

ВАРИАЦИЯ ЧИСЛА КОПИЙ ОТДЕЛЬНЫХ СЕГМЕНТОВ — НОВАЯ ФОРМА ИЗМЕНЧИВОСТИ ГЕНОМА

© Н. М. Усманова

Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург;
электронный адрес: ntusmanova@gmail.com

Обзор посвящен недавно открытому феномену вариации числа копий отдельных сегментов генома. Обсуждаются происхождение многокопийности сегментов, их локализация и возможная роль в регуляции экспрессии генов эукариот. Данный феномен является новой формой изменчивости генома.

Ключевые слова: вариация числа копий, изменчивость генома.

Принятые сокращения: CNV — вариация числа копий.

До недавнего времени считалось, что однонуклеотидные замены (SNP) вносят подавляющий вклад в геномную изменчивость. К 2001 г. было завершено секвенирование основной части генома человека (Lander et al., 2001). Сравнение нуклеотидных последовательностей генома разных людей позволяет выявлять различия в его строении на субмикроскопическом уровне. В 2004 г. были опубликованы работы, в которых впервые постулируется еще один источник изменчивости генома — вариация числа копий (copy number variation — CNV) (Iafrate et al., 2004; Sebat et al., 2004). Под CNV понимают сегменты ДНК размером от 1 кб до нескольких миллионов пар нуклеотидов, число копий которых в геномах разных людей различно (за исключением инсерций и делеций транспозонов). Вариация числа копий не специфична для человека и была обнаружена у других видов млекопитающих: шимпанзе (Perry et al., 2006), мыши (Graubert et al., 2007), крысы (Guryev et al., 2008), свиньи (Fadista et al., 2008) и собаки (Chen et al., 2009).

По последним оценкам, 4131 locus размером более 1 кб может быть представлен в геноме человека различным числом копий. Суммарно эти локусы охватывают 613 Мб (Cooper et al., 2007). На каждого человека приходится примерно 100 CNV длиной более 50 кб (Deuk et al., 2006). База данных Database of Genomic Variants, содержащая информацию о различных структурных вариантах генома человека, в том числе о CNV, доступна на сервере <http://projects.tcag.ca>.

Распределение CNV в геноме неслучайное. В основном они сосредоточены в субтеломерных и перичентромерных областях. Кроме того, их распределение коррелирует с распределениями сегментных дупликаций, экзонов и Alu-повторов (Nguyen et al., 2006; Redon et al., 2006; Cooper et al., 2007). Предполагают, что формирование CNV, ассоциированных с сегментными дупликациями, происходит по механизму неаллельной гомологичной рекомбинации (Freeman et al., 2006). Локализация CNV в геноме может быть самой разнообразной. Более половины изве-

стных CNV перекрывается почти с 3000 генов. При делении этих генов на функциональные категории в соответствии с базой данных Gene Ontology обнаружили, что большинство из них участвует в явлении клеточной адгезии, в процессе обонятельной рецепции, в нейрофизиологических процессах, а также в иммунной защите организма (Redon et al., 2006).

Изменение числа копий определенного локуса может оказывать влияние на фенотип. Это происходит посредством изменения количества продуктов дозочувствительных генов, входящих в состав локуса, или изменения регуляции экспрессии генов, если locus содержит регуляторные элементы. Некоторый вклад вносит и позиционный эффект (Feuk et al., 2006). Например, более 800 генов и псевдогенов человека кодируют обонятельные рецепторы. Чуть менее трети из них входят в состав CNV. В каждом нейроне обонятельного эпителия экспрессируется только один ген рецептора. Полагают, что неодинаковые дозы генов являются причиной индивидуальности каждого человека в восприятии запахов (Hasin et al., 2008). Существует зависимость между числом копий гена *CCL3L1* и восприимчивостью организма человека к вирусу иммунодефицита (Gonzalez et al., 2005). От числа копий гена *FCGR3* зависит риск развития гломерулонефрита у больных системной красной волчанкой (Aitman et al., 2006). При анализе экспрессии около 14 000 генов с помощью ДНК-микрочипов обнаружили, что ее уровень ассоциирован с наличием CNV в данном локусе в 17.7 % случаев (Stranger et al., 2007). Исследование 34 образцов тканей у трех человек показало, что число копий отдельных локусов может быть различным в разных тканях (Piotrowski et al., 2008). Кроме того, различия в числе копий могут наблюдаться у монозиготных близнецов (Bruder et al., 2008). Т. е. в обоих случаях имеет место явление соматического мозаицизма.

