

# Семинар 4

## Немцова М.В.

### Медицинская генетика

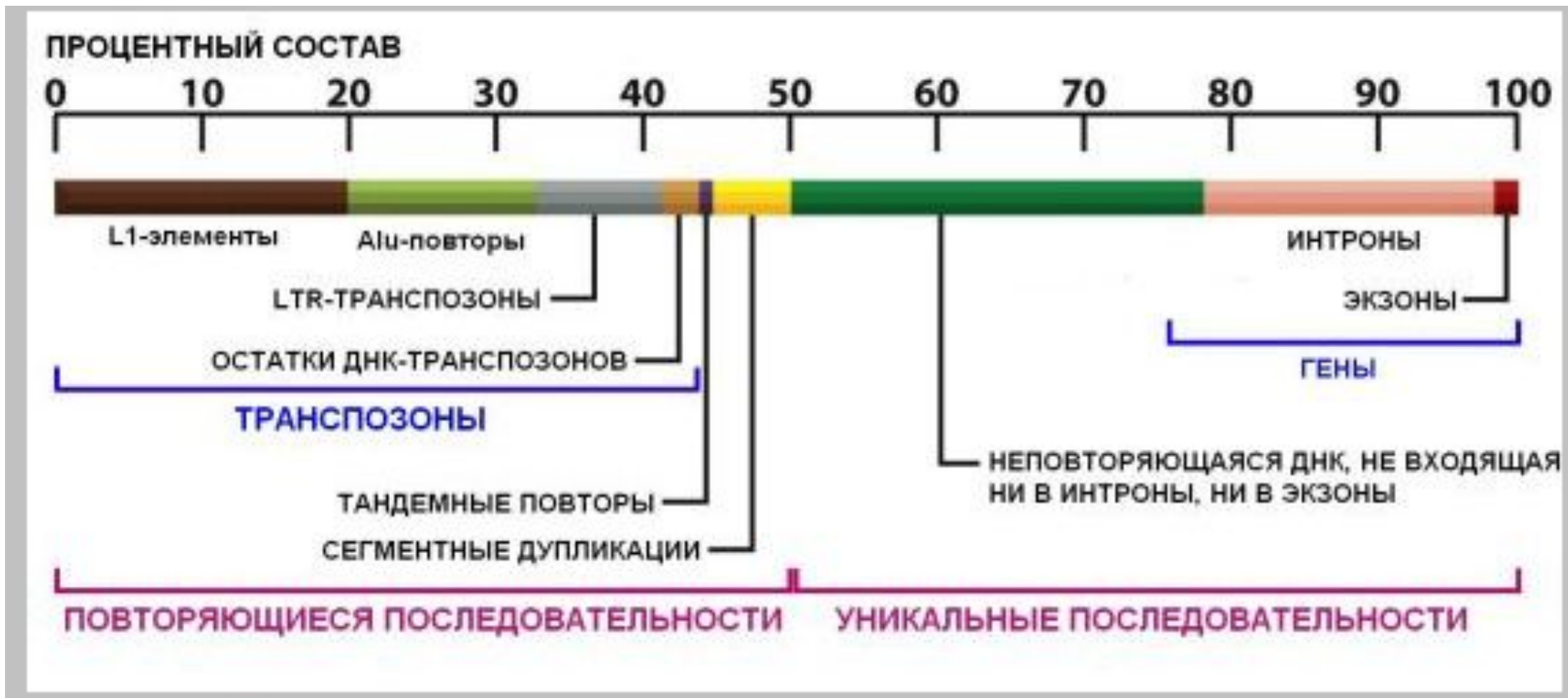
#### Фармация Курс 3 ЦИОП «Медицина будущего»

Повторяющиеся элементы в геноме человека.  
Механизмы экспансии тринуклеотидных повторов.  
Характеристика болезней экспансии. Болезни экспансии кодирующих повторов (хорея Гентингтона, болезнь Кеннеди, спино-церебеллярные атаксии).

Организм	Всего повторов в геноме	Сателлиты и простые повторы	Мобильные элементы
Кукуруза	70%	10%	60%
Рис	35%	9%	26%
Рожь	87%	15%	72%
Нематода	16%	7%	9%
Медовая пчела	8%	6%	2%
Дрозофила	16%	6%	10%
Москит	95%	11%	84%
Курица	16%	7%	9%
Мышь	62%	15%	47%
Человек	64%	17%	46%

**Классическая работа Бриттена и Кона (Britten, Kohne, 1968) по кинетике ренатурации ДНК показала, что геномы высших эукариот можно грубо разделить на четыре фракции:**

- самокомплементарная ДНК (foldback DNA) – палиндромные последовательности**
- высоко повторенная ДНК (highly repetitive DNA) – короткие от нескольких нуклеотидов до сотни (примерно 500,000 копий на геном)**
- умеренно повторенная ДНК (middle repetitive DNA) - последовательности от сотен до тысяч н.п. (до 100 копий на геном)**
- уникальные последовательности (single-copy DNA).**



