

## Прогресс в генетике аутизма: на пороге новой нейробиологии

Бретт С. Абрахамс и Даниэль Х. Гешвинд

### Аннотация

Аутизм представляет собой гетерогенный синдром, определяемый по нарушениям в трёх ключевых областях: социальном взаимодействии, речи и диапазоне интересов. Недавние исследования привели к идентификации ряда генов, ответственных за восприимчивость к аутизму, и к росту понимания вклада возникших *de novo* (впервые) и унаследованных вариаций числа копий генов. Перспективные стратегии применяются также для выявления распространённых рискованных вариантов генов. Системный биологический подход, включающий профилирование экспрессии генов с помощью ДНК-чипов, наготове к тому, чтобы дать дополнительное проникновение в сущность этой группы расстройств, в которой разнородность, как генетическая, так и фенотипическая, проявляется как главенствующая черта.

Аутическое расстройство находится на наиболее тяжёлом конце группы расстройств нейроразвития, называемых расстройствами аутистического спектра (РАС), которым свойственны общие черты нарушения реципрокного социального взаимодействия. Мета-анализ распространённости РАС показывает, что им подвержены приблизительно 37 человек из 10 000. РАС охватывают несколько клинически определённых состояний (см. Врезку 1 и Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам): первазивное расстройство развития неуточнённое и аутическое расстройство наиболее распространены, тогда как синдром Аспергера встречается реже. Риск РАС повышен у мальчиков — эффект, который становится ещё более выраженным в так называемых высокофункциональных случаях.

#### Врезка 1. Классификация и распространённость РАС

Для диагностирования аутического расстройства (13 случаев на 10 000) должны иметься специфические нарушения в каждой из трёх ключевых областей до возраста трёх лет. В социальной области общими являются нарушения использования невербальной коммуникации (мимики и языка тела) или уменьшение спонтанных попыток разделить интересы с другими. В плане речи черты проявляются как задержка либо отсутствие или же как сложности с иницированием и поддержанием разговора. Аномалии в плане ограниченного и/или повторяющегося поведения могут проявляться как ненормальная увлечённость занятиями, негибкая приверженность распорядку или ритуалам или повторяющиеся двигательные действия. Мужской пол по сравнению с женским представлен избыточно (приблизительно 4:1) — эффект, не определяющийся, по-видимому, X-хромосомными локусами. Интересно, что это отношение полов приближается к 1:1, если рассматривать только тяжёлые случаи аутизма.

Для описания страдающих заболеванием детей полезны дополнительные термины, базирующиеся на фенотипических проявлениях, хотя следует помнить, что диагноз расстройства аутистического спектра (РАС) во многих случаях осложняется серьёзной когнитивной задержкой. Лица с синдромом Аспергера (2.6 на 10 000) демонстрируют нарушения в социальной области и в области ограниченного и/или повторяющегося поведения, но в большинстве своём используют речь соответствующим возрасту образом и не имеют умственной отсталости. В числе этих случаев лица мужского пола также представлены избыточно (приблизительно 8:1). Лица с первазивным расстройством развития неуточнённым (*pervasive developmental disorder – not otherwise specified* (PDD-NOS); 20.8 на 10 000) демонстрируют значимые нарушения в каждой из ключевых областей, однако не удовлетворяют соответствующим образом диагностическим критериям аутического расстройства. Расстройство Ретта (см. основной текст; Таблицу 1) и дезинтегративное расстройство детского возраста (нормальное развитие до двух лет с последующей регрессией) менее распространены, однако в текущей версии Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам также относятся к числу РАС.

Другие важные термины, которые стоит здесь упомянуть, включают понятие «заболеваний широкого

спектра» — категория, указывающая обычно на диапазон проявлений, в который входят аутическое расстройство, синдром Аспергера и PDD-NOS. Подобным же образом термин «идиопатия» применяется для описания большого числа заболеваний неизвестной этиологии. Несмотря на то, что методологические проблемы мешают дать точную оценку изменения частоты распространения во времени, данные указывают на не менее чем двукратное увеличение числа случаев РАС за последние годы. Большинство связывает это увеличение с ростом осведомлённости и с применением более широких диагностических критериев, однако этим не исключается участия в модулировании риска РАС факторов окружающей среды. Заболеваемость поднимают пренатальные и перинатальные осложнения, и, как полагают, риск увеличивают и вирусные инфекции — в частности, краснуха. Также признано, что возраст отцов среди отцов заболевших детей выше — результат, который может соотноситься с ростом количества возникших *de novo* вариаций числа копий генов при РАС. Неопубликованные оценки частоты одновременного наличия аутического расстройства у dizиготных близнецов могут достигать 25% (Дж. Холлмайер, личное сообщение). Если данная картина подтвердится, можно допустить участие внутриутробных факторов, впрочем, при этом сохранится высокая величина наследуемости, равная 0.7. Также приводятся доводы за вклад эпигенетических модификаций, однако, хотя, вероятно, они и важны, способ и степень их участия ещё предстоит определить. Пока факторы риска РАС, дополнительные к генетическому, выявляются, можно формально адресоваться к вариантам взаимодействия этих молекул с окружающей средой.

