

УДК 61.575, 616.89, 616.159:159.9

**ЧАСТИЧНЫЕ ДЕЛЕЦИИ ГЕНА FOXP1 У ДЕТЕЙ С АУТИЗМОМ:  
ОПРЕДЕЛЕНИЕ НОВОГО ГЕНА-КАНДИДАТА АУТИСТИЧЕСКИХ  
РАССТРОЙСТВ С ПОМОЩЬЮ ПОСТГЕНОМНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ**

**<sup>1,2,3</sup>Юров И.Ю., <sup>1,2,4</sup>Ворсанова С.Г., <sup>1,2</sup>Васин К.С., <sup>5</sup>Коростелев С.А., <sup>1,2,4</sup>Юров Ю.Б.**

<sup>1</sup>ФГБУ «Научный центр психического здоровья РАМН»

Российской академии медицинских наук, Москва;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» Минздрава России, Москва;

<sup>3</sup>Российская медицинская академия последипломного образования, Москва;

<sup>4</sup>Московский городской психолого-педагогический университет, Москва;

<sup>5</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва,

e-mails: [ivan.iourov@gmail.com](mailto:ivan.iourov@gmail.com); [svorsanova@mail.ru](mailto:svorsanova@mail.ru)

Поиск генетических причин аутистических расстройств в значительной степени продвинулся благодаря внедрению в исследовательскую практику постгеномных технологий. Применение полногеномного сканирования и биоинформатических методов для характеристики широкого спектра вариаций генома и определения их функциональных последствий позволяет выявлять новые гены-кандидаты психических болезней, открывая новые возможности для определения патогенетических механизмов такого распространенного и клинически гетерогенного заболевания, как аутизм. В настоящей работе в ходе сканирования генома 64 детей с аутистическими расстройствами методом SNP/олигонуклеотидного молекулярного кариотипирования у двоих были обнаружены частичные делеции гена *FOXP1*. С помощью оригинальной биоинформатической технологии было показано, что нарушения последовательности ДНК этого гена могут отрицательно влиять на функционирование головного мозга и на процессы, изменения которых были ранее ассоциированы с аутизмом. Суммируя данные полногеномного сканирования и биоинформатической оценки патогенности обнаруженных перестроек, был сделан вывод о том, что *FOXP1* является новым геном-кандидатом аутистических расстройств.

**Ключевые слова:** аутизм, полногеномное сканирование, биоинформатика, геномные вариации, *FOXP1*

**PARTIAL DELETIONS OF FOXP1 IN CHILDREN  
WITH AUTISM: IDENTIFICATION OF A NEW CANDIDATE GENE OF AUTISTIC  
SPECTRUM DISORDERS BY POSTGENOMIC TECHNOLOGIES**

**<sup>1,2,3</sup>Iourov I.Y., <sup>1,2,4</sup>Vorsanova S.G., <sup>1,2</sup>Vasin K.S., <sup>5</sup>Korostelev S.A., <sup>1,2,4</sup>Yurov Y.B.**

<sup>1</sup>Mental Health Research Center of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

<sup>2</sup>Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Ministry of Health of Russian Federation, Moscow;

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow;

<sup>4</sup>Moscow State University of Psychology and Education, Moscow;

<sup>5</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow,

e-mails: [ivan.iourov@gmail.com](mailto:ivan.iourov@gmail.com); [svorsanova@mail.ru](mailto:svorsanova@mail.ru)

Uncovering genetic causes in autistic spectrum disorders has been appreciably advanced because postgenomic technologies have been recently introduced to research practice. The application of whole-genome scan and bioinformatic methods for characterizing the wide spectrum of genomic variations and assessing the functional consequences provides a way to define new candidate genes of psychiatric disorders. As a result, new pathogenetic mechanisms of such common and clinically heterogeneous diseases as autism can be found. Here, scanning the genome of 64 children with autism by SNP/oligonucleotide molecular karyotyping, we found two cases demonstrating partial deletions of *FOXP1*. Original bioinformatic technology has shown alterations to this gene being able to have an adverse effect on brain functioning and processes, which have been previously associated with autism. In conclusion, according to whole-genome scan and bioinformatic analysis of the deletions, *FOXP1* has been recognized as a new candidate gene of autistic spectrum disorders.