**5% - кодирующая ДНК**

**15% - сателлитная ДНК**

**10% - Alu-повторы**

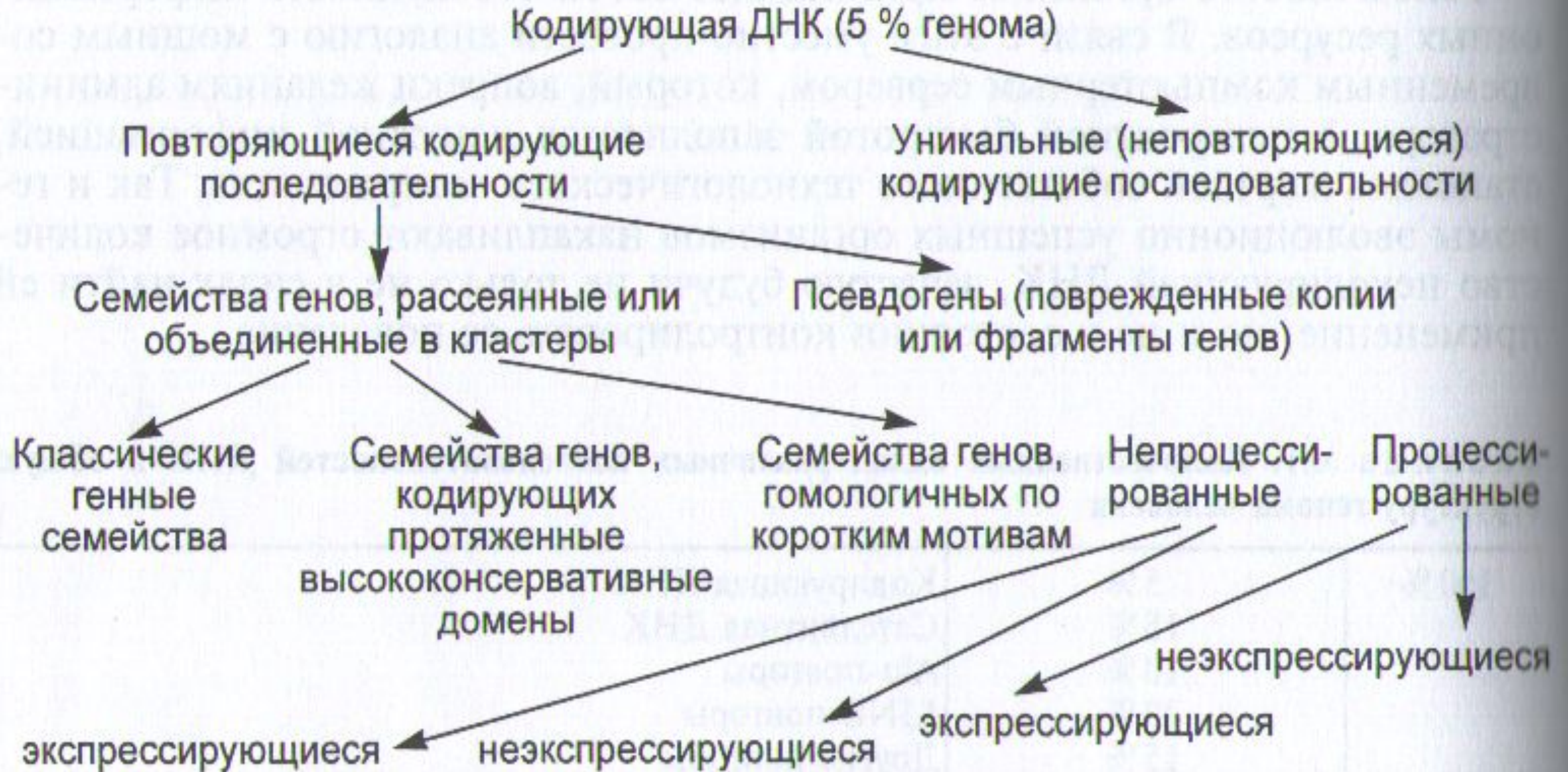
**20% - LINE-повторы**

**15% - другие повторы**

**35% - уникальная некодирующая ДНК**



# Классификация повторов в кодирующей ДНК



# Мультигенные семейства

1. В **классические семейства** объединяют гены, отличающиеся высокой гомологией по всей длине или, по крайней мере, в кодирующих участках: гены рРНК, гистоновых белков.
2. В **семействах генов, кодирующих протяженные высококонсервативные домены**, наблюдается гомология между отдельными участками генов, при этом гомология по другим кодирующим участкам может отсутствовать (например, семейства генов транскрипционных факторов, в которых консервативные домены кодируют ДНК-связывающие домены).
3. **Семейства генов, кодирующих продукты с короткими консервативными мотивами** (РНК-геликазы с DEAD-мотивом, WD-семейство, LIM-семейство, анкириновое семейство).
4. **Генные суперсемейства** – семейства генов с общей эволюционной историей, но имеющих степень гомологии более низкую, чем внутри семейств (гены HLA, TCR, иммуноглобулинов образуют суперсемейство иммуноглобулинов).



