

УДК 577.218:616.831-056.7

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭМБРИОЛОГИЯ: НА ПУТИ КАТАЛОГИЗАЦИИ ГЕНОВ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В.П. Пишак, М.А.Ризничук

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Molecular embryology: Towards the genes cataloguing of congenital malformations of the brain

Pishak V.P., Riznichuk M.A.

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

In the article systematised the genes implicated to a congenital malformations of the brain. The shown are genomic coordinates and the type of inheritance.

Key words: genes, congenital malformations of the brain.

Молекулярная эмбриология: на пути каталогизации генов врожденных пороков развития головного мозга

Пишак В.П., Ризничук М.А.

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

В статье систематизированы гены, причастные к врожденным порокам развития головного мозга. Указаны геномные координаты, тип наследования.

Ключевые слова: гены, врожденные пороки развития головного мозга.

Адрес для корреспонденции:

Пишак Василий Павлович – д.м.н., проф. зав. кафедрой медицинской биологии, генетики и фармацевтической ботаники Буковинского государственного медицинского университета; 58000, г. Черновцы, Театральна пл., 2; т.м. (095)8847658; E-mail: biology@bsmu.edu.ua

Ризничук Марьяна Александровна – к.м.н., ассистент кафедры педиатрии и медицинской генетики Буковинского государственного медицинского университета; 58000, г. Черновцы, Театральна пл., 2; т.м. (050)1920953; E-mail: rysnichuk@mail.ru

Начался отсчет второго десятилетия XXI века. Исполнилось 10 лет с момента объявления о завершении секвенирования генома человека – публикация почти полной последовательности более 3 млрд нуклеотидов ДНК в 46 хромосомах человека и началась постгеномная эра. Поразительные успехи в области секвенирования геномов, транскриптомов, эпигеномов и отчасти протеомов и слабое понимание участия генных ансамблей в функционировании и характеристике биологических систем и их нарушений при различных патологиях. Особенно это касается дисэмбриогенеза.

Несомненные успехи структурогенеза привнесенные из XX ст. вселяли надежду на его наполняемость огромными достижениями, приуроченности последних к пониманию функций гисто- и органогенеза. К сожалению, разрыв между успехами структурной информации и функциональными результатами не только не сблизился, а, наоборот, увеличился. Медицинские технологии, внедренные в молекулярную эмбриологию, обогатили наше понимание контролируемости как эмбриональных, так и дифференцированных клеток ключевыми факторами транскрипции. Однако структурная информация слишком скудна, чтобы прийти к фундаментальным выводам.

И действительно, достижения в биохимических исследованиях способствовали раскрытию многочисленных врожденных дефектов биологических метаболизм, уточнению места и роли дефицитов ферментов. Казались четкими и близкими шаги к генетическому диагнозу, раскрытию вклада отдельных генов или системы генов и их продуктов в формировании болезни. Вместе с тем наличие генетических вариаций, полиморфизм генов усложняют это понимание. Становится очевидным, что признаки формирующиеся как в пренатальном, так и постнатальном периодах онтогенеза являются результатом действия многих структурных, а отчасти регуляторных генов (эффект полимерии). На эту сложную систему взаимодействия накладывается влияние окружающей среды.

Факторами, способствующими врожденным порокам развития (ВПР) считается генетический дефект, унаследованный от одного из родителей, а также воздействие неблагоприятных условий внешней среды, способствующих появлению мутаций в гене.

Применение методов молекулярной диагностики существенно расширило понимание роли хромосом в формировании ВПР.

Исследована структурно-функциональная организация хромосом в раннем онтогенезе человека: особенности репликации и конденсации гетерохроматиновых районов аутосом и X-хромосомы, функциональный полиморфизм ядрышкообразующих районов хромосом, различий гомологичных хромосом по уровню транскрипционной активности. Подтверждено наличие чет-

кой корреляции особенностей патоморфологического строения с наличием тех или иных хромосомных аберраций зародышей человека.

Впервые В.С. Барановым и соавт. [1] показаны различия в распределении DN-сайтов на гомологичных хромосомах в клетках цитотрофобласта у эмбрионов человека на стадии 11-12 недель развития в участках 1p13, 1p22, 2p11-p12, 2q11-q13, 3q25-q29, 16p11, 16q24, 20p11, Xq24-27, как результат разной функциональной активности целых хромосомных сегментов.

