BRCA1 VA BRCA2 GENLARINING KO‘KRAK BEZI SARATONIDAGI MUTATSION PROFILI VA FUNKSIONAL XUSUSIYATLARINI BIOINFORMATIK BAHOLASH

Namozova Mohiniso Asqarjon qizi
Vatan universiteti o‘qituvchisi
E-mail: mohinisonamozova@gmail.com
https://doi.org/10.5281/zenodo.23118532

Annotatsiya. Mazkur maqolada ko‘krak bezi saratoni rivojlanishida muhim genetik omillardan hisoblangan BRCA1 va BRCA2 genlarining mutatsion profili hamda funksional xususiyatlarini bioinformatik baholash masalalari tahlil qilinadi. Tadqiqotda BRCA1 va BRCA2 genlarining molekulyar tuzilishi, funksional domenlari, homologik rekombinatsiya asosidagi DNK ta’mirlash jarayonidagi ishtiroki hamda patogen variantlarning oqsil funksiyasiga potensial ta’siri o‘rganildi. Bioinformatik baholash uchun variant annotatsiyasi, mutatsiyalarning oqsil domenlariga joylashuvi, konservativlik, funksional bashorat va klinik ahamiyatni aniqlashga asoslangan kompleks yondashuv taklif qilindi. ClinVar va ClinGen/ENIGMA kabi ma’lumotlar bazalaridan foydalanish variantlarni klinik talqin qilish imkoniyatlarini kengaytirishi ko‘rsatildi. BRCA1 uchun RING, coiled-coil va BRCT domenlari, BRCA2 uchun BRC takrorlari, DNK-bog‘lovchi domen va C-terminal RAD51-bog‘lovchi sohasi funksional jihatdan muhim hududlar sifatida ajratildi. Tadqiqot natijalari BRCA1/2 variantlarini bioinformatik tahlil qilish irsiy ko‘krak bezi saratoni xavfini molekulyar darajada baholash, noaniq klinik ahamiyatga ega variantlarni izohlash va individual tibbiyot yondashuvlarini rivojlantirish uchun muhim ekanligini ko‘rsatadi.

Kalit so‘zlar: BRCA1, BRCA2, ko‘krak bezi saratoni, mutatsiya, bioinformatika, homologik rekombinatsiya, ClinVar, genetik variant, DNK ta’miri, funksional tahlil.

Аннотация. В данной статье анализируются вопросы биоинформатической оценки мутационного профиля и функциональных свойств генов BRCA1 и BRCA2, которые считаются важными генетическими факторами в развитии рака молочной железы. В исследовании изучалась молекулярная структура генов BRCA1 и BRCA2, их функциональные домены, их участие в процессе репарации ДНК на основе гомологичной рекомбинации, а также потенциальное влияние патогенных вариантов на функцию белка. Для биоинформатической оценки предложен комплексный подход, основанный на аннотации вариантов, локализации мутаций в белковых доменах, консервативности, функциональном прогнозировании и клинической значимости. Показано, что использование баз данных, таких как ClinVar и ClinGen/ENIGMA, расширяет возможности клинической интерпретации вариантов. Для BRCA1 были выделены домены RING, спирально-свернутый и BRCT, для BRCA2 — повторы BRC, домен связывания ДНК и С-концевой домен связывания RAD51 в качестве функционально важных регионов. Результаты исследования показывают, что биоинформатический анализ вариантов BRCA1/2 важен для оценки риска наследственного рака молочной железы на молекулярном уровне, интерпретации

вариантов с неопределенной клинической значимостью и разработки подходов к персонализированной медицине.

Ключевые слова: BRCA1, BRCA2, рак молочной железы, мутация, биоинформатика, гомологичная рекомбинация, ClinVar, генетический вариант, репарация ДНК, функциональный анализ.

Abstract. This article analyzes the bioinformatic assessment of the mutational profiles and functional characteristics of the BRCA1 and BRCA2 genes, which are key genetic factors in the development of breast cancer. The study examined the molecular structure and functional domains of BRCA1 and BRCA2, their roles in homologous recombination-based DNA repair, and the potential impact of pathogenic variants on protein function. A comprehensive approach was proposed for bioinformatic assessment, integrating variant annotation, the localization of mutations within protein domains, conservation analysis, functional prediction, and the determination of clinical significance. The use of databases such as ClinVar and ClinGen/ENIGMA was shown to enhance the capabilities for the clinical interpretation of variants. Functionally critical regions were identified, specifically the RING, coiled-coil, and BRCT domains for BRCA1, and the BRC repeats, DNA-binding domain, and C-terminal RAD51-binding region for BRCA2. The study results demonstrate that the bioinformatic analysis of BRCA1/2 variants is essential for assessing hereditary breast cancer risk at the molecular level, interpreting variants of uncertain clinical significance, and advancing personalized medicine approaches.