# Кластеры генов

Некоторые генные семейства расположены компактно на одной или нескольких хромосомах, самое крупное из которых – семейство генов обонятельного рецептора. У человека многие из них инактивированы, возможно, поэтому у него снижено обоняние по сравнению с другими млекопитающими.

Семейство	Число копий на гаплоидный геном	Характеристика кластера (кластеров)	Хромосома
Гены гормонов роста	5	Протяженность около 67 т.п.н., содержит один непроцессированный псевдоген	17(q22-q24)
НОХ	38	4 кластера	2p, 7, 12, 17
Гены обонятельных рецепторов	~1000	Около 25 крупных кластеров по всему геному	На многих хромосомах
Гены тяжелых цепей главного комплекса гистосовместимости I класса	~20	Кластер протяженностью около 2 м.п.н.	6p
Гистоновые гены	61	Небольшие кластеры на нескольких хромосомах. Два крупных кластера на хромосоме 6	На многих хромосомах

# Рассеянные генные семейства

Рассеянные семейства в зависимости от происхождения разделяют на:

- Семейства генов, произошедших из разных геномов (митохондриальные и ядерные гены).
- Семейства, возникшие в результате дупликаций генов (например, семейство генов *РАХ* представлено 9 экспрессирующимися копиями на разных хромосомах)
- Семейства генов, возникших в результате ретропозиции (включают копии генов, полученных из РНК с помощью обратной транскрипции, большинство копий неактивны – процессированные псевдогены).

Семейство	Число копий на гаплоидный геном	Характеристика
<i>NF1</i> (нейрофиброматоз I типа)	>12	Один функционально активный ген на хромосоме 17q11.2, остальные — поврежденные не процессированные копии ДНК
Гены глицеральдегид 3-фосфатдегидрогеназы	>18	Один функционирующий ген на 11-й хромосоме, остальные — процессированные псевдогены
Актиновые гены	>20	Четыре функционирующих гена и множество процессированных псевдогенов
<i>РАХ</i>	9	Все гены экспрессируются, расположены на нескольких хромосомах