При хронологическом обзоре исследований РАС мы сфокусируемся на кратком изложении истории генетических разработок в этой области, а также на разнообразии применяемых методов. До 1970-х годов то, что аутизм имеет серьёзную биологическую основу, широкого признания не встречало. Вместо этого в качестве потенциальных причин привлекались различные психодинамические интерпретации, в том числе приписывающие роль холодному или отстранённому стилю материнства. Важность генетического вклада стала ясной в 1980-е, когда было замечено сопутствие РАС хромосомным расстройствам и редким синдромам. Последующие близнецовые и семейные исследования дали дальнейшую поддержку сложной генетической этиологии, однако ограничения накладывало отсутствие единых диагностических критериев. Разработка в начале 1990-х действенных диагностических и оценочных инструментов, из которых в первую очередь заслуживают упоминания Autism Diagnostic Interview – Revised (ADI-R) и Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS), устранив эту проблему, имела решающее значение для развития международных исследований РАС. Эта работа, в сочетании с важными техническими достижениями, позволила в конце 1990-х впервые провести ассоциативные исследования генов-кандидатов и приложить усилия по ресеквенированию. Последовавшие полногеномные исследования связей были использованы для выявления дополнительных представляющих потенциальный интерес локусов. Хотя приложение полногеномных техник к оценке вариаций числа копий генов только началось, в этих исследованиях уже выявлено большое количество новых потенциально важных локусов-кандидатов.

Таким образом, по контрасту с полным отсутствием какого-либо понимания биологии РАС не далее как 30 лет назад, мы теперь знаем, что на установленные мутации, генетические синдромы и возникшие *de novo* вариации числа копий приходится около 10–20% случаев РАС (Врезка 2; Таблица 1). Поразительный результат, однако, состоит в том, что ни одна из упомянутых причин не описывает более 1–2% случаев, что напоминает ситуацию с умственной отсталостью (УО) — перекрывающимся, но отличным синдроме нейроразвития, который вызывается не одной главной генетической причиной, а большим перечнем сравнительно редких мутаций. Несмотря на такую разнородность РАС, были выдвинуты гипотезы, цель которых заключалась в сопоставлении редких и распространённых вариантов генов на уровне биологических функций, затронувшие нескольких биологических предметов, включая повреждение синаптических функций и аномалии связей в головном мозге (Врезка 3). Тем не менее, относительную долю случаев РАС, которая объясняется редкими или распространёнными генетическими вариациями (или теми и другими), ещё предстоит определить.

## Врезка 2. Работа с разнородностью РАС

Имеющиеся данные позволяют предположить, что синдромы, у которых есть связь с расстройствами аутического спектра (РАС), дают по отдельности не более 1–2% случаев РАС (см. Таблицу 1). Это сравнимо с неклассифицированными цитогенетическими повреждениями, наблюдаемыми методом G-бэндинга (~6–7% случаев), и с неклассифицированными возникшими *de novo* вариациями числа копий генов, видимыми при помощи молекулярных техник (~2–10% случаев). Если взять всё вместе, то, по-видимому, известными синдромами, цитогенетически наблюдаемыми повреждениями и редкими возникшими *de novo* мутациями описывается 10–20% случаев. Можно было бы использовать

эту разнородность для определения ключевых черт, являющихся общими для всех разновидностей аутизма, и таким образом выявить основу патогенеза.

**Таблица 1.** Связанные с РАС синдромы

Синдром	Ген(ы), ассоциированные с этим синдромом	Доля пациентов с синдромом, имеющих РАС	Доля пациентов с РАС, имеющих синдром
Дупликация 15q — синдром Ангельмана	<i>UBE3A</i> (и другие)	>40%	1–2%
Делеция 16p11	Неизвестно	Высокая	~1%
Делеция 22q	<i>SHANK3</i>	Высокая	~1%
Фокальная кортикальная дисплазия — эпилептический синдром	<i>CNTNAP2</i>	~70%	Малая
Синдром хрупкой X-хромосомы	<i>FMR1</i>	25% среди лиц мужского пола; 6% — среди женского	1–2%
Синдром Жубера	Ряд локусов	25%	Малая
Синдром Потоцки–Лупски	Хромосомная позиция 17p11	~90%	Неизвестна
Синдром Смита-Лемли-Опитца	<i>DHCR7</i>	50%	Малая
Синдром Ретта	<i>MECP2</i>	Все лица с синдромом Ретта	~0.5%
Синдром Тимоти	<i>CACNA1C</i>	60–80%	Неизвестна
Туберозный склероз	<i>TSC1</i> и <i>TSC2</i>	20%	~1%

Приводимые в таблице частоты зависят от оцениваемой популяции. Частоты, например, могут быть выше у лиц из семей с единственным случаем по сравнению с лицами из семей со множественными случаями, а также выше у дисморфичной популяции с умственной отсталостью по сравнению с идиопатической популяцией. Слова вроде «высокая» использованы для тех синдромов, по которым нет хороших оценок (то есть была выявлена лишь горстка людей с синдромом, о котором речь). Следует также отметить, что ни в одном из цитируемых здесь исследований не было указано, что оценивание на расстройство аутистического спектра (РАС) проводилось путём слепого первичного диагностирования пациента. Ген *CACNA1C* кодирует белок – компонент управляемых напряжением кальциевых каналов L-типа; ген *CNTNAP2* — трансмембранный контактин-ассоциированно-подобный белок 2; ген *DHCR7* — белок 7-дегидрохолестерин-редуктазу; ген *FMR1* — белок «fragile X mental retardation 1»; ген *MECP2* — метил-СрG-связывающий белок 2; ген *SHANK3* — белок «SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3»; ген *TSC1* ответственен за туберозный склероз 1-го типа; *TSC2* — за туберозный склероз 2-го типа; ген *UBE3A* кодирует белок убиквитин-лигазы E3A.