Key words: BRCA1, BRCA2, breast cancer, mutation, bioinformatics, homologous recombination, ClinVar, genetic variant, DNA repair, functional analysis.

Kirish. Ko‘krak bezi saratoni ayollar orasida eng ko‘p uchraydigan xavfli o‘smalardan biri bo‘lib, uning rivojlanishida genetik, epigenetik, gormonal va atrof-muhit omillari o‘zaro ta’sir qiladi. Irsiy ko‘krak bezi saratoni holatlarining muhim qismi BRCA1 va BRCA2 genlaridagi patogen variantlar bilan bog‘liq. Zamonaviy ma’lumotlarga ko‘ra, BRCA1 va/yoki BRCA2 mutatsiyalari tanlanmagan ko‘krak bezi saratoni bemorlarining taxminan 5 foizida uchraydi [1]. BRCA1 geni 17-xromosomada, BRCA2 geni esa 13-xromosomada joylashgan bo‘lib, ikkala gen ham o‘smani bostiruvchi genlar sifatida qaraladi. Ularning asosiy biologik funksiyalaridan biri DNKning ikki zanjirli uzilishlarini yuqori aniqlikda homologik rekombinatsiya orqali ta’mirlash jarayonida ishtirok etishdan iborat [2]. BRCA1 oqsili BARD1, PALB2, BRIP1, CtIP, Abraxas va boshqa oqsillar bilan o‘zaro ta’sirlashib, DNK shikastlanishini aniqlash, hujayra sikli nazorati va homologik rekombinatsiya jarayonlarini boshqarishda ishtirok etadi. BRCA2 esa RAD51 oqsilini shikastlangan DNKdagi bir zanjirli DNKga joylashtirish orqali homologik rekombinatsiyaning markaziy bosqichlaridan birini amalga oshiradi [2, 3]. BRCA1 yoki BRCA2 funksiyasining buzilishi genomik beqarorlikni kuchaytirib, hujayralarda mutatsiyalar to‘planishiga sharoit yaratadi. Natijada o‘sma transformatsiyasi ehtimoli ortadi. Shu sababli ushbu genlardagi variantlarni aniqlash va ularning funksional ahamiyatini to‘g‘ri baholash ko‘krak bezi saratonining molekulyar diagnostikasi va xavfni baholashda muhim ahamiyatga ega. Bugungi kunda genetik sekvenslash texnologiyalarining rivojlanishi BRCA1/2 genlarida minglab germinal va somatik variantlarni aniqlash imkonini berdi. Biroq barcha aniqlangan variantlar patogen

hisoblanmaydi. Ayniqsa, missense variantlarning katta qismi klinik jihatdan noaniq bo‘lib, ularning funksional ta’sirini aniqlash murakkab masala hisoblanadi [4]. Shu sababli molekulyar genetika va bioinformatikaning integratsiyasi BRCA1 va BRCA2 variantlarini tizimli ravishda baholash uchun muhim imkoniyat yaratadi.

Tadqiqotning maqsadi BRCA1 va BRCA2 genlarida ko‘krak bezi saratoni bilan bog‘liq mutatsiyalarning molekulyar xususiyatlarini o‘rganish, ularning funksional domenlarga joylashuvini aniqlash va bioinformatik usullar yordamida variantlarning ehtimoliy funksional hamda klinik ahamiyatini baholashdan iborat.

Belgilangan maqsadga erishish uchun quyidagi vazifalar belgilandi: BRCA1 va BRCA2 genlarining molekulyar va funksional tuzilishini tahlil qilish. Ushbu genlarda uchraydigan asosiy variant turlarini tizimlashtirish. Mutatsiyalarning BRCA1/2 oqsillarining funksional domenlariga joylashuvini baholash. Variantlarning oqsil strukturasi va funksiyasiga ehtimoliy ta’sirini bioinformatik nuqtayi nazardan tahlil qilish. ClinVar va ClinGen/ENIGMA ma’lumotlaridan foydalanish imkoniyatlarini ko‘rsatish. BRCA1/2 variantlarini ACMG/AMP mezonlari asosida klinik talqin qilishning ahamiyatini aniqlash.