Врожденные пороки развития нервной системы (Q00-Q07) согласно Международной статистической классификации болезней [2] занимают особое положение, учитывая их медицинскую и социальную значимость – детская заболеваемость, инвалидизация и смерть.

В Украине частота ВПР ЦНС составляет 4,02 на 1000 новорожденных или в среднем 124 ребенка в год. В структуре наиболее распространенных дефектов развития ЦНС у новорожденных превалирует гидроцефалия (0,95%) и дефект нервной трубки (1,76%).

В мире ежегодно рождается около 50 тыс. детей с такими аномалиями. Частота ВПР ЦНС, за данными EUROCAT, составляет в среднем 1,89% у новорожденных. Так же, как и в Украине превалируют дефекты нервной трубки (1,77%) и гидроцефалия (0,44%) [3].

В данном сообщении основное внимание уделено генетической компоненте ВПР головного мозга как довольно распространенной патологии, имеющей медицинское значение, приводящей к инвалидизации детей и перинатальной смертности. Такие структурные аномалии возникают на этапе органогенеза в первые 8-10 недель гестации, зачастую до того, как женщина узнает о беременности.

Агенезия мозолистого тела (АМТ) – структурная аномалия мозга, сопровождающаяся полным или частичным отсутствием волокон мозолистого тела между полушариями головного мозга.

В МКБ-10 выделяют: Q04.0 врожденная аномалия мозолистого тела. Мозолистое тело – большая спайка, соединяющая гемисферы большого мозга (главная комиссура мозга), состоящая из более 300 млн. аксонов. Оно формируется в период позднего нейроонтогенеза на 8-9 нед. внутриутробного развития [4]. В 18-20 недель формирование мозолистого тела завершается и в дальнейшем происходит его дифференциация [5]. АМТ является одним из наиболее частых врожденных пороков развития. Распространенность аномалии в общей популяции составляет от 0,05% до 7% у новорожденных и достигает 2,3% в группе больных с нарушением психического развития [6].

Данные о частоте АМТ довольно противоречивы и колеблются от 0,1% до 5,3% случаев. АМТ редко выявляется как одиночная аномалия, более характерны сочетанные поражения головного мозга. Так, А.А.

Халиков [7] указывает, что у 23 из 35 обследованных плодов (65%) выявлялись различные сопутствующие нозологические формы: мальформации кортикального развития (22,8%), множественные аномалии развития (20%), межполушарные кисты (14,3%), голопроэнцефалия (14,3%). Несколько реже встречались и другие аномалии (кисты и гипоплазия мозжечка, синдром Арнольда-Киари и др.). В случае сочетанных аномалий развития прогноз существенно ухудшается [8, 9].

Идентифицирована группа генов причастных к дефектам развития мозолистого тела, локализованных как в аутосомах, так и в X-хромосоме.

Dobyns [5] еще в 1996 году акцентировал внимание на том, что АМТ встречается более чем при 20 синдромах с дефектами в аутосомах. К ним относятся Миллер-Дикера синдром (MDLS; 247200), Рубинштейна-Тауби синдром (PCT; 180849), асrocallosal синдром (ACLD; 200990) и Joubert синдром (JBTS; 213300). Добинсом также было показано связь дефектов в X-хромосоме с наличием АМТ. Schell-Арасик и др. [10] отметили, что агенезия и дисгенезия мозолистого тела присутствуют в не менее 7 аутосомно-доминантных, 23 аутосомно-рецессивных, и 12 X-сцепленных сложных генетических синдромах.

На хромосоме 1p13.1 к развитию указанной аномалии причастен ген – GPSM2 (МИМ 609245). Геномные координаты: 1:109,417,971-109473043. Фенотипические проявления: АМТ сочетанная с нейросенсорной глухотой и гидроцефалией – синдром Чандлей-Макклоуча (ОМИМ 604213) [11].

