

МОЛЕКУЛЯРНО-ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И БИОИНФОРМАТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЕЛЕЦИИ ХРОМОСОМЫ 6 (6q22.1-q23.2): ВОЗМОЖНОСТИ ИНТЕРАКТОМНОГО АНАЛИЗА

Юров И.Ю.^{1,3}, Ворсанова С.Г.^{1,2}, Демидова И.А.^{1,2}, Васин К.С.^{1,2}, Шмитова Н.С.¹, Яблонская М.И.², Гордеева М.Л.², Юров Ю.Б.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, e-mail: ivan.iourov@gmail.com;

²Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва, e-mail: svorsanova@mail.ru;

³Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования Минздрава РФ, Москва, e-mail: ivan.iourov@gmail.com

В данной работе представлены результаты клинического, цитогенетического, молекулярно-цитогенетического и биоинформатического исследования делеции длинного плеча хромосомы 6 участка 6q22.1q23.2. Приведен детальный анализ генов, затронутых перестройкой. Обсуждается фенотип ребенка на основе анализа, проведенного с использованием оригинальной биоинформатической технологии *in silico* (приоритизация генов и определение процессов-кандидатов с дальнейшим применением методов «фильтрации» и ранжирования генов, вовлеченных в патологию с помощью анализа интерактомных баз данных). Среди исследованных генов наиболее выраженную патогенетическую роль имел ген *GJA1*, мутации в котором приводят к глазо-зубо-пальцевому синдрому. Похожие функциональные и морфологические нарушения присутствуют у обследованной девочки, что позволяет сделать вывод о ключевой роли гена *GJA1* в формировании фенотипа. Эпилептические проявления, по-видимому, могут быть ассоциированы с потерей гена *NUS1*, роль которого в развитии эпилепсии доказана ранее. Результаты интерактомного анализа позволяют предположить, что умственная отсталость у данного ребенка связана с делецией нескольких генов, кодирующих белки, которые образуют единую интерактомную цепочку. Настоящий случай демонстрирует необходимость применения цитогенетических и молекулярно-цитогенетических методов с дальнейшим биоинформатическим анализом для определения механизмов формирования фенотипа при хромосомных аномалиях, а также для анализа корреляции генотип-фенотип.

Ключевые слова: делеция хромосомы 6, молекулярное карiotипирование, биоинформатические технологии *in silico*.

MOLECULAR CYTOGENETIC AND BIOINFORMATIC RESEARCH: DELETION OF CHROMOSOME 6 (6q22.1-q23.2) AND POTENTIAL OF INTERACTOME ANALYSIS

Iourov I.Y.^{1,3}, Vorsanova S.G.^{1,2}, Demidova I.A.^{1,2}, Vasin K.S.^{1,2}, Shmitova N.S.¹, Yablonskaya M.I.², Gordeeva M.L.², Yurov Y.B.^{1,2}

¹FSBSI «Mental Health Research Center», Moscow, e-mail: ivan.iourov@gmail.com;

²Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: svorsanova@mail.ru;

³FSBEI FPE «Russian Medical Academy of Postgraduate Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: ivan.iourov@gmail.com

Here, we present a clinical, cytogenetic, molecular cytogenetic and bioinformatic evaluation of 6q22.1q23.2 deletion. We provide a detailed analysis of the genes affected by this chromosomal abnormality and discuss the effect on the phenotype. Bioinformatic (*in silico*) technology, aimed at gene prioritizing and uncovering candidate processes through filtering and ranking strategies, is performed using interactome databases. Among the deleted genes, the most prominent pathogenetic role was attributed to *GJA1*, which is associated with oculodentodigital dysplasia. Since functional and morphological abnormalities similar to the disease have been observed in a presented girl, we conclude the key role of *GJA1* in the phenotype development. Epilepsy was attributed to *NUS1* loss, which has already been associated with this condition. Interactome analysis suggests that intellectual disability is associated with the deletion of several protein coding genes forming single interactome. The index case demonstrates the necessity of combining cytogenetic and molecular cytogenetic techniques with bioinformatic analysis for uncovering mechanisms of phenotype formation and for genotype-phenotype correlations.

Keywords: deletion of chromosome 6, molecular karyotyping, bioinformatic technology *in silico*.