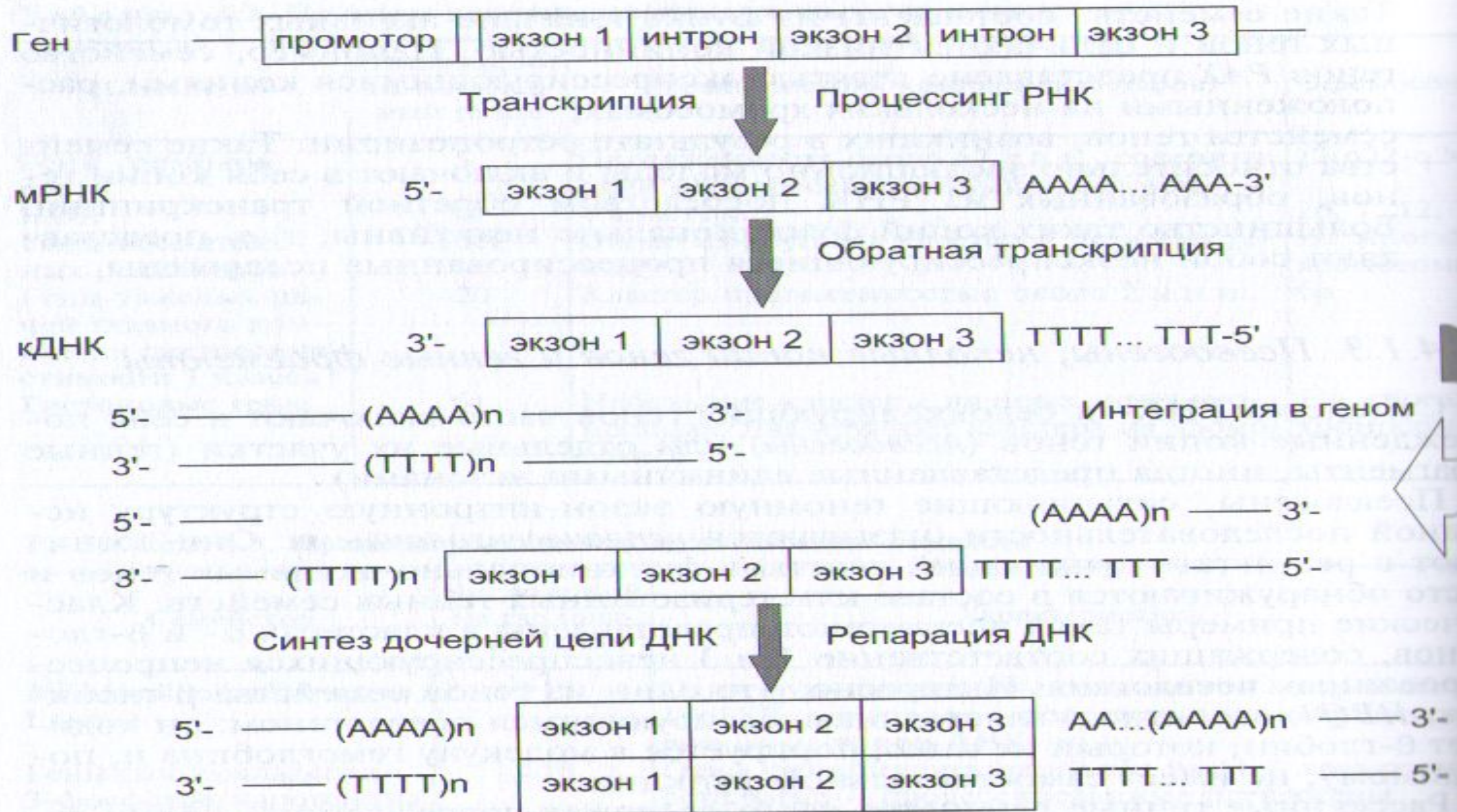


# Псевдогены

**Псевдогены** – копии генов с утраченной функцией. Если они сохраняют экзон-интронную структуру исходного гена, то это – **непроцессированные псевдогены**. Они возникают в результате дупликации участков функционально активных генов и часто обнаруживаются в составе кластеров (например, гены  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобинов, содержащих, соответственно, 1 и 3 непроцессированных псевдогена, и *HbQ1* – экспрессирующийся псевдоген  $\beta$ -глобина).

Копии генов, возникших при копировании молекулы мРНК через кДНК, называются **процессированными псевдогенами**. Они состоят только из экзонных последовательностей, подавляющее большинство неактивны (например, более 1 млн. Alu-последовательностей в геноме человека). Пример экспрессирующегося процессированного псевдогена – ген пируватдегидрогеназы *PDHA2*.

# Образование процессированного псевдогена



# Клиническое значение образования псевдогенов

Тандемное повторение гомологичных последовательностей генов и псевдогенов в пределах кластеров способствует повышению частоты неравного кроссинговера и развитию генетических болезней в результате потери или изменения последовательности функционально активной ДНК.

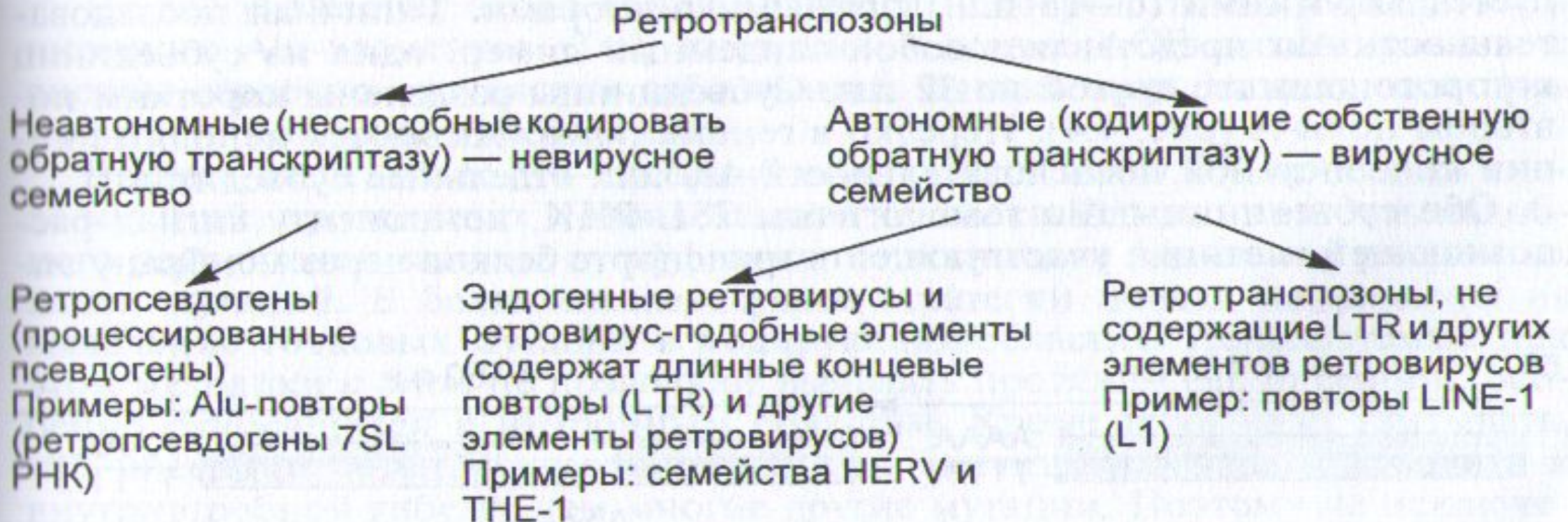
Около 95% случаев дефицита стероид-21-гидроксилазы связаны с рекомбинацией между функционально активным геном *CYP21B* и близко расположенным псевдогеном *CYP21A*.