Дефект гена LRP2 (МИМ 600073), который локализуется в локусе 2q31.1 вызывает следующие фенотипические проявления: АМТ, диафрагмальную и пупочную грыжу, гипертелоризм, миопию, нейросенсорную глухоту, и протеинурию – Доннаи-Кургана синдром (ОМИМ 222448). Геномные координаты гена LRP2: 2:169,983,618-1702-19122. В локусе 2q31.3 идентифицирован ген RAB3GAP1 (МИМ 602536) геномные координаты: 2:135,809,834-135928279. Дефект этого гена вызывает синдром Варбург Micro 1, характеризующийся микроцефалией, микрофтальмией, микрокорнея, врожденной катарактой, атрофией зрительного нерва, корковой дисплазией, в частности, тяжелой умственной отсталостью, спастической диплегией и гипогонадизмом (ОМИМ 600118).

Одним из проявлений делеции 6q24-q25 (ОМИМ 612863) является агенезия мозолистого тела.

В локусе q22.2 хромосомы 10 идентифицирован ген MRPS16 (МИМ 609204), геномные координаты: 10:75,008,600 – 75012450. Мутации в этом гене приводят к АМТ и лактатацидозу, который быстро прогрессирует после рождения (ОМИМ 610498). В локусе 10q25.3 идентифицирован ген Vax1 (МИМ 604294) геномные координаты: 10:118,888,031 – 118897811. Дефект этого гена приводит к развитию микрофтальмии, синдром 11, АМТ с расщелиной губы и неба (ОМИМ 614402).

На хромосоме 12p13.31 расположен ген C12orf57 (МИМ 615140). Геномные координаты: 12:7,052,145-7055164. Фенотипические проявления: кроме агенезии ген C12orf57 обуславливает явления умственной отсталости с черепно-лицевым дисморфизмом, колобомой глаза Temtamy синдром (ОМИМ 218340).

На хромосоме 15 в локусе q14 расположен ген SLC12A6 (МИМ 606878). Геномные координаты: 15:34,522,196-34630264. Фенотипические проявления: кроме агенезии мозолистого тела (МИМ 217990) ген SLC12A6 обуславливает явления периферической нейропатии – синдром Андермана (ОМИМ 218000). Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. В локусе 15q26.1 дефект гена KIF7 (МИМ 611254) – геномные координаты: 15:90,171,200-90198724 – вызывает фенотипические проявления акрокалозального синдрома (ОМИМ 200990): умственная отсталость с АМТ и / или аномалией Денди-Уокера, а также постаксиальной полидактилией рук и преаксиальной полидактилией ног. Дефект гена KIF7 вызывает также синдром Жубера 12 и гидролетальный синдром 2.

На хромосоме 18q12.3-q21.1 расположен ген EPG5 (МИМ 615068). Геномные координаты: 18:43,427,573 – 43547304. Фенотипические проявления: кроме агенезии мозолистого тела (МИМ 217990) ген EPG5 обуславливает явления иммунодефицита с расщелиной губы/неба, катаракту, гипопигментацию – Vici синдром (ОМИМ 242840). Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

На X-хромосоме размещено несколько генов, поломка которых ведет к развитию АМТ. В локусе q13.1 располагаются гены MED12 и IGBP1. Мутация гена MED12 (МИМ 300188), геномные координаты: X: 70338405 – 70362303 кроме АМТ вызывает умственную отсталость, атрезию ануса и врожденную гипотонию – Opitz-Kaveggia синдром (ОМИМ 305450). Мутация гена IGBP1 (МИМ 300139), геномные координаты: X: 69353317-69386173. Нарушение функционирования этого гена обуславливает следующие явления: недоразвитие мозолистого тела, глазные колобомы, микрогнатию, задержка психического развития (ОМИМ 300472). В локусе Xp21.3 дефект гена ARX (МИМ 300382) вызывает аномалии гениталий, умственную отсталость и АМТ – PROUD синдром (ОМИМ 300004). Геномные координаты: X: 25021810 – 25034064. Ген AIC (МИМ 304050), геномные координаты: X: 0-24900000 размещается в локусе Xp22. Дефект этого гена приводит к агенезии мозолистого тела, хореоретинопатии и инфантильным судорогам – Айкарди синдром (ОМИМ 304050). В локусе Xq23 идентифицирован ген DCX (МИМ 300121) мутации в котором приводят к АМТ и лисэнцефалии (ОМИМ 300067). Геномные координаты: X: 110537006-110655459. На этой же хромосоме в локусе Xq28 (геномные координаты: X: 153126968-153151627) идентифицирован ген: LICAM обуславливающий образование L1 молекулы клеточной адгезии (МИМ 308840) и причастен к частичной агенезии мозолистого тела –

(ОМИМ 304100). Дефект этого же гена обуславливает клинические проявления синдрома МАСА и синдром CRASH (ОМИМ 303350) и сочетание гидроцефалии с разными пороками развития.