Частота умственной отсталости, аутизма, эпилепсии у детей широко варьирует и, по различным данным, может превышать 3% в общей популяции [1-5]. Этим заболеваниям нередко сопутствуют врожденные пороки и/или микроаномалии развития. В случае отсутствия экзогенных факторов, негативно влияющих на формирование центральной нервной системы (ЦНС), возникновение данного нарушения, как правило, связывают с генетическими нарушениями. При наличии признаков нервного и/или психического расстройств для выявления генетических факторов заболевания применяются различные методы диагностики. К последним можно отнести цитогенетический анализ и молекулярное кариотипирование (серийную сравнительную геномную гибридизацию - arrayCGH). Разрешающая способность цитогенетического исследования составляет 5 и более млн пн, в то время как молекулярное кариотипирование позволяет выявлять хромосомные микроаномалии размером от 500 пн [6-8]. В российских когортах детей с нарушением психики и пороками развития геномная патология выявляется примерно в половине случаев, из которых 8-12% определяют классическим кариотипированием и до 40% - молекулярно-цитогенетическими методами [9]. В остальных случаях причину патологии, как правило, выявить не удастся. Это связано с тем, что нервные и психические заболевания могут быть связаны с генными мутациями, не выявляемыми указанными методами.

Интерпретация геномных аномалий, выявленных молекулярно-цитогенетическими методами, как правило, требует применения методов биоинформатики. Наследование многих психических заболеваний носит полигенный характер, а их проявления варьируют в зависимости от функций и числа затронутых генов в сочетании с индивидуальными генетическими особенностями. Помимо патогенных геномных нарушений, ассоциированных с различными заболеваниями, в популяции присутствует большое количество рекуррентных или часто встречающихся перестроек, считающихся непатогенными [10]. Однако если несколько рекуррентных нарушений затрагивают одну интерактомную сеть, то в результате кумулятивного эффекта они могут создать основу для развития заболевания. Данные молекулярного кариотипирования позволяют уточнить локализацию нарушения и идентифицировать гены, ассоциированные с обнаруженной микроаномалией. Затем, используя биоинформатический анализ, можно оценить вовлеченность в патогенез каждого гена, сделать предположение о процессах или каскаде процессов, лежащих в основе развития заболевания. Анализ фенотипических и патофизиологических нарушений способствует поиску эффективных способов коррекции нарушений, вызванных генетическими аномалиями.

В данной работе мы представляем клиническую, цитогенетическую и молекулярно-цитогенетическую характеристику делеции длинного плеча хромосомы 6 в участке

6q22.1q23.2 у ребенка 5 лет. Приведен детальный анализ генов, локализованных в области аномалии, с обсуждением корреляции генотип-фенотип.

Цель работы

Цель настоящей работы заключалась в описании молекулярно-цитогенетических и биоинформатических исследований хромосомной патологии у ребенка с умственной отсталостью и врожденными пороками развития на основе применения анализа геномных вариаций и их функциональных последствий.

Материалы и методы

Цитогенетическое исследование. Препараты метафазных хромосом получали путем фиксации лимфоцитов периферической крови, после культивирования *in vitro* в соответствии со стандартной методикой. Цитогенетический анализ проводился при помощи дифференциального окрашивания хромосом по длине (G- и C-окрашивание) по общепринятым протоколам [3] под световым микроскопом при увеличении x1125.

Молекулярно-цитогенетическое исследование. Подготовка ДНК и анализ методом молекулярного кариотипирования проводили согласно ранее описанному протоколу с использованием SNP/олигонуклеотидной микроматрицы с разрешением не менее 1 тысячи пн (Affymetrix) [3-5].

Биоинформатический анализ. Изучение транскриптомных, метаболомных и интерактомных данных проводили с использованием оригинальной биоинформатической технологии [11; 12]. Межбелковые взаимодействия оценивались с использованием ресурса Mentha [13].

Результаты и обсуждение

В лабораторию молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний была направлена девочка 5 лет с задержкой психоречевого развития и эпизодами фебрильных судорог для исследования кариотипа. Ребенок родился от 2-й беременности, нормальных родов. Беременность протекала с гестозом в первом триместре, повышенным артериальным давлением и угрозой прерывания. Масса ребенка при рождении составила 2800 г, рост - 50 см. Раннее моторное развитие ребенка протекало с отставанием: сидеть стала с 9 месяцев, ходить с - 1 года 11 месяцев. Фразовая речь появилась с трех лет. Первый эпизод фебрильных судорог произошел в 1 год и 3 месяца. У пациентки есть старший брат, развивающийся нормально.