### Врезка 3. Нейробиологические гипотезы насчёт РАС

В настоящее время нет единой главенствующей нейробиологической теории РАС. Данное наблюдение отражает, предположительно, как разнородность играющих роль механизмов, так и краткость истории молекулярных работ по изучению этих расстройств. Несмотря на общий консенсус в отношении начала развития, по поводу первичного характера повреждения(-ий) согласия мало. Преобладающие гипотезы, при всём их разнообразии, можно соотнести с клеточными, областными или системными дисфункциями.

Из объяснений на клеточном уровне в настоящее время доминируют те, в которых фигурируют синапсы, хотя способ, по которому генерализованная дисфункция синапсов может вести к специфическим нарушениям в поведении, щадя в то же время множество аспектов познания,

продолжает оставаться под серьёзным вопросом. В одной из гипотез предполагается объединяющая роль глутаматергической нейромедиации — теория, подкрепляемая тем фактом, что уменьшение генной дозировки GluR5 может улучшить РАС-подобные черты у мышей с хрупкой X-хромосомой. Другие приводят доводы за то, что дефект заключён в тормозном синапсе; в этой модели также описываются эпилептические припадки, наблюдаемые у подгруппы пациентов с РАС. В то же время существуют веские аргументы в пользу участия серотонина, что в потенциале описывает нарушения как в головном мозге, так и за пределами центральной нервной системы. Также в качестве возможного механизма предлагается аномалия кальциевой сигнализации. В поддержку последней гипотезы свидетельствует то, что, как известно, некоторые молекулы, вовлечённые в синдромические РАС, действуют через внутриклеточные сигнальные пути. Важный вопрос, требующий ответа в любой из единичных обобщающих молекулярных гипотез, синаптической или какой-либо другой, — каким образом достигается когнитивная и поведенческая специфика? Широта функциональных категорий генов, выявленных до сих пор, заставляет полагать, что никакое единичное молекулярное объяснение не будет достаточным.

В числе первых «областных» гипотез были те, в которых затрагивались гистологические аномалии, в особенности связанные с мозжечком, хотя соответствующие выводы до сих пор не подтверждались по случаям заболеваний согласованно. Снижение межполушарной асимметрии, притупление активности зеркальных нейронов и отклоняющиеся от нормы связи — альтернативные «областные» гипотезы, возникшие уже в недавнее время. Области, насчёт которых сходятся исследования патологий и нейровизуализаций, включают фронтальную и переднюю височную области мозга, а также их взаимные и теменные связи, с акцентом преимущественно на районах, задействованных в совместном внимании, раннем социальном поведении и значимых предшественниках прагматической речи.

На уровне, который лежит над уровнем этих двух парадигм, находятся гипотезы о системных аномалиях, которые, как думают, играют при РАС важную роль. Различия влияния делеций 15q11 материнского и отцовского происхождения даёт значимый пример действия эпигенетических факторов. Хотя представление о роли эпигенетических факторов при РАС по-прежнему находится в зачаточном состоянии, в немногих тщательных исследованиях проводятся конкретные молекулярные связи между первичными расстройствами развития. Также в качестве объяснений РАС предлагаются гипохолестеринемия, воздействие пренатального тестостерона и гиперактивация иммунной системы. Сравнительные достоинства этих гипотез будут проверяться по мере продвижения вперёд усилий по обнаружению генов и моделированию аспектов РАС в клетках и животных системах. Решающее значение для нашего понимания того, как эти разнообразные молекулярные пути действуют совместно на уровне систем, будут иметь подходы, коренящиеся в сетевой биологии. Один из потенциальных способов согласовать известные молекулярные нарушения (в том числе те, что влияют на синаптическую передачу, межклеточные взаимодействия и внутриклеточные сигнальные пути (Таблица 2)) с данными по гистологическим и анатомическим системам, состоит в предположении, что ими вызывается развитие нарушений связей высших порядков между областями мозга.

**Таблица 2.** Данные, указывающие на гены-кандидаты, имеющие отношение к РАС

Ген	Синдром или мутация(-ии)	Воспроизводящая ассоциация	Анализ вариантов	Модель на мышах	Другие сведения	Суммарный показатель
<b>Перспективные</b>						
AVPR1A	0	0	0	1	0	1
DISC1	0	0	0	1	0	1
ITGB3	0	1	0	0	0	1
AHI1	2	0	0	0	0	2
EN2	0	1	0	1	0	2