Несомненно, многие фенотипические проявления являются результатом генетических аномалий или вариантов взаимодействия генов и их продуктов между собой.

Голопрозэнцефалия

Голопрозэнцефалия (ГПЭ) – группа сложных аномалий, обусловленных неполным разделением переднего мозга на конечный и промежуточный мозг. Согласно МКБ-10, голопрозэнцефалия имеет код Q04.2.

В период с 4 по 8 нед. зародышевого периода человека передний мозг разделяется на telencephalon и diencephalon. В результате нарушения дифференцирования прехордальной мезенхимы, которая располагается между ротовой полостью и конечным мозгом, возникают различные варианты слияния мозговых структур, не формируются полушария, базальная часть конечного и промежуточного мозга (палеопаллиум, зрительный перекрест и нейрогипофиз) отсутствует. Нервный гребень не образует нормальной структуры лица и мозга, нарушается процесс формирования гемисфер. Дисэмбриогенез глазных зачатков приводит к циклопии или синофальму.

За фенотипом в результате сагитального неразделения коры, таламуса и гипоталамуса различают три формы ГПЭ: лобарную, семилобарную и алобарную. Разделение переднего мозга на конечный и промежуточный мозг – это сложный процесс, который очень консервативный у позвоночных.

Кроме хромосомных нарушений, приводящих к ГПЭ (например, трисомия 13 хромосомы), существенная роль принадлежит генетическим факторам.

Делеция генов из участка хромосомы 1q41-q42 приводит к развитию голопрозэнцефалии 10 (ОМИМ 612530).

На коротком плече хромосомы 2 в локусе p21 (2p21) геномные координаты: 2:45,169,036-45173215 локализован ген Six3 (МИМ 603714), экспрессия которого приводит к шизэнцефалии (ОМИМ 269160), при которой не только нарушаются процессы формирования полушарий, но, кроме того, глазные зачатки не расходятся и образуется синофтальм, также обуславливает развитие голопрозэнцефалии 2 (ОМИМ 157170). В другом локусе, но на длинном плече, этой хромосомы (2q 14.2) расположен ген GL12 (МИМ 165230) с геномными координатами: 2:121,493,440-121750228. Дефект этого гена является причиной голопрозэнцефалии 9 (ОМИМ 610829), которая сочетается с микрофтальмией и аномалиями органов первой жаберной дуги.

На длинном плече хромосомы 2 в локусе 2q 37.1-q 37.3 локализован ген HPE6 (МИМ 605934) геномные

координаты: 2:231,000,000-243199373, экспрессия которого способствует развитию голопрозэнцефалии-6 (ОМИМ 605934).

На длинном плече хромосомы 7 в локусе 7q36.3 идентифицировано ген Tсс (геномные координаты: 7:155,595,55-155604966)(МИМ600725)экспрессирующий ГПЭ 3 (ОМИМ 142945). Так, мутация в гене Tсс индуцирует развитие и шизэнцефалии с нарушением формирования глазных зачатков (ОМИМ 269160), развитию микрофтальмии с колобомой 5 (ОМИМ 611638) и синдрома единственного среднего верхнечелюстного резца (ОМИМ 147250).

На хромосоме 9 (локус 9q 22.32) идентифицировано ген PTCH1 (МИМ 601309), мутация в котором индуцирует голопрозэнцефалию-7 (ОМИМ 610828). Геномные координаты: 9:98,205,263-98279246.

На длинном плече хромосомы 11 (11q24.2) с геномными координатами 11:125,826,712-125933186 выявлено ген CDON, экспрессия которого обуславливает развитие ГПЭ-11 (ОМИМ 614226) с явлениями дефицита гормона роста, гипертелоризмом.