Наличие псевдогенов может осложнять подбор праймеров для ПЦР с целью поиска мутаций в функциональном гене из-за высокой гомологии между их последовательностями ДНК.



# Рассеянные некодирующие повторы

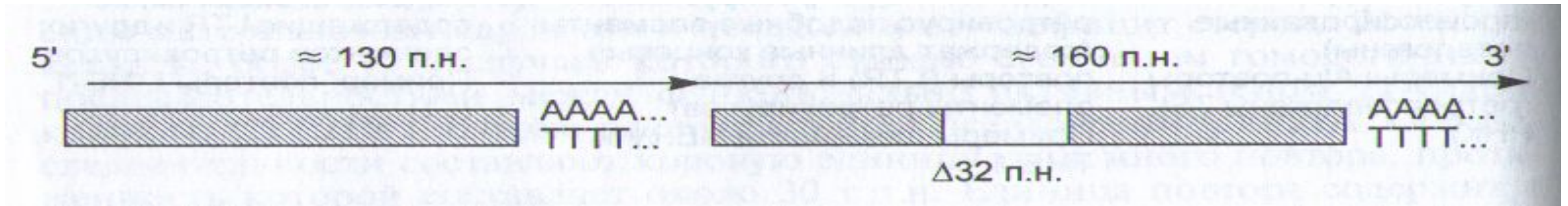
Подавляющее большинство рассеянных некодирующих повторов – мобильные элементы генома – транспозоны и, в особенности, ретротранспозоны. Это эндогенные геномные компоненты, способные распространяться в геноме посредством мРНК, составляя до 45% ядерной ДНК человека





# Короткие рассеянные повторы

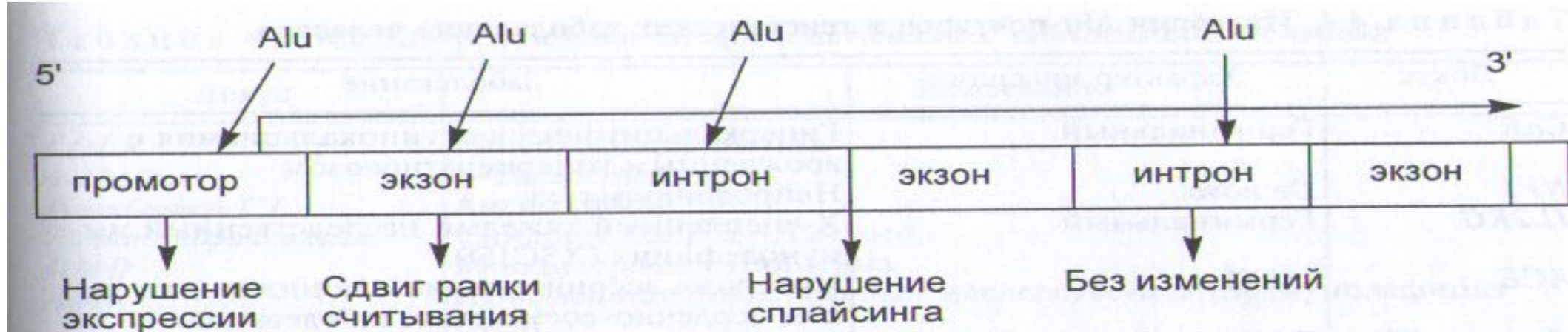
SINE – short interspersed nuclear elements. Средняя длина коровой единицы 100-300 п.н. (например, MIR – mammalian wide interspersed repeats – у человека они занимают до 2% генома. Наиболее представительное множество SINE – Alu-семейство. Alu-повтор содержит внутренний промотор для РНК-полимеразы III, возник путем ретропозиции гена 7SL-РНК.



Последовательность Alu-повтора длиной 280 п.н. – тандемный димер, одна из субъединиц которого на 32 п.н. короче другой, они разделены участком поли-А, сама коровая единица фланкируется прямыми повторами по 6-18 п.н. Геном человека содержит более 1 млн. Alu-элементов.

# Эффекты инсерции Alu-повторов

Инсерции Alu-элементов составляют 0,1% от общего числа мутаций, приводящих к заболеваниям человека.