Adabiyotlar tahlili. BRCA1 va BRCA2 genlarining biologik funksiyalarini o‘rganishga bag‘ishlangan dastlabki tadqiqotlarda ularning ko‘krak va tuxumdon saratoni rivojlanishidagi o‘smani bostiruvchi genlar sifatidagi roli ko‘rsatib berilgan [6]. BRCA1 va BRCA2 funksional jihatdan turli tuzilishga ega bo‘lsa-da, ikkala gen ham genom barqarorligini saqlash va DNKning ikki zanjirli uzilishlarini homologik rekombinatsiya orqali ta’mirlash tizimida ishtirok etadi. BRCA1 oqsilining asosiy funksional qismlariga N-terminal RING domeni, markaziy coiled-coil sohasi va C-terminal BRCT takrorlari kiradi. RING domeni BARD1 bilan o‘zaro ta’sirlashadi va BRCA1-BARD1 kompleksining ubiquitin-ligaza faoliyatida ishtirok etadi. Coiled-coil domeni PALB2 bilan bog‘lanishda, BRCT domenlari esa fosforillangan oqsillarni tanish va DNK shikastlanishiga javob beruvchi komplekslarni shakllantirishda muhim hisoblanadi [3, 4]. BRCA2 oqsili esa sakkizta BRC takroriga ega bo‘lib, ular RAD51 bilan o‘zaro ta’sirlashadi. Shuningdek, BRCA2 tarkibida DNK-bog‘lovchi domen va C-terminal RAD51-bog‘lovchi soha mavjud. Mazkur domenlar BRCA2 ning homologik rekombinatsiyada RAD51 ni DNKga joylashtirish va barqarorlashtirish funksiyasini amalga oshirishiga imkon beradi [3, 4]. BRCA1/2 variantlarini funksional baholash muammosi ayniqsa missense variantlar uchun dolzarbdir. Chunki nukleotid almashinuvi oqsilning bir aminokislotasini o‘zgartirishi mumkin, biroq bunday o‘zgarishning funksional oqibati har doim ham bevosita aniqlanmaydi. Shu sababli konservativlik, strukturaviy o‘zgarish, oqsil-protein o‘zaro ta’siri va eksperimental functional assay natijalarini birlashtirish zarur [4]. NCI ma’lumotlariga ko‘ra, BRCA1 va BRCA2 patogen variantlarining katta qismi oqsilning qisqarishiga olib keladigan variantlar bo‘lib, natijada oqsil funksiyasi yo‘qoladi. Biroq ayrim missense variantlar ham oqsil funksiyasining yo‘qolishiga olib kelishi mumkin [7].

Tadqiqot natijalari va muhokamasi. Bioinformatik tahlil natijasida BRCA1 va BRCA2 genlarining mutatsion profilini baholashda variant turini uning funksional konteksti bilan birgalikda ko‘rib chiqish zarurligi aniqlandi.

BRCA1 genida turli xil variantlar uchraydi. Ular orasida:

- frameshift variantlar;
- nonsense variantlar;
- splice-site variantlar;
- missense variantlar;
- in-frame deletion/insertion;
- yirik genetik rearrangementlar

muhim o‘rin tutadi.

Frameshift va nonsense variantlar ko‘pincha oqsilning muddatidan oldin to‘xtashiga va funksional jihatdan to‘liq bo‘lmagan oqsil hosil bo‘lishiga olib kelishi mumkin. Shu sababli bunday variantlarning biologik ahamiyati ko‘pincha oqsil funksiyasining yo‘qolishi bilan bog‘liq holda baholanadi. BRCA1 oqsilining RING va BRCT domenlarida joylashgan variantlarga alohida e’tibor berish lozim. Chunki RING domenidagi o‘zgarishlar BARD1 bilan o‘zaro ta’sirga, BRCT domenidagi variantlar esa fosforillangan hamkor oqsillarni tanishga ta’sir qilishi mumkin [3, 4].