При обследовании врачом-генетиком у ребенка были выявлены следующие микроаномалии развития: долихоцефалия, тонкие редкие волосы, узкое лицо, гипотелоризм глазных щелей, увеличение средней части лица, ретрогнатия, диспластичные ушные раковины, мелкие дистрофичные зубы, тонкие ногти, брахидактилия. Отмечалась умеренная

мышечная гипотония, кифоз в грудном отделе позвоночника. В анамнезе наблюдались хореоформные гиперкинезы в мышцах конечностей, лица, шеи. Ребенку был поставлен диагноз: задержка психоречевого развития, симптоматическая эпилепсия, гиперкинетический синдром и гиперактивность. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) была выявлена субатрофическая вентрикуломегалия резидуального характера. Офтальмологом обнаружена ангиопатия сетчатки.

В результате проведенного цитогенетического анализа была обнаружена интерстициальная делеция в длинном плече хромосомы 6 с предполагаемыми точками разрыва (кариотип - 46,XX,del(6)(q22.?q23.?3) (рис. 1).

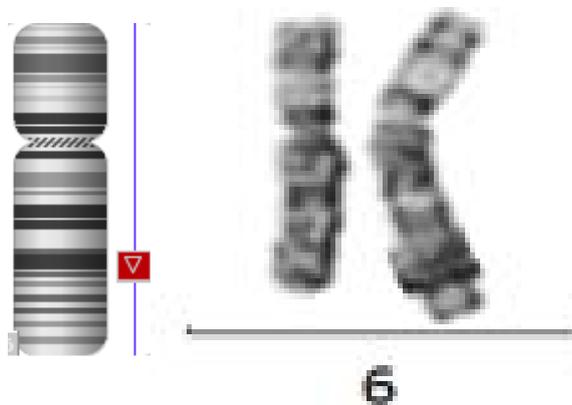


Рис. 1. Результаты цитогенетического исследования: обнаружена делеция хромосомы 6 в предполагаемом участке q22.?q23.?3

Для уточнения точек разрыва делеции и поиска других хромосомных микроперестроек было проведено молекулярно-цитогенетическое исследование методом молекулярного кариотипирования/SNParray. Исследование подтвердило наличие делеции, затрагивающей участок 6q22.1q23.2. Размер её составил 13,7 млн пн (геномные координаты: 117898555-131656086) (рис. 2). Других значимых (патогенных) геномных перестроек обнаружено не было.

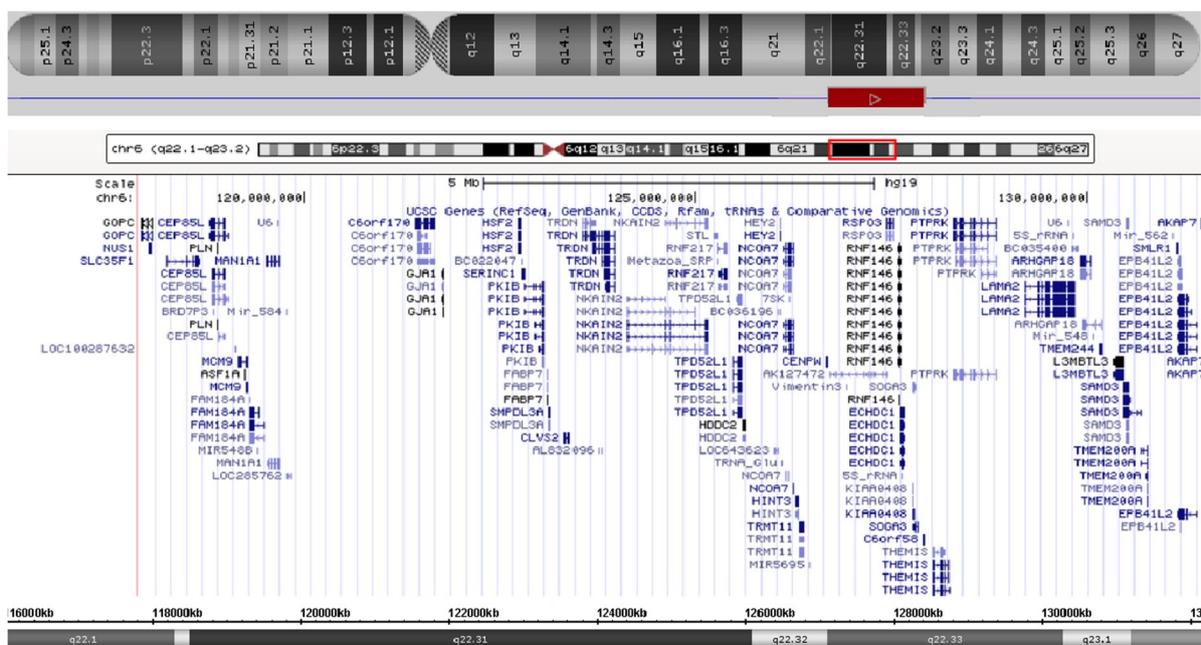


Рис. 2. Схематическое изображение делеции хромосомы 6, обнаруженной с помощью молекулярного кариотипирования

Согласно UCSC [14] в области делеции локализовано 66 генов; из них 30 индексированы в базе данных OMIM [15]. В первую очередь, мы рассмотрели гены, ассоциированные с известными заболеваниями: *PLN*, *MCM9*, *TRDN*, *LAMA2* и *GJA1* (таблица).