<i>GRIK2</i>	0	1	0	0	1; гомозиготные мутации дают несиндромную умственную отсталость	2
<i>NRXN1</i>	2	0	0	0	0	2
<i>SLC25A12</i>	0	1	0	0	1; связь с аксонами, экспрессия в головном мозге при РАС разрегулирована	2
<b>Вероятные</b>						
<i>CACNA1C</i>	2	0	1	0	0	3
<i>CNTNAP2</i>	2	1	0	0	0	3
<i>MET</i>	0	1	1	0	1; экспрессия в головном мозге при заболевании снижена по сравнению с контрольной группой	3
<i>OXTR</i>	0	1	0	1	1; экспрессия в крови при заболевании снижена по сравнению с контрольной группой	3
<i>SHANK3</i>	2	0	0	0	1; модулирует глутаматно-зависимую переконфигурацию дендритных шипиков	3
<i>SLC6A4</i>	0	1	1	0	1; клинический эффект от ингибиторов, вариации связаны с объёмом серого вещества	3
<i>CADPS2</i>	2	0	1	1	0	4
<i>DHCR7</i>	2	0	1	0	1; гипохолестеринемия у части исследуемых лиц	4
<i>FMR1</i>	2	0	1	1	0	4
<i>NLGN3</i>	2	0	1	1	0	4
<i>NLGN4X</i>	2	0	1	1	0	4
<i>PTEN</i>	2	0	0	1	1; мутации приводят к аномалиям в структуре и функционировании синапсов	4
<i>TSC2</i>	2	0	1	0	1; регулирует морфологию дендритов и функционирование глутаматергических синапсов	4
<i>GABRB3</i>	2	1	0	1	1; при первазивных расстройствах развития экспрессия разрегулирована	5
<i>MECP2</i>	2	0	1	1	1; дефект <i>MECP2</i> вызывает редукцию экспрессии <i>UBE3A</i> и <i>GABRB3</i>	5
<i>TSC1</i>	2	0	1	1	1; регулирует морфологию дендритов и функционирование глутаматергических синапсов	5
<i>UBE3A</i>	2	0	1	1	1; при первазивных расстройствах развития экспрессия разрегулирована	5
<i>RELN</i>	2	1	1	1	1; уровни в головном мозге снижены при заболевании по сравнению с	6

					контрольной группой	
--	--	--	--	--	---------------------	--

Поскольку связь с заболеванием наиболее заметна в случаях редких вариантов, мы специально распределили баллы соответствующим образом. Гены, ассоциированные с синдромами, связанными с расстройствами аутистического спектра (РАС), или с мутациями, получили по 2 пункта, тогда как по другим линиям признаков давалось по 1-му пункту. Для квалификации в качестве модели на мышах требовалось наличие 2-х из 3-х ключевых черт. Средний балл по списку и стандартное отклонение составляют, соответственно, 3.3 и 1.4. Мы обозначили гены с показателем 3 и выше как вероятные. Хотя мы приложили все усилия, чтобы систематически и всесторонне оценить имеющиеся данные по каждой из рассматриваемых различных молекул, мы признаём, что эти оценки в значительной степени условны. Мы надеемся, что эта таблица (вместе с непреднамеренно упущенными генами, которые могут играть при РАС важную роль) сможет служить полезной отправной точкой для дискуссий. *AHI1* (полное название «Abelson helper intergration site 1»); *AVPR1A* кодирует рецептор 1А аргинина-вазопрессина; *CACNA1C* — компонент управляемых напряжением кальциевых каналов L-типа; *CADPS2* — Ca<sup>2+</sup>-dependent activator protein for secretion 2; *CNTNAP2* — трансмембранный контактин-ассоциированно-подобный белок 2; *DHCR7* — 7-дегидрохолестерин-редуктаза; *DISC1* — белок «нарушенный при шизофрении-1»; *EN2* — белок «engrailed homeobox 2»; *FMR1* — белок «fragile X mental retardation 1»; *GABRB3* — А-рецептор-бета-3 гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК); *GRIK2* — glutamate receptor ionotropic kainate 2 precursor; *ITGB3* — интегрин бета-3; *MECP2* — метил-СpG-связывающий белок 2; *MET* — met прото-онкоген; *NLGN3* — нейролигин-3; *NLGN4X* — белок «neuroligin 4 X-linked»; *NRXN1* — нейрексин-1; *OXTR* — рецептор окситоцина; *PTEN* — гомолог фосфотазы и тензина; *RELN* — рилин; *SHANK3* — белок «SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3»; *SLC25A12* — solute carrier family 25 (митохондриальный переносчик Арапал) member 12; *SLC6A4* — solute carrier family 6 (транспортёр нейромедиатора серотонина) member 4; *TSC1* ответственен за туберозный склероз 1-го типа; *TSC2* — за туберозный склероз 2-го типа; *UBE3A* кодирует белок убиквитин-лигазы Е3А.

Перед лицом такой неопределённости для улучшения нашего понимания генетических факторов, лежащих в основе РАС, требуется множество параллельных подходов. Эти методики включают в себя ассоциативные исследования генов, полногеномные и включающие совместное рассмотрение множества вносящих вклад факторов; плотное ресеквенирование с целью выявления мутаций и продолжение сбора больших, хорошо охарактеризованных когорт пациентов и их родственников для генотипно-фенотипных исследований. Здесь мы даём обзор этой захватывающей и быстро развивающейся области, в которой разнообразие генетических данных положило начало определению потенциальных биологических механизмов заболевания.

#### Ассоциативное исследование гена

Набор методов, используемых для определения корреляции (положительной или отрицательной) между определённым вариантом гена и представляющим интерес фенотипом.

#### Полногеномное исследование связей

Статистическая оценка генетических вариаций по всему геному, которая применяется с целью выявления полиморфных локусов, выделяющихся в связи с представляющим интерес фенотипом.