**Keywords:** autism, whole-genome scan, bioinformatics, genome variations, *FOXP1*

Многие работы в области биологической психиатрии и психиатрической генетики последних лет демонстрируют связь между аутизмом и геномными вариациями. У детей с аутистическими расстройствами выявляются регулярные структурные хро-

мосомные аберрации, включая интерстициальные микроделеции/микродупликации, и вариации числа копий последовательностей ДНК (CNV), затрагивающие гены, многие из которых рассматриваются в качестве кандидатов для этого заболевания

[3–6, 11]. С внедрением методов, позволяющих сканировать геном с высоким разрешением (в частности, молекулярное кариотипирование), количество позитивных ассоциаций между геномной патологией и аутизмом в значительной степени увеличилось [2, 6, 10]. Помимо этого, применение технологий изучения межклеточных вариаций генома также демонстрирует большое число случаев (до 16%) аутистических расстройств, связанных с соматическим мозаицизмом (наличие нескольких популяций клеток в организме, отличающихся друг от друга по геномному составу) [7, 8, 16]. Более того, варибельность участков генома, содержащих последовательности ДНК, которые до сих пор остаются фактически неизвестными (гетерохроматиновые участки хромосом), также считается одним из факторов риска развития аутизма [1, 15]. Создание унифицированного каскада патогенетических процессов, включающего весь широкий спектр варибельности генома при данных формах нарушения психики, является одним из приоритетов в современной психиатрической генетике, в рамках основной парадигмы которой поиск генов-кандидатов аутизма считается основополагающим. Наличие соответствующих данных также позволяет определять молекулярные механизмы заболевания с целью последующей разработки научно обоснованной терапии [5].

**Целью настоящей работы** явился поиск генов-кандидатов в группе 64 детей с аутизмом с помощью постгеномных технологий: молекулярное кариотипирование или высококоразрешающее сканирование генома с разрешением не менее 1 тыс. пн и биоинформатический анализ, включаю-

щий в себя оценку патогенности вариаций генома с помощью геномных, эпигеномных и протеомных баз данных, а также моделирования белковых взаимодействий (интерактомный анализ).

### Материалы и методы исследования

Полногеномное сканирование было использовано для анализа 64-х образцов ДНК периферической крови детей с клиническим диагнозом «аутистические расстройства», входящих в российскую когорту детей с аутизмом, описанную ранее [1, 2, 5, 10, 15, 16]. Молекулярное кариотипирование проводилось с использованием высококоразрешающих чипов Affymetrix (CytoScan HD) для SNP (single nucleotide polymorphism)/олигонуклеотидной сравнительной геномной гибридизации (разрешение 1000 пн и более) в соответствии с протоколами, представленными ранее [2, 10]. Биоинформатический анализ выявленных перестроек включал в себя оценку патогенности с помощью геномных, эпигеномных/транскриптомных, протеомных и метаболических баз данных. Оригинальная биоинформатическая технология подробно описана в предыдущих работах [9, 10]. Интерактомная цепочка для анализа взаимодействий белка, кодируемым геном *FOXK1*, была получена с использованием программы Cytoscape 2.8.3 [12].

### Результаты исследования и их обсуждение

В ходе анализа генома 64 пациентов у двух (3,1%) были обнаружены CNV в виде делеций последовательности ДНК гена *FOXK1*. В первом случае делеция затронула семь экзонов гена *FOXK1* (с третьего по девятый) и гены *KIAA0415* и *RADIL*. Биоинформатический анализ этих двух генов показал, что вероятность их ассоциации с аутистическими расстройствами крайне мала. Во втором случае делеция затронула первый экзон гена *FOXK1* (рис. 1).



Рис. 1. Схематическое изображение делеций, затронувших ген *FOXK1*, которые были выявлены у двух пациентов с помощью полногеномного сканирования, с обозначением геномной и хромосомной локализации, размера перестройки и других генов, вовлеченных в перестройку

Примечательно, что вариации последовательностей ДНК гена *FOXK1* ранее не были ассоциированы с какими-либо фенотипическими проявлениями. Ранее было лишь показано, что ген *FOXK1* обладает повышенной экспрессией в нервных клетках у млекопитающих [13] и вовлечен в геномную цепочку регуляции пролиферации клеток [14]. С другой стороны, биоинформатический анализ показывает, что данный ген, скорее всего, кодирует белок-регулятор транскрипции. Интерактомный анализ (изучение межбелковых взаимодействий про-

дукта транскрипции гена-мишени) (рис. 2) свидетельствует о том, что нарушение функционирования *FOXK1* связано с изменениями в следующих внутриклеточных процессах: регуляция митотического деления клеток, апоптоза и экспрессии генов (за счет нарушения взаимодействия с *YWHAB*); ремоделирование хроматина (за счет нарушения взаимодействия с *VAP1*); внутриутробное развитие (за счет нарушения взаимодействия с *AMOT*); метаболизм ионов металлов (за счет нарушения взаимодействия с *FYCO1*).