На хромосоме 13 в локусе 13q32.3, геномные координаты: 13:100,634,025-100639018, обнаружено ген ZIC2 (МИМ 603073), мутация которого ведет к развитию алобарной и семилобарной голопрозэнцефалии-5 (ОМИМ 609637) с отсутствием пальцев рук.

Ген HPE8 (геномные координаты: 14:33,300,000-37800000) идентифицирован на хромосоме 14 в локусе 14q13 (МИМ 609408). Его экспрессия приводит к нарушению формирования мозга и развитию голопрозэнцефалии-8 (ОМИМ 609408).

На коротком плече хромосомы 18 в районе 18q11.31, геномные координаты 18:3,411,924-3458408 выявлено ген TGIF (МИМ 602630), поломка в котором приводит к фенотипическому эффекту голопрозэнцефалии-4 (ОМИМ 142946) с наличием семилобарной голопрозэнцефалии, птоза, гипотелоризма глаз, расщелины губы и неба.

На хромосоме 21 в локусе 21q22.3 идентифицировано ген HPE1 (МИМ 236100) геномные координаты: 21:42,600,000-48129895, экспрессирующий наиболее тяжелую форму поражения мозга – голопрозэнцефалию-1, алобарную. При этом деление коры на два полушария полностью отсутствует.

Таким образом, развитие весьма тяжелой патологии мозга – голопрозэнцефалии вызвано экспрессией целого ряда генов, по крайней мере, таковых идентифицировано 10.

Микроцефалия (МЦ)

Согласно МКБ-10 классифицируют: Q 02 микроцефалия.

Это значительное уменьшение размеров черепа и мозга. Окружность головы по сравнению с нормой уменьшена на 3 стандартных отклонения и более. При

этом возникают структурные нарушения цитоархитектоники коры, расположения и формы мозговых извилин, задержка психического развития.

Частота всех форм МЦ составляет 0,73 случая на 1000 новорожденных, частота изолированных МЦ на первом году жизни – 1 случай на 1360 младенцев [12]. МЦ описана при более чем 125 хромосомных и 400 моногенных заболеваниях, врожденных нарушениях метаболизма, при которых участие генной компоненты имеет едва ли не решающее значение.

На хромосоме 1 (локус 1p 1p33) расположен ген STIL (МИМ 181590) геномные координаты: 1:47,715,810-47779818 детерминирующий развитие микроцефалии-7 с аутосомно-рецессивным типом наследования (ОМИМ 612703).

На длинном плече хромосомы 1 в локусе 1q31.3 (геномные координаты: 1:197,053,256-197115823) находится ген ASPM (МИМ 605481), который экспрессирует микроцефалию-5, с аутосомно-рецессивным типом наследования (ОМИМ 608716).

На обеих плечах хромосомы 2 идентифицировано два гена. На коротком плече, в локусе 2p13.1 (геномные координаты: 2:74,056,042-74100782) находится ген STAMBR (МИМ 606247) мутации которого детерминируют развитие микроцефалии-капиллярной ангиодисплазии синдром (ОМИМ 614261). В длинном плече в участке 2q35 выявлено ген NHEJ1 (МИМ 611290) геномные координаты: 2:219,940,045-220025586. Дефект которого вызывает ряд фенотипических проявлений: микроцефалию, тяжелый комбинированный иммунодефицит, задержку роста и повышение чувствительности к ионизирующему излучению (МИМ 611291).

На хромосоме 4 в локусе 4q12 (геномные координаты: 4:56,814,973-56899528) обнаружен ген CEP135 причастный к экспрессии микроцефалии-8 (ОМИМ 614674). Предполагают, что он имеет отношение к нарушению центросомного белка 135-KD (МИМ 611423).

На хромосоме 8 в коротком плече 8p23.1 (геномные координаты: 8:6,264,112-6501139) локализован ген MСPH1 (МИМ 607117) дефект которого детерминирует образование микроцефалии-1, аутосомно-рецессивного типа наследования (ОМИМ 251200).

На хромосоме 9 (локус 9q33.2 геномные координаты: 9:123,151,146-123342447 идентифицирован ген CDK5RAP2 (МИМ 608201), его экспрессия обуславливает развитие микроцефалии-3 с аутосомно-рецессивным типом наследования (ОМИМ 604804).