Таким образом, открытие CNV пошатнуло существовавшее ранее убеждение, что геномы двух нормальных людей различаются не более чем на доли процента.

На данном этапе исследований актуальной задачей является оценка влияния обнаруженных CNV на фенотип.

Список литературы

- Aitman T. J., Dong R., Vyse T. J., Norsworthy P. J., Johnson M. D., Smith J., Mangion J., Robertson-Lowe C., Marshall A. J., Petretto E., Hodges M. D., Bhangal G., Patel S. G., Sheehan-Rooney K., Duda M., Cook P. R., Evans D. J., Domin J., Flint J., Boyle J. J., Pusey C. D., Cook H. T. 2006. Copy number polymorphism in Fcgr3 predisposes to glomerulonephritis in rats and humans. *Nature*. 439 : 851—855.
- Bruder C. E., Piotrowski A., Gijsbers A. A., Andersson R., Erickson S., de Ståhl T. D., Menzel U., Sandgren J., von Tell D., Poplawski A., Crowley M., Crasto C., Partridge E. C., Tiwari H., Allison D. B., Komorowski J., van Ommen G. J., Boomsma D. I., Pedersen N. L., den Dunnen J. T., Wirdefeldt K., Dumanski J. P. 2008. Phenotypically concordant and discordant monozygotic twins display different DNA copy-number-variation profiles. *Amer. J. Hum. Genet.* 82 : 763—771.
- Chen W. K., Swartz J. D., Rush L. J., Alvarez C. E. 2009. Mapping DNA structural variation in dogs. *Genome Res.* 19 : 500—509.
- Cooper G. M., Nickerson D. A., Eichler E. E. 2007. Mutational and selective effects on copy-number variants in the human genome. *Nat. Genet.* 39 : S22—S29.
- Fadista J., Nygaard M., Holm L. E., Thomsen B., Bendixen C. 2008. A snapshot of CNVs in the pig genome. *PLoS ONE*. 3 : e3916.
- Feuk L., Carson A. R., Scherer S. W. 2006. Structural variation in the human genome. *Nat. Rev. Genet.* 7 : 85—97.
- Freeman J. L., Perry G. H., Feuk L., Redon R., McCarrroll S. A., Altshuler D. M., Aburatani H., Jones K. W., Tyler-Smith C., Hurles M. E., Carter N. P., Scherer S. W., Lee C. 2006. Copy number variation: new insights in genome diversity. *Genome Res.* 16 : 949—961.
- Gonzalez E., Kulkarni H., Bolivar H., Mangano A., Sanchez R., Catano G., Nibbs R. J., Freedman B. I., Quinones M. P., Bamshad M. J., Murthy K. K., Rovin B. H., Bradley W., Clark R. A., Anderson S. A., O'Connell R. J., Agan B. K., Ahuja S. S., Bologna R., Sen L., Dolan M. J., Ahuja S. K. 2005. The influence of CCL3L1 gene-containing segmental duplications on HIV-1/AIDS susceptibility. *Science*. 307 : 1434—1440.
- Graubert T. A., Cahán P., Edwin D., Selzer R. R., Richmond T. A., Eis P. S., Shannon W. D., Li X., McLeod H. L., Cheverud J. M., Ley T. J. 2007. A high-resolution map of segmental DNA copy number variation in the mouse genome. *PLoS Genet.* 3 : e3.
- Guryev V., Saar K., Adamovic T., Verheul M., van Hesch S. A., Cook S., Pravenec M., Aitman T., Jacob H., Shull J. D., Hubner N., Cuppen E. 2008. Distribution and functional impact of DNA copy number variation in the rat. *Nat. Genet.* 40 : 538—545.
- Hasin Y., Olender T., Khen M., Gonzaga-Jauregui C., Kim P. M., Urban A. E., Snyder M., Gerstein M. B., Lancet D., Korbel J. O. 2008. High-resolution copy-number variation map reflects human olfactory receptor diversity and evolution. *PLoS Genet.* 4 : e1000249.
- Iafrate A. J., Feuk L., Rivera M. N., Listewnik M. L., Donahoe P. K., Qi Y., Scherer S. W., Lee C. 2004. Detection of large-scale variation in the human genome. *Nat. Genet.* 36 : 949—951.