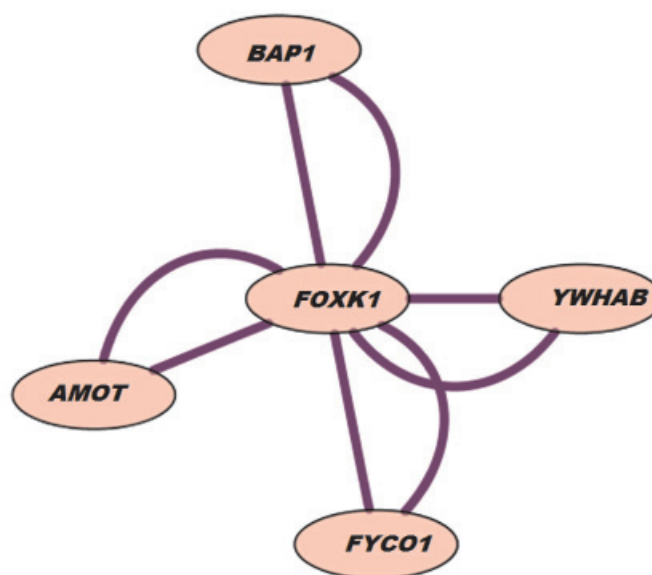


Рис. 2. Результаты интерактомного анализа, демонстрирующего взаимодействие белка, кодируемого геном *FOXK1* с помощью программы Cytoscape 2.8.3 [12]

Примечательно, что нарушения регуляции митоза и/или апоптоза рассматриваются как факторы риска при аутизме, являясь причиной хромосомного мозаицизма и нестабильности, наблюдаемых при этом заболевании [4–7, 15, 16], а изменения таких эпигенетических феноменов, как регуляция экспрессии генов и ремоделирование хроматина неоднократно ассоциировались с различными формами аутистических расстройств [1, 5, 6, 11]. Совокупность полученных биоинформатических данных позволяет сделать вывод о том, что мутации в гене *FOXK1* могут приводить к нарушениям психики, а вывод о том, что он является геном-кандидатом аутизма, является обоснованным.

### Заключение

Анализ генома с целью выявления генов-кандидатов аутистических расстройств и патогенетических процессов, характер-

ных для этого заболевания, является неотъемлемой частью современных исследований в области психиатрической генетики и биологической психиатрии [3–8, 11]. Однако, несмотря на повышенный интерес к генетике аутизма, существует ряд проблем при выявлении молекулярных основ подобных форм нарушения психики, связанных преимущественно с интерпретацией обнаруженных геномных вариаций. Преодоление подобных сложностей, как было показано ранее [9, 10], возможно только при использовании биоинформатических технологий в дополнение к методам высоко разрешающего сканирования генома. Применяя комплекс постгеномных технологий, сочетающий молекулярное кариотипирование и биоинформатический анализ, был обнаружен новый ген-кандидат аутизма. В связи с этим, принимая во внимание потенциал сканирования генома и оригинальных технологий *in silico*, использованных

в настоящей работе, можно с уверенностью утверждать, что описываемый подход к поиску генетических изменений, приводящих к аутизму, является эффективным.

*Исследование выполнено за счёт гранта Российского Научного Фонда (проект № 14-35-00060).*