Гены, индексированные в OMIM и ассоциированные с известными клиническими проявлениями

Ген	Клинические проявления	Тип наследования
<i>PLN</i> [OMIM: 172405]	Кардиомиопатия дилатационная, гипертрофическая [OMIM:609909,613874]	Аутосомно-рецессивный
<i>MCM9</i> [OMIM: 610098]	Дисгенезия яичников [OMIM:616185]	Аутосомно-рецессивный
<i>TRDN</i> [OMIM: 603283]	Желудочковая тахикардия [OMIM:615441]	Аутосомно-рецессивный
<i>LAMA2</i> [OMIM: 156225]	Врожденная мышечная дистрофия [OMIM:607855]	Аутосомно-рецессивный
<i>GJA1</i>	Дефекты межпредсердной и	Аутосомно-доминантный

[OMIM: 121014]	межжелудочковой перегородок [OMIM:600309]	
	Краниометафизарная дисплазия [OMIM:218400]	Аутосомно-рецессивный
	Глазо-зубо-пальцевой синдром [OMIM:164200,257850]	Аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный
	Эритрокератодермия [OMIM:133200]	Аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный
	Синдактилия, 3 типа [OMIM:186100]	Аутосомно-доминантный

Согласно базе данных генетических заболеваний - OMIM, нарушения генов *PLN* [OMIM:172405] и *TRDN* [OMIM:603283] приводят к сердечной патологии с рецессивным типом наследования. Сердечной патологии у ребенка выявлено не было. Однако нельзя исключить проявление заболеваний сердца в более позднем возрасте. Нарушения гена *MCM9* [OMIM:610098] приводят к дисгенезии яичников с аутосомно-рецессивным типом наследования. Возраст девочки не позволяет рассматривать ассоциацию делеции этого гена с соответствующими его мутации фенотипическими проявлениями. Данные об ассоциации генов *PLN*, *TRDN* и *MCM9* с нервной и психической патологией отсутствуют.

Учитывая фенотип ребенка, интерес представляют 2 других гена, индексированных в OMIM и локализованных в области делеции, это гены: *LAMA2* и *GJA1*. Нарушения гена *LAMA2* [OMIM:156225] вызывают врожденную мышечную дистрофию. Заболевание имеет рецессивный тип наследования и проявляется в виде тяжелой врожденной мышечной дистрофии. Помимо мышечной слабости, характерным изменением является расширение желудочков мозга. Иногда наблюдается умственная отсталость и судороги. У обследуемого ребенка отмечаются мышечная гипотония и задержка психоречевого развития. Исследование с помощью МРТ выявило вендрикуломегалию. Учитывая аутосомно-рецессивный тип наследования, делеция одной копии гена *LAMA2* не должна приводить к развитию патологического фенотипа ребенка. Однако такую возможность нельзя исключить в случае, если имеющаяся копия гена содержит нарушения.

Согласно базе данных OMIM, нарушения гена *GJA1* [OMIM:121014] вызывают глазо-зубо-пальцевой синдром [OMIM:164200], известный также как окуло-денто-дигитальная дисплазия. Это генетическое заболевание характеризуется высокой пенетрантностью и широкой фенотипической вариабельностью.

В работе Paznekas с соавторами [16] было описано более 240 пациентов с глазо-зубо-пальцевым синдромом. Типичными черепно-лицевыми аномалиями, характерными для