#### Вариация числа копий генов

Copy number variation (CNV). Вставка либо делеция сравнительно крупного фрагмента ДНК (>50 кб).

## РАС как сложная генетическая особенность

### Аутизм имеет серьёзный генетический базис

Ряд линий данных даёт поддержку генетическим факторам как преобладающей причине РАС. Во-первых, это растущий массив литературы, демонстрирующей, что мутации и структурные вариации в любом из некоторого числа генов могут резко увеличивать риск заболевания. Во-вторых, сравнительный риск того, что ребёнку будет диагностирован аутизм, в тех семьях, где им страдает его родной брат или сестра, возрастает по меньшей мере в 25 раз по отношению к частоте в популяции. В-третьих, родные братья и сёстры, а также родители больных детей в большей степени, чем представители контрольных групп, демонстрируют лёгкие когнитивные и поведенческие проявления,

качественно подобные тем, что наблюдаются у пробандов (расширенный фенотип аутизма); с этим согласуется количественное выделение подпороговых черт в этих семьях. В-четвёртых, независимые исследования близнецов, пусть и немногочисленные, показывают, что частота сопутствия у монозиготных близнецов (70–90%) в несколько раз превышает соответствующие значения для дизиготных близнецов (0–10%). Важным вопросом для последующих работ будет прояснение того, как факторы окружающей среды и генетические факторы взаимодействуют во влиянии на риск и проявления (Врезка 1).

## Генетические модели РАС

Центральное место в упомянутом вопросе о том, как генетические вариации достигают влияния на фенотипические проявления, занимает проблема того, являются ли различные аспекты РАС предметом воздействия независимых генетических модуляций или же, напротив, они представляют собой факторы риска, в значительной степени чувствительные к перекрытиям. Недавнее исследование когорты из общей популяции показало, что, несмотря на высокую величину наследуемости ( $>0.64$ ) в социальной и коммуникативной сферах, а также в сфере повторяющегося и/или ограниченного поведения, между ними наблюдалась лишь умеренная ковариация. Аналогичным образом лица с крайними показателями в одной из этих сфер не обязательно имели крайние показатели в других. Дополнительную поддержку такой олигогенной модели, в которой заболевание возникает в результате комбинированного действия множества взаимодействующих генов, дают ассоциативные исследования, в которых идентифицированы отдельные локусы для эндофенотипов, связанных с различными ключевыми областями. Эти результаты также согласуются с той точкой зрения, что несколько рискованных аллелей совместно действуют при модулировании риска в семьях с несколькими больными братьями и сёстрами.

В то же время следует признать, что в выборках из общей популяции связь между ключевыми аспектами РАС может не отображаться должным образом. Например, в выборках, состоящих из лиц с установленными РАС, техники получения данных, такие как иерархическая кластеризация и метод главных компонент выявляют единый непрерывно распределённый фактор, который даёт вклад во множество аспектов заболевания. Кроме того, из статистического анализа данных по семьям с РАС предполагается, что значительная доля случаев РАС может быть результатом доминантного действия возникших *de novo* мутаций, обладающих сниженной пенетрантностью у представительниц женского пола. Дальнейшая поддержка той идеи, что аутизм может представлять собой единый континуум, исходит от растущего списка единичных генетических повреждений, каждое из которых, по-видимому, в существенной степени достаточно для того, чтобы вызвать РАС.

В сумме эти наблюдения формируют две контрастирующие, но действенные и потенциально совместимые парадигмы, которые доминируют в настоящее время в предположениях о роли генетических вариаций в восприимчивости к РАС. Независимая наследуемость отдельных ключевых аспектов РАС даёт поддержку важности для риска заболевания и для фенотипических проявлений распространённых вариаций. В то же время, тот факт, что функциональные нарушения в единичных молекулах представляются достаточными для возникновения заболевания, заставляет полагать, что идентификация редких вариантов также существенна. Основные технические подходы, используемые при исследованиях РАС, укоренены преимущественно в какой-либо из двух этих моделей.

### Сравнительный риск

Отношение числа случаев заболевания в двух группах лиц, которые отличаются в плане любого ассоциированного с ним фактора (например, генетического полиморфизма, воздействия окружающей среды или внутриутробного повреждения).

### Когорта из общей популяции

Группа лиц, отобранных из популяции случайным образом (в отличие от тех, кто демонстрирует специфический фенотип, представляющий интерес).

### Наследуемость

Доля фенотипической изменчивости, обусловленная наследственными генетическими факторами (в отличие от факторов окружающей среды).

### Эндофенотип

Измеримая черта, которая одновременно является как наследуемой, так и связанной с конкретным аспектом изучаемого заболевания.

### **Иерархическая кластеризация**

Статистический метод, при котором набор объектов (наблюдений, индивидов или рискованных локусов) группируется в подмножества таким образом, что находящиеся внутри каждого кластера связаны друг с другом более тесно, чем объекты, отнесённые к различным кластерам.

### **Метод главных компонент**

Статистический метод, применяемый с целью упрощения наборов данных путём преобразования группы коррелированных переменных в меньшее число некоррелированных.

### **Пенетрантность**

Частота, с которой индивид, являющийся носителем аллеля данного гена, будет демонстрировать проявления, связанные с этим вариантом. Если пенетрантность ответственного за заболевание аллеля равна 100%, то соответствующая болезнь будет выражена у всех индивидов, являющихся его носителями.