Локус	Характер инсерции	Заболевание
<i>CaR</i>	Герминальный	Гиперкальциурическая гипокальциемия с врожденным гиперпаратиреозом
<i>NF1</i>	<i>De novo</i>	Нейрофиброматоз
<i>IL2RG</i>	Герминальный	X-сцепленный тяжелый наследственный иммунодефицит (XSCID)
<i>ACE</i>	~50 %	Инсерция ассоциирована с пониженным риском сердечно-сосудистых заболеваний
Фактор IX	Герминальный	Гемофилия В
<i>EYA1</i>	<i>De novo</i>	Бранхио-ото-ренальный синдром
<i>FGFR2</i>	<i>De novo</i>	Синдром Аперта
<i>ChE</i>	Один семейный случай (Япония), у больного инсерции в обоих аллелях гена холинэстеразы	Дефицит холинэстеразы
<i>APC</i>	Герминальный	Наследственный инфильтративный фиброматоз
<i>Btk</i>	Герминальный	X-сцепленная агаммаглобулинемия
Ингибитор C1	<i>De novo</i>	Дефицит комплемента
<i>GK</i>	?	Дефицит глицеролкиназы



# Повторяющиеся последовательности в ДНК

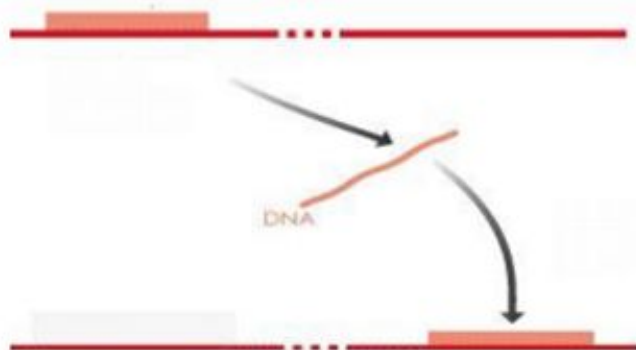


## Диспергированные повторы



### Транспозоны

мобильные элементы, репликация которых включает перемещение своей ДНК последовательности на новое место в геноме

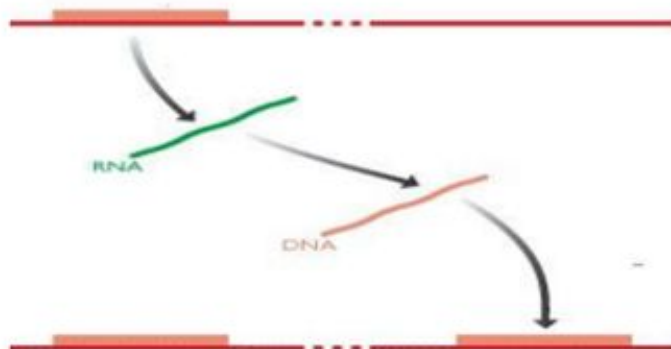


- 2-3% генома человека
- Примеры: *MER1*, *MER2*



### Ретротранспозоны

мобильные элементы, которые могут самовоспроизводиться в геноме, осуществляя реакцию обратной транскрипции.



- 42% генома человека
- Примеры: *Alu*, *MIR*, *LINE1*, *LINE2*.....

## Открытие мобильных элементов



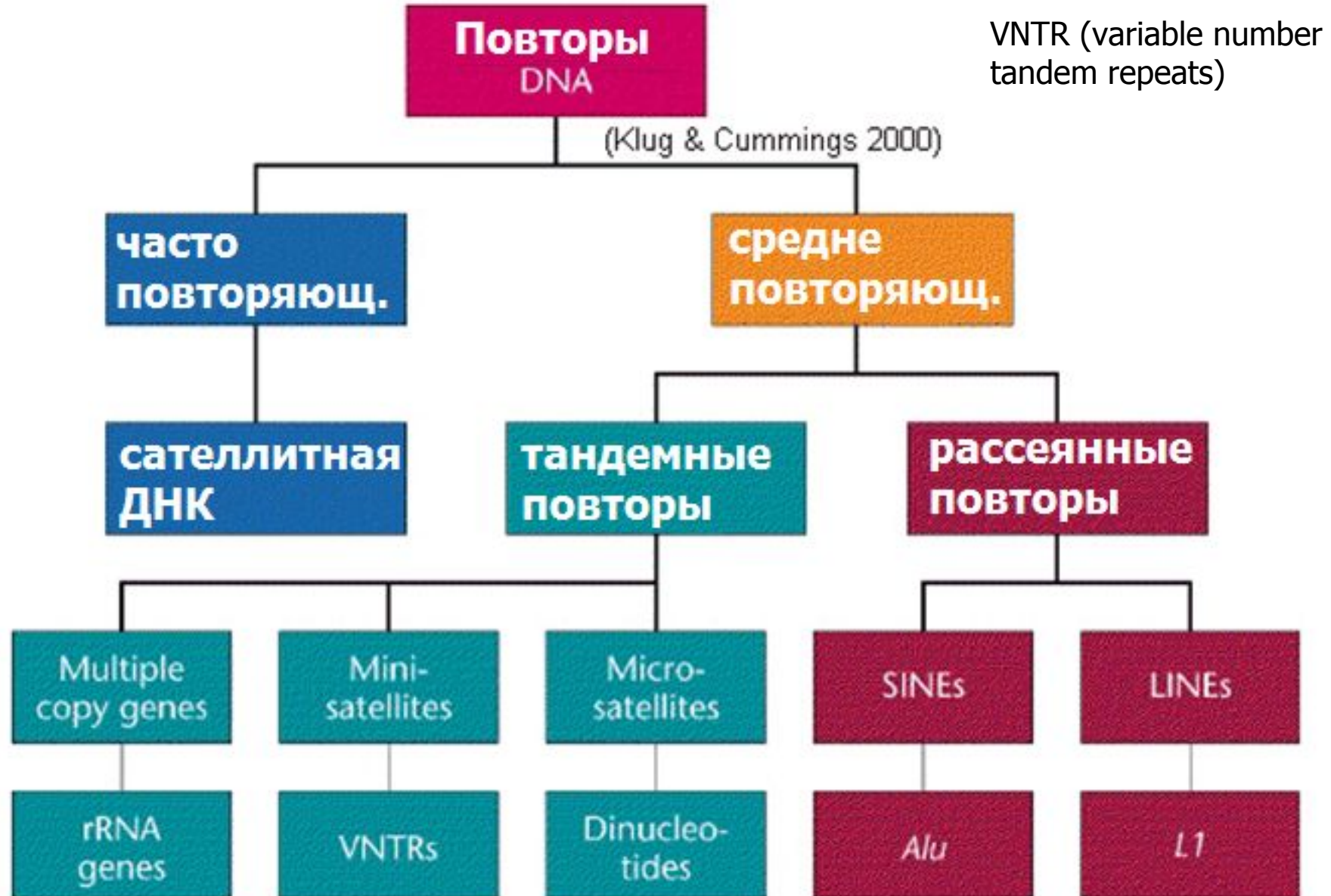
Барбара Мак-Клинток,  
1944-1951 гг.