данного синдрома, являются микроцефалия, тонкие гипопластические крылья носа, выраженная носовая перегородка. К другим скелетным аномалиям при данном синдроме относятся черепной гиперостоз, челюсть с высоким альвеолярным гребнем, ретрогнатия верхней и нижней челюстей и широкие трубчатые кости. В большинстве случаев у больных наблюдаются такие аномалии строения зубов, как микродонтия, частичная анодонтия, гипоплазия эмали, множественный кариес и ранняя потеря зубов, а также хрупкие ногти и аномалии волос (гипотрихоз, медленный рост) [17-18]. Микроаномалии конечностей при глазо-зубо-пальцевом синдроме включают: синдактилию третьего, четвертого и пятого пальцев рук, и второго, третьего, четвертого пальцев ног, камптодактилию, клинодактилию, возникающую из-за гипоплазии или аплазии средних фаланг пальцев. К офтальмологическим нарушениям относятся: недоразвитая роговица и конъюнктива, мелкопористый хрусталик, катаракта, глаукома и атрофия зрительного нерва. В некоторых случаях отмечаются диспластичные ушные раковины и нарушения слуховой проводимости. К неврологическим проявлениям глазо-зубо-пальцевого синдрома относятся дизартрия, неврологические расстройства мочеиспускания, судорожные параличи, атаксия, слабость передних большеберцовых мышц и судороги [19]. Симптомы спастического мочевого пузыря или нарушения походки являются обычными неврологическими проявлениями, особенно заметными к возрасту 20 лет. На МРТ головного мозга больных, как правило, определяются диффузные билатеральные аномалии подкоркового белого вещества, которые можно определить, как результат медленно прогрессирующей лейкодистрофии.

Из вышеперечисленных симптомов в литературных источниках у представленного ребенка присутствуют следующие клинические проявления: ретрогнатия, мелкие дистрофичные зубы, тонкие ногти, тонкие редкие волосы, диспластичные ушные раковины, брахидактилия, эпилептические приступы. Со стороны зрения характерных проявлений нет, но была выявлена ангиопатия сетчатки, которая может впоследствии приводить к катаракте и глаукоме. На МРТ обнаружены изменения в виде дилатации желудочков, которые могут быть признаком лейкодистрофии.

Ген *GJA1* кодирует белок коннексин 43. Коннексины являются субъединицами межклеточных контактов, которые непосредственно связывают цитоплазму соседних клеток и осуществляют транспорт небольших ионов и сигнальных молекул (<1 кДа), затрагивая все системы организма. Межклеточные коммуникации играют значимую роль в дифференцировке клеток и регуляции роста. Разнообразие белков семейства коннексинов обеспечивает разнообразие межклеточных контактов и их свойств. Ген *GJA1* имеет повышенную экспрессию в стволовых клетках эмбриона, плюрипотентных стволовых клетках, гладкой мускулатуре, кератиноцитах и остеобластах. В ЦНС коннексин 43 является

важным белком астроцитов и эпендимоцитов, но не экспрессируется на олигодендроцитах и нейронах. По данным литературы, делеция одной копии гена коннексина не приводит к развитию патологического фенотипа [20-21]. Потеря двух аллелей гена *GJAI*, напротив, имеет негативные последствия, и другие гены семейства коннексинов не в силах компенсировать потерю. У описываемого ребёнка из-за делеции имеется только одна копия гена *GJAI*, поскольку в фенотипе ребенка присутствуют черты окуло-денто-дигитальной дисплазии, можно предположить, что в единственной копии гена имеются нарушения. Помимо генов, ассоциированных с патологией и описанных выше, делеция затрагивает еще 61 ген, вариации которых, возможно, могут вносить вклад в фенотип представленного ребенка.

Первый эпилептический приступ у девочки произошел в возрасте 1 года, а в дальнейшем был поставлен диагноз криптогенной генерализованной эпилепсии. Мы провели анализ литературных данных по ассоциациям нарушений данного участка и эпилепсии. Действительно, в нескольких работах описана ассоциация интерстициальной делеции хромосомы 6 (6q22q24) и эпилепсии с фебрильно-провоцируемыми приступами при доминантном типе наследования с высокой пенетрантностью и ранней манифестацией. В дальнейших исследованиях участок, отвечающий за различные эпилептические проявления, был сужен до 7,6 млн пн с геномной локализацией в 6q22.1q22.31 (насчитывает 18 генов, индексированных в OMIM). Кроме того, можно предположить, что этот участок может включать новые локусы предрасположенности к идиопатической генерализованной эпилепсии.

В другой работе авторы описали 6 неродственных пациентов с разными делециями внутри участка 6q21q22.31 и установили, что его потеря приводит к задержке психического и речевого развития, ухудшению когнитивных функций, эпилепсии и треморам различной интенсивности [22]. Приступы судорог наблюдались у 3 из 6 пациентов, что совпадает с другими опубликованными данными о возможной неполной пенетрантности генов предрасположенности к эпилепсии при делеции 6q22 [23-24]. Далее исследователи сузили область анализа хромосомы до сегмента величиной 250000 пн в участке 6q22.1. В этой области локализован ген *NUS1*. Анализ транскрипции генов показал, что *NUS1* экспрессируется в мозге. *NUS1* кодирует субъединицу мембранного рецептора NgBR, который взаимодействует с регуляторами роста и подвижности нейронов [25]. Исходя из приведенных данных, эпилептические проявления у ребенка могут быть связаны непосредственно с геном *NUS1*.