На хромосоме 10 в локусе 10q23.33 (геномные координаты: 10:94,352,824-94415151) располагается ген KIF11 (МИМ 148760). Мутация этого гена детерминирует микроцефалию с или без хориоретинопатии, лимфедему, умственную отсталость (ОМИМ 152950).

В длинном плече хромосомы 11 в локусе 11q21 (геномные координаты: 11:93,517,404-93546495) находится ген MED17 имеющий отношение к синтезу посред-

ника комплекса субъединицы 17 (МИМ 603810). Мутация указанного гена способствуют формированию прогрессирующей послеродовой микроцефалии, судорожными припадками и атрофией мозга (ОМИМ 613668).

На хромосоме 12 в коротком плече 12p13.31 (геномные координаты: 12:9,067,291-9094062) идентифицирован ген PNC1 (МИМ 602978) экспрессия которого детерминирует микроцефалию-11 аутосомно-рецессивного типа наследования (ОМИМ 615414).

На хромосоме 13 в локусе 13q12.12 (геномные координаты: 13:25,456,411-25497026) расположен ген: CENPJ, который контролирует синтез центромерного белка J (МИМ 609279). Мутация в этом гене обуславливает формирование микроцефалии-6 с аутосомно-рецессивным типом наследования (ОМИМ 608393).

На хромосоме 15 в одном из локусов – 15q15.1 (геномные координаты: 15:40,886,446-40954880) выявлено ген CASC58, являющийся кандидатом предрасположенности к раку 5 (МИМ 609173) и, кроме того, мутация в нем способствует формированию микроцефалии-4 с аутосомно-рецессивным типом наследования (ОМИМ 604321). В другом локусе этой хромосомы (15q21.1) находится ген CEP152 (геномные координаты: 15:49,030,134-49104091). Этот ген детерминирует синтез центросомного белка, 152KD (МИМ 613529), а его экспрессия вызывает микроцефалию 9 с аутосомно-рецессивным типом наследования (ОМИМ 614852) и Seckel синдром 5 (ОМИМ 613823).

На коротком плече хромосомы 16 в районе 16p13.3 идентифицирован ген THOC6 (геномные координаты: 16:3,074,031-3077755) (МИМ 615403). Он экспрессирует микроцефалию, которая сочетается с пороками развития мочеполовой системы и сердца. Кроме того, наблюдается умственная отсталость (ОМИМ 613680). В другом локусе 16p13.11 находится ген NDE1 (МИМ 609449) экспрессирующий лисэнцефалию 4 с микроцефалией (ОМИМ 614019).

В хромосоме 17 на коротком плече 17q25.1 идентифицировано ген: SLC25A19 геномные координаты: 17:73,269,060-73285529 (МИМ 606521), мутация которого провоцирует развитие синдрома дисфункции метаболизма тиамина 4 (прогрессивный тип полинейропатии) (ОМИМ 613710) и микроцефалии, тип амишей (ОМИМ 607196).

В длинном плече хромосомы 18 в районе 18q21.1 идентифицирован ген IER3IP1 (геномные координаты: 18:44,681,389-44702744) (МИМ 609382). Фенотипическое проявление характеризуется: микроцефалией, эпилепсией, явлениями диабета (ОМИМ 614231).

На хромосоме 19, в локусе длинного плеча 19q13.12 (геномные координаты: 19:36,545,782-36596011) расположен ген WDR62 экспрессирующий микроцефалию-2 с аутосомно-рецессивным типом наследования, которая нередко сопровождается множественными пороками развития (ОМИМ 604317).

В хромосоме 20 на длинном плече локализовано два гена. В локусе 20q13.12 (геномные координаты: 20:44,577,291-44601559) расположен ген ZNF335 который индуцирует микроцефалию-10 с аутосомно-рецессивным типом наследования (ОМИМ 615095). В другом локусе этой хромосомы (20q13.13) обнаружен ген ARFGF2 (МИМ 605371) геномные координаты: 20:47,538,249-47653229 и отвечающий за формирование микроцефалии с перивентрикулярной гетеротопией (ОМИМ 608097).