### Список литературы

1. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Соловьев И.В., Юров Ю.Б. Гетерохроматиновые районы хромосом человека: клинико-биологические аспекты. – М.: Медпрактика, 2008. – 300 с.
2. 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* (HRCGH) и молекулярного кариотипирования на ДНК микроматрицах (array CGH) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – № 8. – С. 46–49.
3. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Сильванович А.П. и др. Современные представления о молекулярной генетике и геномике аутизма // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 4 (Часть 2). – С. 356–367.
4. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Трансляционные молекулярно-генетические исследования аутизма // Психиатрия. – 2013. – 1(57). – С. 51–57.
5. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Геномные и хромосомные болезни центральной нервной системы: молекулярные и цитогенетические аспекты. – М.: Медпрактика, 2014. – 384 с.
6. Huguet G., Ey E., Bourgeron T. The genetic landscapes of autism spectrum disorders // Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. – 2013. – Vol. 14. – P. 191–213.
7. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Chromosomal variation in mammalian neuronal cells: known facts and attractive hypotheses // Int. Rev. Cytol. – 2006. – Vol. 249. – P. 143–191.
8. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Molecular cytogenetics and cytogenomics of brain diseases. // Curr. Genomics. – 2008. – Vol.7, № 9. – P. 452–465.
9. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Liehr T. et al. Increased chromosome instability dramatically disrupts neural genome integrity and mediates cerebellar degeneration in the ataxia-telangiectasia brain // Hum. Mol. Genet. – 2009. – Vol. 18. – P. 2656–2669.
10. 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. – Vol. 5. – 46 p.
11. Mullin A.P., Gokhale A., Moreno-De-Luca A. et al. Neurodevelopmental disorders: mechanisms and boundary definitions from genomes, interactomes and proteomes // Transl. Psychiatry. – 2013. – Vol. 3. – e329.
12. Saito R., Smoot M.E., Ono K. et al. A travel guide to Cytoscape plugins // Nat. Methods. – 2012. – Vol. 9. – P. 1069–1076.
13. Sel S., Münzenberg C., Nass N. et al. The transcription factor Foxk1 is expressed in developing and adult mouse neuroretina // Gene Expr. Patterns. – 2013. – Vol. 13. – P. 280–286.
14. Shi X., Wallis A.M., Gerard R.D. et al. Foxk1 promotes cell proliferation and represses myogenic differentiation by regulating Foxo4 and Mef2. J. Cell Sci. – 2012. – Vol. 125. – P. 5329–5337.
15. Vorsanova S.G., Yurov I.Y., Demidova I.A. et al. Variability in the heterochromatin regions of the chromosomes and chromosomal anomalies in children with autism: identification of genetic markers of autistic spectrum disorders // Neurosci. Behav. Physiol. – 2007. – Vol. 37, № 6. – P. 553–558.
16. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. et al. Unexplained autism is frequently associated with low-level mosaic aneuploidy // J. Med. Genet. – 2007. – Vol.44, № 8. – P. 521–525.

### References

1. Vorsanova S.G., Iurov I.Iu., Solov'ev I.V., Iurov Iu.B. Geterohromatinovye rajony hromosom cheloveka: kliniko-biologicheskie aspekty. M.: Medpraktika, 2008, 300 p.
2. Vorsanova S.G., Iurov I.Iu., Kurinnaia O.S. i dr. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova, 2013, no. 8, pp. 46–49.
3. Vorsanova S.G., Iurov Iu.B., Silvanovich A.P., Demidova I.A., Iurov I.Iu. Fundamentalnye Issledovania, 2013, no. 4, (part 2), pp. 356–367.
4. Iurov I.Iu., Vorsanova S.G., Iurov Iu.B. Psikihatria, 2013, no. 1(57), pp. 51–57.
5. Iurov I.Iu., Vorsanova S.G., Iurov Iu.B. Genomnye i khromosomnye bolezni tsentral'noi nervnoi sistemy: molekuliarnye i tsitogeneticheskie aspekty. M.: Medpraktika, 2014, 384 p.
6. Huguet G, Ey E, Bourgeron T. Annu. Rev. Genomics Hum. Genet., 2013, Vol. 14, pp. 191–213.
7. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Int. Rev. Cytol., 2006, Vol. 249, pp. 143–191.
8. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Curr. Genomics, 2008, Vol.7, no. 9, pp. 452–465.
9. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Liehr T. et al. Hum. Mol. Genet., 2009, Vol. 18, pp. 2656–2669.
10. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Kurinnaia O.S. et al. Mol. Cytogenet., 2012, Vol. 5, 46.
11. Mullin A.P., Gokhale A., Moreno-De-Luca A. et al. Transl. Psychiatry., 2013, Vol. 3, e329.
12. Saito R., Smoot M.E., Ono K. et al. Nat. Methods., 2012, Vol. 9., pp. 1069–1076.
13. Sel S., Münzenberg C., Nass N. et al. Gene Expr. Patterns., 2013, Vol. 13., pp. 280–286.
14. Shi X., Wallis A.M., Gerard R.D. et al. J. Cell Sci., 2012, Vol. 125., pp. 5329–5337.
15. Vorsanova S.G., Yurov I.Y., Demidova I.A. et al. Neurosci. Behav. Physiol, 2007, Vol. 37, no. 6, pp. 553–558.
16. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. et al. J. Med. Genet., 2007, Vol.44, no 8, pp. 521–525.

Работа поступила в редакцию 10.10.2014.