Анализ экспрессии генов

Одним из основных параметров при приоритизации генов-кандидатов, нарушения в

которых могут приводить к развитию нервных и психических заболеваний, является экспрессия генов в соответствующих тканях. Ранжирование и «фильтрация» генов проводится по уровню их экспрессии в клетках различных тканей. В ходе оценки данных экспрессии 66 генов, входящих в делетированный участок, путём анализа базы данных BioGPS [26] было установлено, что повышенную экспрессию в различных областях головного мозга имеют 10 генов: *GJA1*, *AKAP7*, *EPB41L2*, *FABP7*, *FAM184A*, *HDDC2*, *NKAIN2*, *PTPRK*, *SERINC1* и *TPD52L1* (рис. 3). Из них гены *GJA1*, *RNF146*, *SERINC1*, *TPD52L1* имеют повышенную экспрессию в префронтальной области коры головного мозга.

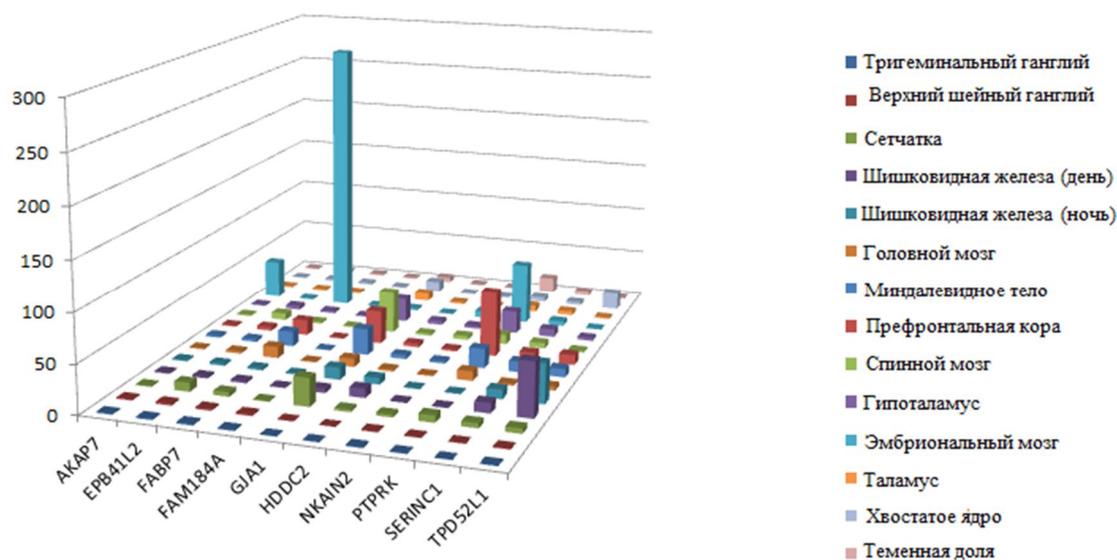


Рис. 3. Экспрессия генов в различных областях мозга (по оси абсцисс гены *AKAP7*, *EPB41L2*, *FABP7*, *FAM184A*, *GJA1*, *HDDC2*, *NKAIN2*, *PTPRK*, *SERINC1*, *TPD52L1*, уровень экспрессии генов по оси ординат в баллах)

Гены *AKAP7*, *FABP7*, *NKAIN2*, *PTPRK* характеризуются высокой экспрессией при формировании мозга эмбриона. Нарушение их функции может сказываться на дифференцировке нейронов, что в свою очередь может приводить к общему снижению когнитивной функции и к умственной отсталости. В литературе, однако, информация о нарушениях генов *AKAP7*, *FABP7*, *NKAIN2*, *PTPRK* отсутствует.