На хромосоме 22 в длинном плече на участке 22q13.33 содержится ген TUBGCP6 (геномные координаты: 22:50,656,117-50683452), продукт которого – ассоциированный комплекс тубулин-гамма белок 6 (МИМ 610053) приводит к микроцефалии и хориоретинопатии с или без нарушения интеллектуального развития (ОМИМ 251270).

В различных участках как короткого, так и длинного плеча X- хромосомы содержатся гены, которые ассоциированы с микроцефалией. Так, в локусе Xp22.13-r21.1 расположен ген МЕНМО (геномные координаты: X: 17100000-37600000) нарушение работы которого приводит к развитию синдрома МЕНМО (ОМИМ 300148), проявления: умственная отсталость, эпилептические припадки, гипогонадизм и гипогенитализм, ожирение и микроцефалия. С локусом Xp11.4 связан ген: CASK (геномные координаты: X:41374186-41782414), которые контролируют кальций/кальмодулинзависимую серин протеинкиназу (МИМ 300172). Фенотипические проявления: FG синдром 4 (ОМИМ 300422), микроцефалия с умственной отсталостью, гипоплазией мозжечка и нистагмом (ОМИМ 300422).

В локусе Xq26 (геномные координаты: X:128700000-138000000) расположен ген GUST, который вовлечен в развитие синдрома Густавсона (задержка психического развития, микроцефалия, атрофия зрительного нерва, глухота) (ОМИМ 309555).

Приведенный перечень – первая попытка составления каталога генов, инициирующих нарушение эмбриогенеза. Такой подход важен не только для систематизации знаний о геноме человека. Имеем в виду и пренатальную коррекцию аномалий развития плода при помощи клеточных и генных технологий, доставку генов к клеткам и тканям во время раннего внутриутробного развития с целью коррекции генетических дефектов до того, как сформируются неисправимые повреждения тканей. Пока что неясно, насколько возможна коррекция пороков развития головного мозга, сформированных на ранних этапах нейроонтогенеза, известно, что продукты многих генов необходимы для развития головного мозга и поддержания его функций. Уже разработаны методы интрацеломического введения стволовых клеток под контролем ультразвуковой [13]. Такая пренатальная трансплантация наиболее эффективна на самых ранних стадиях гестации.

Литература

1. Баранов В.С., Кузнецова Т.В., Лапина Е.А., Пендина А.А. Исследование фундаментальной активности хромосом в эмбриогенезе человека. Инф.бюл.РФФИ Биология, медицинская наука. 1996; 4: 36-43.
2. Международная статистическая классификация болезней и проблем здравоохранения. Десятый пересмотр. Женева: ВООЗ. 1998; 1 (Pt.2). 710 p.
3. EUROCAT.org [Интернет]. "EUROCAT Central Registry is based at the University of Ulster": [обновлено 2013 Апрель 11; привел 2013 9 август]. Доступна с: <http://www.eurocat-network.eu/aboutus/whatiseurocat/eurocatassociation>.
4. Коростышевская А.М. МРТ плода – развивающийся метод для развивающегося человека. Лекция, часть 2. Мед. визуализация. 2009; 6: 10-17.
5. Dobyns W.B. Absence makes the search grow longer. (Editorial). Am.J.Hum.Genet. 1996; 58: 7-16.
6. Glenn O., Goldstein R.B., Li K.C. [et al.] Fetal MR1 in the evaluation of fetuses referred for sonographically suspected abnormalities of the corpus callosum. J. Ultrasound Med. 2005; 24: 791-804.
7. Халиков А.Д. МРТ диагностика агенезии мозолистого тела плода. Кубанский научный мед. вестник. 2010; 6 (120): 159-162.
8. Francesco P., Maria-Edgarde F., Giovanni P. [et al.] Prenatal diagnosis of agenesis of corpus callosum: what is the neurodevelopment outcome. Pediatr.Int. 2006; 48: 298-304.
9. Moutard M.L., Keiffer V., Feingold J. [et al.] Agenesis of corpus callosum prenatal diagnosis and prognosis. Childs Nerv. Syst. 2003; 19: 471-476.
10. Schell-Apacik C.C., Wagner K., Bihler M., [et al.] Agenesis and dysgenesis of the corpus callosum: clinical, genetic and neuroimaging findings in a series of 41 patients. Am. J. Med. Genet. 2008; 146A: 2501-2511.
11. ОМИМ.org [Интернет]. Национальный центр биотехнологической информации, Национальной медицинской библиотеки США: [обновлено 2012 Май 16; привел 2012 9 июля]. Доступна с: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.
12. Запорожан В.Н., Бабий И.Л., Галич С.Р. [и др.] Врожденные пороки развития: практическое руководство. Одесса: ОНМедУ; 2012. 320 p.
13. Surbek D., Holzgreve W. Prenatal stem cells transplantation: from bench to bedside. Ther. Umsch. 2002; 59 (11): 619-623.