### **Дисморфичность**

Наблюдаемая структурная аномалия частей тела или черт лица.

### **Синдромические РАС**

Случаи РАС, наблюдаемые в контексте известного синдрома (например, синдрома хрупкой X-хромосомы).

### **Зеркальный нейрон**

Нейрон, проявляющий активность тогда, когда субъект наблюдает или воображает моторное движение; как полагают, зеркальные нейроны лежат в основе имитации.

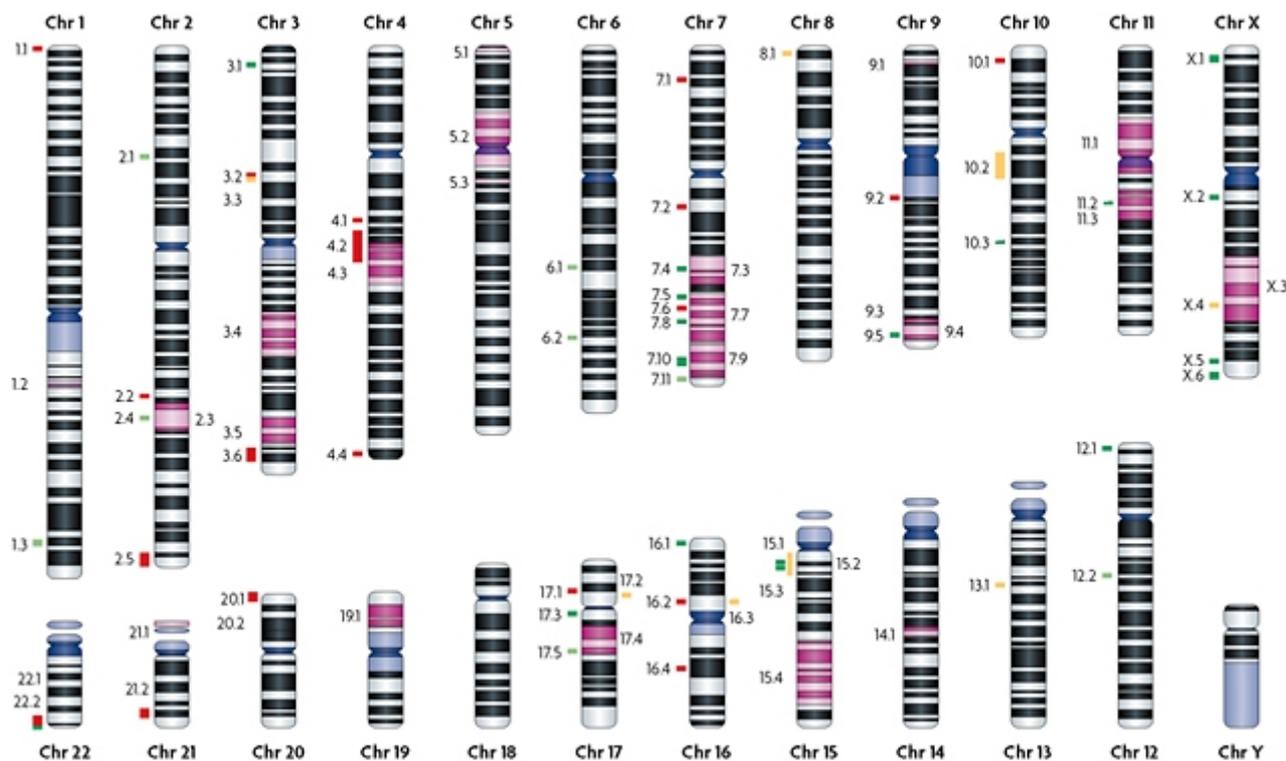
### **Совместное внимание**

Разделение интереса или переживания с другим лицом через указывание или слежение взглядом.

### **Прагматическая речь**

Практическое, социальное использование речи.

**Рис. 1.** Локусы, вовлечённые в этиологию РАС



№	Характеристика	Позиция	№	Характеристика	Позиция	№	Характеристика	Позиция
1.1	Утрата	1p36	7.4	<i>RELN</i>	7q22	15.3	Приращение	15q11–15q13
1.2	Связь	1q21–1q23	7.5	<i>MET</i>	7q31	15.4	Связь	15q22–15q26
1.3	<i>DISC1</i>	1q42	7.6	Утрата	7q31	16.1	<i>TSC2</i>	16p13
2.1	<i>NRXN1</i>	2p16	7.7	Связь	7q32–7q34	16.2	Утрата	16p11
2.2	Утрата	2q24	7.8	<i>CADPS2</i>	7q31	16.3	Приращение	16p11
2.3	Связь	2q24–2q31	7.9	Связь	7q34–7q36	16.4	Утрата	16q21
2.4	<i>SLC25A12</i>	2q24	7.10	<i>CNTNAP2</i>	7q35–7q36	17.1	Утрата	17p12
2.5	Утрата	2q37	7.11	<i>EN2</i>	7q36	17.2	Приращение	17p12
3.1	<i>OXTR</i>	3p25	8.1	Приращение	8p23	17.3	<i>SLC6A4</i>	17q11
3.2	Утрата	3p14	9.1	Связь	9p24	17.4	Связь	17q11–17q21
3.3	Приращение	3p14	9.2	Утрата	9q12	17.5	<i>ITGB3</i>	17q21
3.4	Связь	3q22	9.3	Связь	9q33	19.1	Связь	19p13
3.5	Связь	3q25–3q27	9.4	Связь	9q34	20.1	Утрата	20p13
3.6	Утрата	3q27–3q28	9.5	<i>TSC1</i>	9q34	20.2	Утрата	20p13
4.1	Утрата	4q21	10.1	Утрата	10p14–10p15	21.1	Связь	21q11
4.2	Утрата	4q21–4q23	10.2	Приращение	10q11–10q21	21.2	Утрата	21q22
4.3	Связь	4q22–4q25	10.3	<i>PTEN</i>	10q23	22.1	Утрата	22q13
4.4	Утрата	4q35	11.1	Связь	11p12–11p13	22.2	<i>SHANK3</i>	22q13
5.1	Связь	5p15	11.2	<i>DHCR7</i>	11q13	X.1	<i>NLGN4X</i>	Xp22