Интерактомный анализ

Был проведён интерактомный анализ (изучение межбелковых взаимодействий) продуктов транскрипции генов, находящихся в области делеции. На рисунке 4 представлена схема взаимодействий белков, кодируемых генами, входящими в область делеции. Схема была смоделирована с использованием онлайн-ресурса [13]. В ходе анализа были выделены две интерактомные сети, представляющие интерес для дальнейшей «фильтрации»

кодируемых следующими генами, локализованными в области делеции: *EPB41L1*, *ECHDC1*, *HINT3*, *FAM184A*, включая белок APP (предшественник бета-амилоида), с которым все вышеперечисленные белки имеют прямое взаимодействие. Экспериментальные данные свидетельствуют о функциональной роли APP в развитии синапсов [31-32]. Нарушение этого белка связывают с развитием одной из форм старческого слабоумия - болезни Альцгеймера. Нарушения в нескольких генах, участвующих в общих клеточных процессах, могут иметь кумулятивный эффект для функционирования целого каскада процессов, в котором они участвуют, что может иметь негативные последствия для ЦНС и организма в целом. Не исключено, что у данного пациента в дальнейшем могут развиваться нейродегенеративные нарушения.

Заключение

Представлен уникальный случай интерстициальной делеции длинного плеча хромосомы 6 (q22.1-q23.2), проведён анализ генов, локализованных в этой области, направленный на приоритизацию генов и процессов-кандидатов, ассоциированных с развитием фенотипических проявлений у ребёнка. Ранжирование и «фильтрация» генов проведены по уровню их экспрессии в клетках различных тканей. Среди этих генов наиболее выраженную патогенетическую роль имеет ген *GJAI*, проявляющийся в виде глазо-зубо-пальцевого синдрома. Похожие функциональные и морфологические нарушения присутствуют у обследованного ребёнка, что позволяет сделать вывод о ключевой роли гена *GJAI* в развитии специфического фенотипа. Присутствующие эпилептические проявления, по-видимому, могут быть вызваны делецией гена *NUS1*, роль которого в развитии эпилепсии доказана. Результаты интерактивного анализа выявили две интерактивные сети, функционирование которых может быть нарушено в результате делеции. Изменения в этих цепях могут приводить к нарушениям функциональной работы мозга.

Представленный случай демонстрирует необходимость применения молекулярно-цитогенетических методов исследования с дальнейшим биоинформатическим анализом с помощью ранжирования и «фильтрации» генов-кандидатов и процессов-кандидатов, приводящих к фенотипическим проявлениям.

Работа поддержана грантами «Российского фонда фундаментальных исследований» (проекты № 17-04-01366А и №16-54-76016 ЭРА_а) и программой фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные исследования для разработки биологических технологий» (ФИМТ) (проекта № ФИМТ-2014-235).

Список литературы

1. Roeleveld N., Zielhuis G.A. The prevalence of mental retardation: a critical review of recent

literature // Dev. Med. Child Neurol. – 1997. – Vol. 39, № 2. – P. 125-132.

2. Baroff G.S., Olley J.G. Mental retardation: Nature, cause, and management. - Routledge, 2014. - P. 496.
3. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Современные достижения в молекулярно-цитогенетической диагностике наследственных болезней // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 11. – С. 21-29.
4. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Куринная О.С. и др. Геномные аномалии у детей с умственной отсталостью и аутизмом: использование технологии сравнительной геномной гибридизации на хромосомах *in situ* (HR CGH) и молекулярного кариотипирования на ДНК-микроматрицах (arrayCGH) // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2013. - Т. 113, № 8. - С. 46-49.
5. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Сильванович А.П. и др. Современные представления о молекулярной генетике и геномике аутизма // Фундаментальные исследования. – 2013. - № 4. – С. 356-367.
6. Wyandt H.E., Wilson G.N., Tonk V.S. A CNV Catalogue // Human Chromosome Variation: Heteromorphism, Polymorphism and Pathogenesis. – Springer Singapore, 2017. – P. 235-417.
7. Morrow E.M. Genomic copy number variation in disorders of cognitive development // Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. – 2010. – Т. 49. – №. 11. – С. 1091-1104.
8. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Voinova V.Y. et al. 3p22.1p21.31 microdeletion identifies *CCK* as Asperger syndrome candidate gene and shows the way for therapeutic strategies in chromosome imbalances // Mol. Cytogenet. – 2015. – № 8, 82 – P. 1-6.
9. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Kurinnaia O.S. et al. Molecular karyotyping by array CGH in a Russian cohort of children with intellectual disability, autism, epilepsy and congenital anomalies // Mol. Cytogenet. – 2012. – № 5, 1:46. – P. 1-10.
10. Hehir-Kwa J.Y., Pfundt R., Veltman J.A. et al. Pathogenic or not? Assessing the clinical relevance of copy number variants // Clin. Genet. – 2013. – Vol. 84, № 5. – P. 415-421.
11. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Зеленова М.А. и др. Биоинформатическая технология оценки функциональных последствий геномных вариаций // Фундаментальные исследования. – 2015. - № 2 (ч. 19). – С. 4209-4214.
12. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. *In silico* molecular cytogenetics: a bioinformatics approach to prioritization of candidate genes and copy number variations for basic and clinical genome research // Mol. Cytogenet. – 2014. – № 7, 1:98. – P. 1-10.
13. Mentha - the interactome browser. – URL: <http://mentha.uniroma2.it>.
14. UCSC Genome Browser on Human Feb. 2009 (GRCh37/hg19) Assembly. - URL:

<http://genome.ucsc.edu/>.

15. OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man. – URL: <https://www.omim.org/>.
16. Paznekas W.A., Boyadjiev S.A., Shapiro R.E. et al. Connexin 43 (*GJAI*) mutations cause the pleiotropic phenotype of oculodentodigital dysplasia // *Am. J. Hum. Genet.* – 2003. – Vol. 72, № 2. – P. 408-418.
17. Srinivas M., Verselis V.K., White T.W. Human diseases associated with connexin mutations. – 2017. – № 1. - P. 192-201.
18. Aminabadi N.A., Pourkazemi M., Oskouei S.G. et al. Dental management of oculodentodigital dysplasia: a case report // *J. Oral Science.* – 2010. – Vol. 52, № 2. – P. 337-342.
19. Furuta N., Ikeda M., Hirayanagi K. et al. Novel *GJAI* mutation in oculodentodigital dysplasia with progressive spastic paraplegia and sensory deficits // *Internal medicine.* – 2012. – Vol. 51, № 1. – P. 93-98.
20. Navarro J., del Moral R., Marijuán P.C. Charting the Signaling Pathways of the Neuron // *The Wiley Handbook of Evolutionary Neuroscience.* - 2016. - P. 49.
21. Laird D.W. Syndromic and non-syndromic disease-linked Cx43 mutations // *FEBS letters.* – 2014. – Vol. 588. – №. 8. – P. 1339-1348.
22. Kira R. et al. Genetic susceptibility to febrile seizures: case-control association studies // *Brain and Development.* – 2010. – Vol. 32. – № 1. – P. 57-63.
23. Poduri A. et al. Novel susceptibility locus at chromosome 6q16. 3-22.31 in a family with GEFS+ // *Neurology.* – 2009. – Vol. 73. – № 16. – P. 1264-1272.
24. Rosenfeld J.A., Amrom D., Andermann E. et al. Genotype–phenotype correlation in interstitial 6q deletions: a report of 12 new cases // *Neurogenetics.* – 2012. – Vol. 13, № 1. – P. 31-47.
25. Szafranski P., Von Allmen G.K., Graham B.H. et al. 6q22.1 microdeletion and susceptibility to pediatric epilepsy // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2015. – Vol. 23. – P. 173-179.
26. BioGPS - Genomics Institute of the Novartis Research Foundation. – URL: <http://biogps.org/#goto=welcome>.
27. Wachi T., Toyooka K. Novel functions of 14-3-3 proteins in neurogenesis and neuronal differentiation *in vivo* // *Therapeutic Targets Neurol. Dis.* – 2015. – Vol. 2. – P. 1-4.
28. Случанко Н.Н., Гусев Н.Б. Белки семейства 14-3-3 и регуляция цитоскелета // *Успехи биологической химии.* – 2010. – Т. 50. – С. 69-116.
29. Jacobsen K.K., Kleppe R., Johansson S. et al. Epistatic and gene wide effects in *YWHA* and aromatic amino hydroxylase genes across ADHD and other common neuropsychiatric disorders: association with *YWHAE* // *Am. J. Med. Genet. Part B: Neuropsychiatric Genetics.* – 2015. – Vol. 168, № 6. – P. 423-432.

30. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Somatic cell genomic of brain disorders: a new opportunity to clarify genetic-environmental interactions // *Cytogenet. Gen. Res.* - 2013. - Vol. 139, № 3. - C. 181-188.
31. Aydin D., Weyer S.W., Müller U.C. Functions of the *APP* gene family in the nervous system: insights from mouse models // *Exp. Brain Res.* – 2012. – Vol. 217, № 3-4. – P. 423-434.
32. Sokol D.K. et al. Autism, Alzheimer disease, and fragile X *APP*, *FMRP*, and mGluR5 are molecular links // *Neurology.* – 2011. – Vol. 76. – № 15. – P. 1344-1352.