BRCA2 mutatsion profili. BRCA2 genining katta hajmi va murakkab oqsil tuzilishi uning variantlar spektrining keng bo‘lishiga olib keladi. BRCA2 oqsili 3418 aminokislotadan tashkil topgan bo‘lib, gen 27 ekzonni o‘z ichiga oladi [7]. BRCA2 variantlarini tahlil qilishda BRC takrorlari, DNK-bog‘lovchi domen va C-terminal RAD51-bog‘lovchi hudud alohida ahamiyatga ega. BRC takrorlaridagi o‘zgarishlar RAD51 bilan o‘zaro ta’sirni o‘zgartirishi mumkin. DNK-bog‘lovchi domenning buzilishi esa BRCA2 ning shikastlangan DNK bilan ishlash qobiliyatiga ta’sir qilishi ehtimoli mavjud.

1-jadval. BRCA1 va BRCA2 oqsillarining asosiy funksional domenlari

Gen	Funksional domen	Asosiy funksiyasi	Mutatsiyaning ehtimoliy oqibati
BRCA1	RING	BARD1 bilan bog‘lanish, ubiquitin-ligaza kompleksi	Kompleks faoliyatining buzilishi
BRCA1	Coiled-coil	PALB2 bilan o‘zaro ta’sir	HR jarayonining buzilishi
BRCA1	BRCT	Fosforillangan oqsillarni tanish	DNK shikastlanishiga javob buzilishi
BRCA2	BRC repeats	RAD51 bilan bog‘lanish	RAD51 filamentining shakllanishi buzilishi
BRCA2	DBD	DNK bilan bog‘lanish	HR samaradorligining pasayishi
BRCA2	C-terminal RAD51-binding	RAD51 filamentini barqarorlashtirish	Homologik rekombinatsiya buzilishi

BRCA1 va BRCA2 domenlarining bunday funksional taqsimoti ularning umumiy homologik rekombinatsiya yo‘lidagi turli bosqichlarda ishtirok etishini ko‘rsatadi. BRCA1 asosan DNK shikastlanishiga javob va rekombinatsiyaning dastlabki bosqichlari bilan bog‘liq bo‘lsa, BRCA2 RAD51 ni DNKga joylashtirishda muhim mediator vazifasini bajaradi [2, 3].

Variantlarning bioinformatik funksional baholanishi. Variantni faqat “mutatsiya mavjud” degan mezon asosida patogen deb belgilash ilmiy jihatdan yetarli emas. Variantning klinik ahamiyatini baholash uchun bir nechta mustaqil dalillarni birlashtirish kerak. Birinchi navbatda, variantning populyatsion chastotasi aniqlanadi. Agar variant sog‘lom populyatsiyada juda yuqori chastotada uchrasa, uning yuqori penetrantli irsiy saraton varianti bo‘lish ehtimoli kamayadi. Ikkinchi bosqichda variantning oqsil domenidagi joylashuvi

baholanadi. Masalan, BRCA1 ning RING yoki BRCT domenidagi missense variant funksional jihatdan muhim bo‘lishi mumkin, biroq uning patogenligini faqat domen joylashuviga qarab belgilash mumkin emas. Uchinchi bosqichda evolyutsion konservativlik baholanadi. Bir nechta turdagi organizmlarda saqlanib qolgan aminokislota pozitsiyasidagi o‘zgarish funksional ahamiyatga ega bo‘lish ehtimolini oshirishi mumkin. To‘rtinchi bosqichda oqsil strukturasiga ehtimoliy ta’sir tahlil qilinadi. Aminokislota almashinuvi oqsilning barqarorligi, zaryadi, gidrofobligi yoki oqsil-protein bog‘lanish yuzasini o‘zgartirishi mumkin. Beshinchi bosqichda mavjud funksional assay ma’lumotlari hisobga olinadi. BRCA1/2 variantlarini funksional assay yordamida tasniflashga bag‘ishlangan tadqiqotlarda aynan funksional domenlar va DNK ta’mirlash faoliyatining o‘zgarishi muhim dalil sifatida ko‘riladi [4].

