2007.049312
- Zadesenets K.S., Rubtsov N.B. B chromosomes in free-living flatworms of the genus *Macrostomum* (Platyhelminthes, Macrostomorph). *Int J Mol Sci*. 2021;22(24):13617. doi 10.3390/ijms222413617
- Zadesenets K.S., Vizoso D.B., Schlatter A., Konopatskaia I.D., Berezhikov E., Schärer L., Rubtsov N.B. Evidence for karyotype polymorphism in the free-living flatworm, *Macrostomum lignano*, a model organism for evolutionary and developmental biology. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164915. doi 10.1371/journal.pone.0164915
- Zadesenets K.S., Ershov N.I., Berezhikov E., Rubtsov N.B. Chromosome evolution in the free-living flatworms: first evidence of intrachromosomal rearrangements in karyotype evolution of *Macrostomum lignano* (Platyhelminthes, Macrostomida). *Genes (Basel)*. 2017a;8(11):298. doi 10.3390/genes8110298
- Zadesenets K.S., Schärer L., Rubtsov N.B. New insights into the karyotype evolution of the free-living flatworm *Macrostomum lignano* (Platyhelminthes, Turbellaria). *Sci Rep*. 2017b;7(1):6066. doi 10.1038/s41598-017-06498-0
- Zadesenets K.S., Jetybayev I.Y., Schärer L., Rubtsov N.B. Genome and karyotype reorganization after whole genome duplication in free-living flatworms of the genus *Macrostomum*. *Int J Mol Sci*. 2020;21(2):680. doi 10.3390/ijms21020680
- Zadesenets K.S., Ershov N.I., Bondar N.P., Rubtsov N.B. Unraveling the unusual subgenomic organization in the neopolyploid free-living flatworm *Macrostomum lignano*. *Mol Biol Evol*. 2023;40(12):msad250. doi 10.1093/molbev/msad250
- Zhai F., Kong S., Song S., Guo Q., Ding L., Zhang J., Wang N., Kuo Y., Guan S., Yuan P., Yan L., Yan Z., Qiao J. Human embryos harbor complex mosaicism with broad presence of aneuploid cells during early development. *Cell Discov*. 2024;10(1):98. doi 10.1038/s41421-024-00719-3
- Zhang F., Gu W., Hurles M.E., Lupski J.R. Copy number variation in human health, disease, and evolution. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2009;10:451-481. doi 10.1146/annurev.genom.9.081307.164217
- Zhang X.M., Yan M., Yang Z., Xiang H., Tang W., Cai X., Wu Q., Liu X., Pei G., Li J. Creation of artificial karyotypes in mice reveals robustness of genome organization. *Cell Res*. 2022;32(11):1026-1029. doi 10.1038/s41422-022-00722-x
- Zhegalova I.V., Vasiluev P.A., Flyamer I.M., Shtompel A.S., Glazyrina E., Shilova N., Minzhenkova M., Markova Z., Petrova N.V., Dashinimaev E.B., Razin S.V., Ulianov S.V. Trisomies reorganize human 3D genome. *Int J Mol Sci*. 2023;24(22):6044. doi 10.3390/ijms242216044

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 19.11.2024. После доработки 06.12.2024. Принята к публикации 09.12.2024.