5.2	Связь	5p13–5q11	11.3	Связь	11q13–11q14	X.2	<i>NLGN3</i>	Xq13
5.3	Связь	5q12	12.1	<i>CACNA1C</i>	12p13	X.3	Связь	Xq21–Xq25
6.1	<i>GRIK2</i>	6q21	12.2	<i>AVPR1A</i>	12q14–12q15	X.4	Приращение	Xq24
6.2	<i>AHI1</i>	6q23	13.1	Приращение	13q14	X.5	<i>FMR1</i>	Xq27
7.1	Утрата	7p21	14.1	Связь	14q23	X.6	<i>MECP2</i>	Xq28
7.2	Утрата	7q11	15.1	<i>UBE3A</i>	15q11			
7.3	Связь	7q22–7q32	15.2	<i>GABRB3</i>	15q12			

Цифры в колонках таблицы, содержащих идентификационные номера, соответствуют цифрам на схематических изображениях отдельных хромосом. Красными и жёлтыми столбиками обозначены, соответственно, возникшие *de novo* утраты и приращения, которые наблюдаются при заболевании, но не в контрольных группах. Зелёные столбики соответствуют генам, которые, согласно наблюдениям, модулируют риск расстройств аутистического спектра (РАС) (через редкие синдромы либо через генетическую связь): светло-зелёными и тёмно-зелёными столбиками представлены, соответственно, перспективные и вероятные гены-кандидаты, см. определение при Таблице 2. Участки, затенённые пурпурным, соответствуют пикам связи. При составлении таблицы рассматривались данные исключительно по людям. *AHI1* (полное название «Abelson helper intergration site 1»); *AVPR1A* кодирует рецептор 1А аргинина-вазопрессина; *CACNA1C* — компонент управляемых напряжением кальциевых каналов L-типа; *CADPS2* — Ca<sup>2+</sup>-dependent activator protein for secretion 2; *CNTNAP2* — трансмембранный контактин-ассоциированно-подобный белок 2; *DHCR7* — 7-дегидрохолестерин-редуктазу; *DISC1* — белок «нарушенный при шизофрении-1»; *EN2* — белок «engrailed homeobox 2»; *FMR1* — белок «fragile X mental retardation 1»; *GABRB3* — А-рецептор-бета-3 гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК); *GRIK2* — glutamate receptor ionotropic kainate 2 precursor; *ITGB3* — интегрин бета-3; *MECP2* — метил-СpG-связывающий белок 2; *MET* — met прото-онкоген; *NLGN3* — нейролигин-3; *NLGN4X* — белок «neuroligin 4 X-linked»; *NRXN1* — нейрексин-1; *OXTR* — рецептор окситоцина; *P TEN* — гомолог фосфатазы и тензина; *RELN* — рилин; *SHANK3* — белок «SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3»; *SLC25A12* — solute carrier family 25 (митохондриальный переносчик Аралар) member 12; *SLC6A4* — solute carrier family 6 (транспортёр нейромедиатора серотонина) member 4; *TSC1* ответственен за туберозный склероз 1-го типа; *TSC2* — за туберозный склероз 2-го типа; *UBE3A* кодирует белок убиквитин-лигазы Е3А.

## Взгляд в будущее

Идентификация редких мутаций указала на многочисленность генов, причастных к этиологии РАС, и на разнообразие их функций. Хотя в большинстве случаев причинную связь ещё предстоит показать, значительная подгруппа представляется существенной в плане модуляции риска заболевания. Эти возникшие *de novo* мутации вместе с наследуемыми на фоне редких синдромов, каждая из которых по-отдельности ответственна не более чем за 1–2% случаев, описывают, однако, по меньшей мере 10–20% случаев РАС (Таблица 1). Доля РАС, объяснение которых в конце концов будет достигнуто в рамках таких крупномасштабных генетических эффектов (в противоположность мультигенному взаимодействию) должна проясниться в ближайшие год или два.