ClinVar va ClinGen/ENIGMA ma’lumotlarining ahamiyati. BRCA1/2 variantlarini bioinformatik baholashda klinik ma’lumotlar bazalari alohida ahamiyatga ega. ClinVar turli laboratoriyalar va ekspert guruhlari tomonidan berilgan variant klassifikatsiyalarini birlashtiradi. Biroq turli laboratoriyalar tomonidan bir xil variantga berilgan baholar o‘rtasida tafovutlar bo‘lishi mumkin. Shu sababli ekspert panel tomonidan baholangan variantlarga alohida e’tibor berish zarur. ClinGen/ENIGMA BRCA1/2 Variant Curation Expert Panel tomonidan 2024-yilda BRCA1 va BRCA2 variantlarini ACMG/AMP mezonlari asosida gen-spetsifik tasniflash bo‘yicha tavsiyalar yangilangan. Mazkur yondashuv variantlarni “patogen”, “ehtimoliy patogen”, “noaniq ahamiyatli”, “ehtimoliy benign” va “benign” kabi kategoriyalarga ajratishda dalillarning turli turlarini tizimli ravishda birlashtirishga qaratilgan [5].

2-jadval. BRCA1/2 variantlarini bioinformatik baholash algoritmi

Bosqich	Tahlil parametri	Asosiy maqsad
1	Variantni identifikatsiya qilish	Nukleotid o‘zgarishini aniqlash
2	Variant annotatsiyasi	Gen va oqsil darajasidagi o‘zgarishni aniqlash
3	Domen lokalizatsiyasi	Funksional hududni aniqlash
4	Konservativlik	Evolyutsion saqlanganlikni baholash
5	Strukturaviy tahlil	Oqsil barqarorligiga ta’sirni baholash
6	Functional assay	Biologik funksiyani tekshirish
7	ClinVar/ENIGMA	Klinik dalillarni baholash
8	ACMG/AMP	Yakuniy variant klassifikatsiyasi

Mazkur algoritm bioinformatik baholashni birgina prediktor natijasiga bog‘lab qo‘ymasdan, bir nechta mustaqil dalillarni integratsiya qilish imkonini beradi.

BRCA1/2 mutatsiyalarining funksional oqibatlari. BRCA1 yoki BRCA2 funksiyasining yo‘qolishi homologik rekombinatsiyaning buzilishiga olib keladi. Natijada DNKdagi ikki zanjirli uzilishlar to‘g‘ri ta’mirlanmay, genomik beqarorlik kuchayishi mumkin [2].

BRCA1 va BRCA2 o‘rtasidagi funksional farqni quyidagicha umumlashtirish mumkin:

BRCA1 → DNK shikastlanishini aniqlash va qayta ishlash → PALB2 bilan bog‘lanish → HR yo‘lining boshlang‘ich bosqichlari.

BRCA2 → RAD51 ni DNKga joylashtirish → RAD51 filamentini barqarorlashtirish → homologik rekombinatsiyaning davom etishi.

Shu sababli har ikki genning funksiyasini yo‘qotuvchi variantlar bir xil yakuniy biologik yo‘lga — homologik rekombinatsiya yetishmovchiligiga olib kelishi mumkin, biroq molekulyar mexanizmlari bir-biridan farq qiladi.

Klinik ahamiyati. BRCA1/2 patogen variantlarini aniqlash nafaqat irsiy xavfni baholash, balki klinik boshqaruv uchun ham muhim. 2024-yilgi sharhlarda BRCA-mutatsiyali ko‘krak bezi saratonida genetik testning diagnostik va davolash strategiyalarini tanlashdagi ahamiyati alohida ko‘rsatilgan [1]. Bundan tashqari, BRCA1/2 bilan bog‘liq homologik rekombinatsiya yetishmovchiligi ayrim maqsadli davolash yondashuvlarining biologik asosini tashkil etadi. Shuning uchun variantning molekulyar xususiyatlarini to‘g‘ri aniqlash klinik qarorlar uchun muhim ma’lumot beradi. Shu bilan birga, VUS — noaniq klinik ahamiyatga ega variantni avtomatik ravishda patogen variant sifatida talqin qilish mumkin emas. Bunday variantlar bo‘yicha klinik xulosa chiqarishda funksional, populyatsion, oilaviy va klinik dalillar birgalikda baholanishi kerak.