- Lander E. S., Linton L. M., Birren B., Nusbaum C., Zody M. C., Baldwin J., Devon K., Dewar K., Doyle M., Fitz-Hugh W., Funke R., Gage D., Harris K., Heaford A., Howland J., Kann L., Lehoczky J., LeVine R., McEwan P., McKernan K., Meldrum J., Mesirov J. P., Miranda C., Morris W., Naylor J., Raymond C., Rosetti M., Santos R., Sheridan A., Sougnez C., Stange-Thomann N., Stojanovic N., Subramanian A., Wyman D., Rogers J., Sulston J., Ainscough R., Beck S., Bentley D., Burton J., Clee C., Chen Y. J. et al. 2001. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 409 : 860—921.
- Nguyen D. Q., Webber C., Ponting C. P. 2006. Bias of selection on human copy-number variants. *PLoS Genet.* 2 : e20.
- Perry G. H., Tchinda J., McGrath S. D., Zhang J., Pickett S. R., Cáceres A. M., Iafrate A. J., Tyler-Smith C., Scherer S. W., Eichler E. E., Stone A. C., Lee C. 2006. Hotspots for copy number variation in chimpanzees and humans. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 103 : 8006—8011.
- Piotrowski A., Bruder C. E., Andersson R., de Ståhl T. D., Menzel U., Sandgren J., Poplawski A., von Tell D., Crasto C., Bogdan A., Bartoszewski R., Bebek Z., Krzyzanowski M., Jankowski Z., Partridge E. C., Komorowski J., Dumanski J. P. 2008. Somatic mosaicism for copy number variation in differentiated human tissues. *Hum. Mutat.* 29 : 1118—1124.
- Redon R., Ishikawa S., Fitch K. R., Feuk L., Perry G. H., Andrews T. D., Fiegler H., Shapero M. H., Carson A. R., Chen W., Cho E. K., Dallaire S., Freeman J. L., González J. R., Gratacòs M., Huang J., Kalaitzopoulos D., Komura D., MacDonald J. R., Marshall C. R., Mei R., Montgomery L., Nishimura K., Okamura K., Shen F., Somerville M. J., Tchinda J., Valsesia A., Woodwark C., Yang F., Zhang J., Zerjal T., Zhang J., Armengol L., Conrad D. F., Estivill X., Tyler-Smith C., Carter N. P., Aburatani H., Lee C., Jones K. W., Scherer S. W., Hurles M. E. 2006. Global variation in copy number in the human genome. *Nature*. 444 : 444—454.
- Sebat J., Lakshmi B., Troge J., Alexander J., Young J., Lundin P., Månér S., Massa H., Walker M., Chi M., Navin N., Lucito R., Healy J., Hicks J., Ye K., Reiner A., Gilliam T. C., Trask B., Patterson N., Zetterberg A., Wigler M. 2004. Large-scale copy number polymorphism in the human genome. *Science*. 305 : 525—528.
- Stranger B. E., Forrest M. S., Dunning M., Ingle C. E., Beazley C., Thorne N., Redon R., Bird C. P., de Grassi A., Lee C., Tyler-Smith C., Carter N., Scherer S. W., Tavaré S., Deloukas P., Hurles M. E., Dermitzakis E. T. 2007. Relative impact of nucleotide and copy number variation on gene expression phenotypes. *Science*. 315 : 848—853.

Поступила 4 III 2009

COPY NUMBER VARIATION IS A NEW FORM OF GENOMIC DIVERSITY

N. M. Usmanova

Institute of Cytology RAS, St. Petersburg;
e-mail: nmusmanova@gmail.com

This is a short review of recently described copy number variation of some segments of DNA. The origin of this phenomenon, the localization of these segments and their possible role in regulation of gene expression are discussed. The copy number variation should be regarded as a new form of genomic diversity.

Key words: copy number variation, genomic diversity.