Принимая во внимание различия в экспрессии и неполную пенетрантность среди носителей одной и той же редкой мутации, остаётся важным понять образ взаимодействия этих редких вариантов с распространёнными аллелями. Кроме того, нормальное распределение РАС-подобных черт в популяции, а также повышенная частота принадлежности к расширенному фенотипу аутизма среди близких родственников пробандов дают аргументы в пользу важности роли распространённых вариаций. То, что к настоящему времени независимо показано, что некоторые из этих распространённых вариантов модулируют риск и/или проявления, свидетельствует также о значительных успехах. Существенная проблема здесь, однако, заключается в продолжении акцентирования внимания на категориальных измерениях (к примеру, болен человек или нет). Взамен этого, для того, чтобы подходящим образом выявить рискованные аллели и понять пути, по которым эти варианты вносят вклад в патологию, потребуются количественные эндофенотипы. С биологической перспективы распространённые варианты, похоже, обособляются гораздо выпуклее при изучении с оглядкой на более специфичные фенотипы, включающем измерения экспрессии генов, исследование структуры головного мозга и количественных аспектов социального поведения или коммуникации.

Использование крайних в количественном отношении точек позволит также оценить, могут ли гены, модулирующие риск РАС, вносить вклад в аспекты нормальных фенотипических вариаций. Например, ассоциация вариаций в *CNTNAP2* с началом речи повышает вероятность того, что изменения в этом гене могут также модулировать соотносящиеся с речью когнитивные фенотипы как в общей популяции, так и при других, клинически различных, но взаимосвязанных расстройствах.

Также существенен и поддается немедленной интерпретации вопрос о том, обладают ли РАС различных этиологий общим молекулярным механизмом, и если да, то ясны ли отношения между лежащими в основе генами. С учётом наблюдаемой разнородности понимание того, как функционально взаимодействуют факторы риска, представляет собой важнейший шаг к разработке терапевтического вмешательства. Хотя этиологическая разнородность будет значительно осложнять перевод добытых генетикой результатов из лабораторий в клиники, они могут оказаться полезными для выявления общих целей терапевтического вмешательства. С разнородностью РАС, как обсуждалось выше, связано отсутствие ясности вокруг специфики соотношений между РАС, УО и другими нейropsychиатрическими состояниями. Хотя они могут проявляться совместно, то, что они также наблюдаются и независимо, даёт благоприятную возможность для понимания перекрытия между УО и аутизмом на уровне структуры и функций головного мозга. Другие сопутствующие расстройства, наблюдаемые в семьях пробандов с РАС, также дают важную отправную точку для исследования генетических и биологических границ этих состояний. К примеру, некоторые из наблюдаемых при РАС речевых дефицитов видны также и при других расстройствах, таких как специфическое расстройство речи. Подобным же образом аспекты фронтальной исполнительной и социальной дисфункций, по-видимому, перекрываются с другими детскими расстройствами нейроразвития, такими как синдром дефицита внимания с гиперактивностью. Эти концепции подкрепляют идею, что имеющиеся в настоящее время клинические представления о границах между нейropsychиатрическими расстройствами не обязаны быть репрезентативными в отношении лежащей в основе генетической или биологической этиологии. На практическом уровне эти данные дают поддержку оцениванию предположительно связанных с РАС вариантов у незатронутых ими членов семей, которое проводится, как правило, с участием контрольных групп и когорт с другими расстройствами нейроразвития (например, с неспецифической УО, шизофренией и биполярным расстройством). Также здесь может оказаться полезным использование редких подтипов заболеваний с целью определения связей как с РАС, так и с клинически отдельными расстройствами с перекрывающимися чертами.

Наконец, наша цель должна заключаться в интегрировании имеющихся и вновь выявляемых генов-кандидатов в наше представление о функционировании мозга человека. Такие попытки дадут, вероятно, важную информацию не только о РАС, но и о близких расстройствах, в которых воздействие на поведение осуществляется через нарушение функций отчасти тех же областей и цепей. Поскольку гены модулируют поведение путём сложной во временном и позиционном плане экспрессии, важное значение будут иметь анализ генов-кандидатов как по развитию, так и по биоматериалам пациентов (пример — [Программа содействия изучению тканей при аутизме \(Autism Tissue Program\)](#)). Достижения в области системной биологии должны стать важнейшей платформой для объединения модулирующих эффектов многих взаимодействующих генов с функциональными данными, собранными путём многоуровневого анализа.

Из того, что пройден путь от господства психодинамических теорий аутизма не далее как в 1970 г. до знания свыше 20 *bona fide* (добросовестно найденных) генов в настоящее время, следует вывод, что за относительно короткий срок был достигнут значительный прогресс. Особенно показательно то, что идентификация практически всех связанных с РАС генов и синдромов произошла в течение последних 10–20 лет. «Ген аутизма» в исследованиях связей не найден, однако недвусмысленно показано, что для объяснения этой группы расстройств потребуются более сложные решения. Появление новых технологий — и, в частности, возможности вербовать для исследований семьи через интернет — позволит инициировать основанные на изучении популяций стратегии, которые смогут дать более приемлемые ответы. Несмотря на огромный объём предстоящей работы, ландшафт для будущих исследований РАС намечен и выглядит многообещающе как никогда.

### **Фронтальные исполнительные функции**

Фронтальные исполнительные функции описывают многообразные аспекты высшего сознания (например, внимание, рабочую память и суждение о связях), которые регулируются лобными долями и взаимосвязанными субкортикальными цепями.

---

Текст составлен по материалам статьи Бретта С. Абрахамса и Даниэля Х. Гешвинда [«Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology»](#) (см. также иллюстрацию к ней [«FIGURE 1 | Loci implicated in ASD etiology»](#)). Онлайн-версия расположена по адресу <http://www.aspergers.ru/node/175>.