O‘tkazilgan bioinformatik tahlil BRCA1 va BRCA2 genlaridagi mutatsiyalarning biologik ahamiyati ularning faqat gen ichidagi joylashuvi bilan emas, balki mutatsiyaning oqsil funksiyasiga ta’siri bilan belgilanadigan murakkab jarayon ekanligini ko‘rsatadi. BRCA1 ning RING, coiled-coil va BRCT domenlari hamda BRCA2 ning BRC, DBD va C-terminal RAD51-bog‘lovchi hududlari homologik rekombinatsiya tizimida muhim funksional markazlar hisoblanadi [3, 4]. Shu sababli bioinformatik tahlilda variantning funksional domen ichida joylashganligi muhim ko‘rsatkich bo‘lsa-da, yakuniy klinik tasnif uchun yetarli mezon hisoblanmaydi. Variantning konservativligi, populyatsion chastotasi, strukturaviy ta’siri, functional assay natijalari va klinik ma’lumotlar birgalikda baholanishi kerak. BRCA1/2 variantlarini tasniflashdagi asosiy muammolardan biri missense variantlarning ko‘pligidir. Ilgari o‘tkazilgan tahlillarda BRCA1 va BRCA2 ClinVar yozuvlarida juda ko‘p miqdorda klinik jihatdan noaniq missense variantlar mavjudligi ko‘rsatilgan [4]. Shu nuqtayi nazardan, bioinformatik prediktorlarni eksperimental functional assay va ekspert-curation ma’lumotlari bilan birlashtirish BRCA1/2 variantlarining klinik ahamiyatini aniqroq aniqlashga xizmat qiladi.

Xulosa. BRCA1 va BRCA2 genlari ko‘krak bezi saratonining irsiy shakllari bilan bog‘liq eng muhim genetik determinantlardan bo‘lib, ularning asosiy biologik funksiyasi genom barqarorligini saqlash va DNKning ikki zanjirli uzilishlarini homologik rekombinatsiya orqali ta’mirlash bilan bog‘liq. Bioinformatik tahlil shuni ko‘rsatadiki, BRCA1 va BRCA2 variantlarini baholashda faqat mutatsiyaning mavjudligini aniqlash yetarli emas. Variantning molekulyar turi, oqsilning funksional domenidagi joylashuvi, evolyutsion konservativligi, strukturaviy ta’siri, oqsil-protein o‘zaro ta’siriga ehtimoliy ta’siri, functional assay natijalari va klinik ma’lumotlar kompleks tarzda baholanishi lozim. BRCA1 uchun RING, coiled-coil va BRCT domenlari, BRCA2 uchun BRC takrorlari, DNK-bog‘lovchi domen va C-terminal RAD51-bog‘lovchi soha funksional jihatdan muhim hududlar sifatida ajratildi. Ushbu hududlardagi variantlar oqsilning DNK ta’mirlash jarayonidagi faoliyatiga ta’sir ko‘rsatishi mumkin. Shuningdek, ClinVar hamda ClinGen/ENIGMA ma’lumotlaridan foydalanish BRCA1/2 variantlarining klinik talqinini standartlashtirish uchun muhimdir. Ayniqsa, VUS variantlarini talqin qilishda bioinformatik bashoratni mustaqil yakuniy tashxis sifatida emas, balki klinik, populyatsion va funksional dalillarni to‘ldiruvchi vosita sifatida

qo‘llash zarur. Umuman olganda, BRCA1/BRCA2 genlarini bioinformatik baholash ko‘krak bezi saratonining molekulyar patogenezini tushunish, genetik variantlarning funksional oqibatlarini aniqlash va individual tibbiyot yondashuvlarini takomillashtirish uchun muhim ilmiy yo‘nalish hisoblanadi.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Arun B., Couch F.J., Abraham J., Tung N. et al. BRCA-mutated breast cancer: the unmet need, challenges and therapeutic benefits of genetic testing // British Journal of Cancer. – 2024. – Vol. 131. – P. 1400–1414.
2. Roy R., Chun J., Powell S.N. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection // Nature Reviews Cancer. – 2012. – Vol. 12. – P. 68–78.
3. Zhao W., Steinfeld J.B., Liang F. et al. The BRCA tumor suppressor network in chromosome damage repair by homologous recombination // Annual Review of Biochemistry. – 2019. – Vol. 88. – P. 235–268.
4. National Cancer Institute. BRCA1 and BRCA2 (PDQ®): Cancer Genetics Overview. – Bethesda: NCI.
5. NCBI Gene. BRCA1 DNA repair associated [Homo sapiens]. National Center for Biotechnology Information.
6. Venkitaraman A.R. Homologous recombination and human health: the roles of BRCA1, BRCA2, and associated proteins // Annual Review of Genomics and Human Genetics. – 2015. – Vol. 16. – P. 223–249.
7. NCBI ClinVar. BRCA1/BRCA2 genetic variant clinical significance records. National Center for Biotechnology Information.