References

1. Baranov V.S., Kuznetsova T.V., Lapina Ye.A., Pendina A.A. Issledovaniye fundamentalnoy aktivnosti khromosom v embriogeneze cheloveka. Inf.byul.RFFI Biologiya, meditsinskaya nauka. 1996; 4: 36-43.
2. Mezhdunarodnaya statisticheskaya klassifikatsiya bolezney i problem zdravookhraneniya. Desyatty peresmotr. Zheneva: VOOZ. 1998; 1 (Pt.2). 710 p.
3. EUROCAT.org [Internet]. "EUROCAT Central Registry is based at the University of Ulster": [obnovleno 2013 April 11; privel 2013 9 avgust]. Dostupna s: <http://www.eurocat-network.eu/about/whatiseurocat/eurocatassociation>.
4. Korostyshevskaya A.M. MRT ploda – razvivayushchiysya metod dlya razvivayushchegosya cheloveka. Lektsiya, chast 2. Med. vizualizatsiya. 2009; 6: 10-17.
5. Dobyns W.B. Absence makes the search grow longer. (Editorial). Am.J.Hum.Genet. 1996; 58: 7-16.
6. Glenn O., Goldstein R.B., Li K.C. [et al.] Fetal MR1 in the evaluation of fetuses referred for sonographically suspected abnormalities of the corpus callosum. J. Ultrasound Med. 2005; 24: 791-804.
7. Khalikov A.D. MRT diagnostika agenezii mozolistogo tela ploda. Kubanskiy nauchnyy med. vestnik. 2010; 6 (120): 159-162.
8. Francesco P., Maria-Edgarde F., Giovanni P. [et al.] Prenatal diagnosis of agenesis of corpus callosum: what is the neurodevelopment outcome. Pediatr.Int. 2006; 48: 298-304.
9. Moutard M.L., Keiffer V., Feingold J. [et al.] Agenesis of corpus callosum prenatal diagnosis and prognosis. Childs Nerv. Syst. 2003; 19: 471-476.
10. Schell-Apacik C.C., Wagner K., Bihler M., [et al.] Agenesis and dysgenesis of the corpus callosum: clinical, genetic and neuroimaging findings in a series of 41 patients. Am. J. Med. Genet. 2008; 146A: 2501-2511.
11. OMIM.org [Internet]. Natsionalnyy tsentr biotekhnologicheskoy informatsii, Natsionalnoy meditsinskoy biblioteki SShA: [obnovleno 2012 May 16; privel 2012 9 iyulya]. Dostupna s: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.
12. Zaporozhan V.N., Babiy I.L., Galich S.R. [i dr.] Vrozhdennyye poroki razvitiya: prakticheskoye rukovodstvo. Odessa: ONMedU; 2012. 320 p.
13. Surbek D., Holzgreve W. Prenatal stem cells transplantation: from bench to bedside. Ther. Umsch. 2002; 59 (11): 619-623.

Сведения об авторах:

Пишак Василий Павлович – д.м.н., проф. зав. кафедрой медицинской биологии, генетики и фармацевтической ботаники Буковинского государственного медицинского университета; 58000, г. Черновцы, Театральна пл., 2; т.м. (095)8847658; E-mail: biology@bsmu.edu.ua

Ризничук Марьяна Александровна – к.м.н., ассистент кафедры педиатрии и медицинской генетики Буковинского государственного медицинского университета; 58000, г. Черновцы, Театральна пл., 2; т.м. (050)1920953; E-mail: rysnichuk@mail.ru

© В.П. Пишак, М.А. Ризничук, 2014