Исследование южноамериканских видов кукурузы



Эффект транспозиции мобильных элементов выражался в изменении окраски зёрен кукурузы относительно образцов из поколений от контрольного скрещивания.

# Повторяющиеся последовательности в геноме





# Повторяющиеся последовательности в ДНК

Диспергированные повторы

Общее число 5 млн, 50% генома

## Тандемные повторы

### Сателлиты

> 100 нуклеотидов

### Минисателлиты

от 7 до 100 нукл.

ATGCGTAGCTAGCAGTAG  
CTGACGTACCATGCTAACA  
TGCTAACATGCTAACATG  
CTAACATGCTAACATGCT  
AACATGCTAACATGCTAA  
CATGCTAACATGCTAACA  
TGCTACTAGCAGTAGCTG  
ACGTAGACTAGGCTAGC

### Микросателлиты

от 1 до 6 нуклеотидов

ATGCGTAGCTAGCAGTAGC  
TGACGTACCAACAACAACA  
CAACAACAACAACAATGC  
GTAGCTAGCAGTAGCTGAC  
GTATAGGCTAGCATGCAGTC  
TAGCTAATGCGATCGCATCG

# Тандемные повторы, включая кластеры генов

## Псевдогены

## Мобильные элементы



рассеянные тандемные повторы



рассеянные тандемные повторы



тандемные повторы, ассоциированные с центромерой



рассеянные ретрозлементы



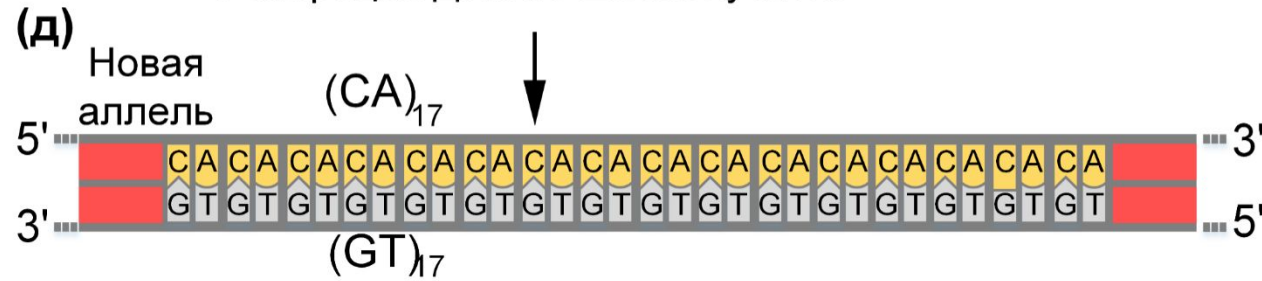
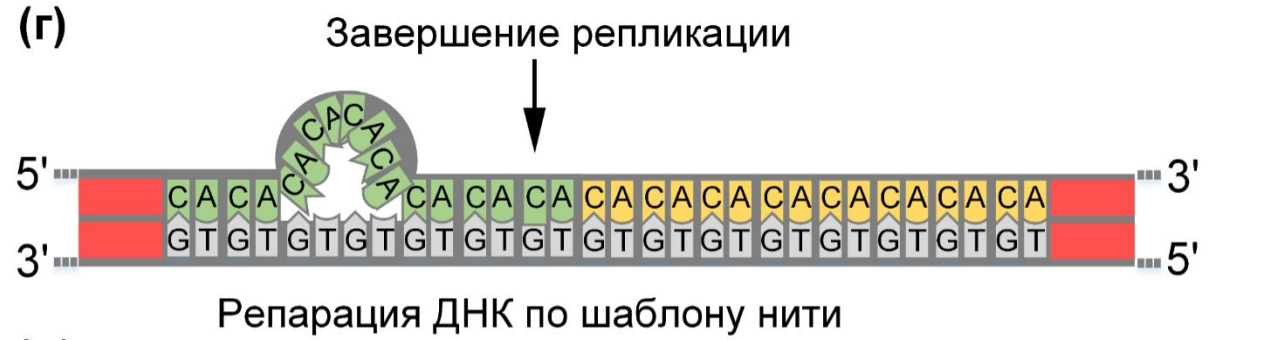
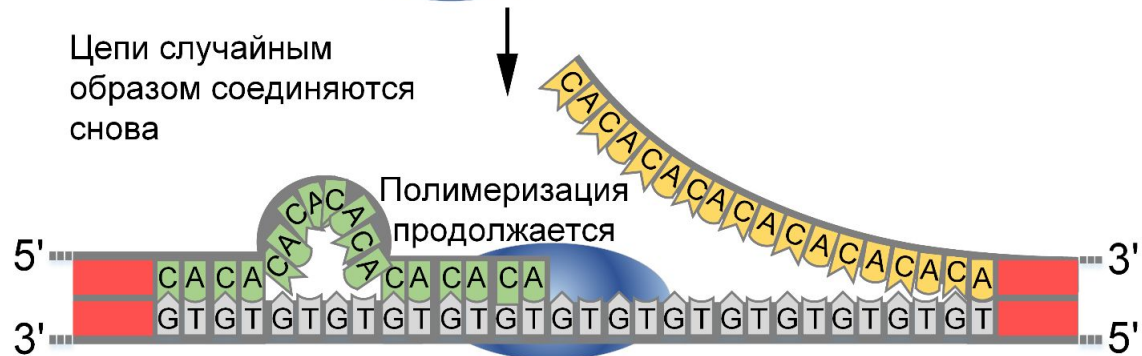
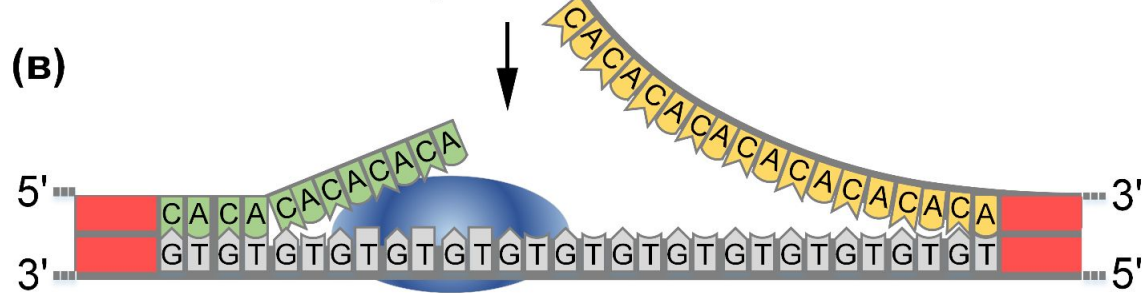
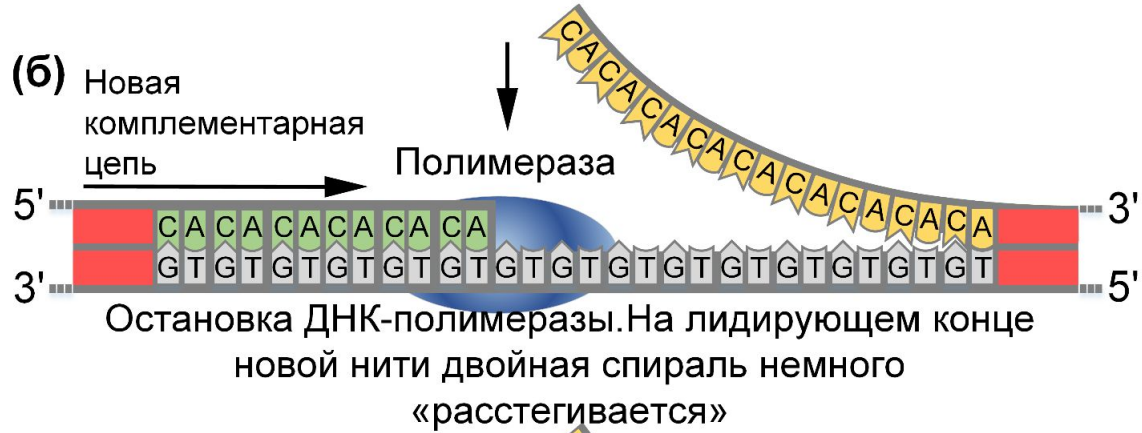
тандемные повторы, ассоциированные с теломерой и субтеломерными районами



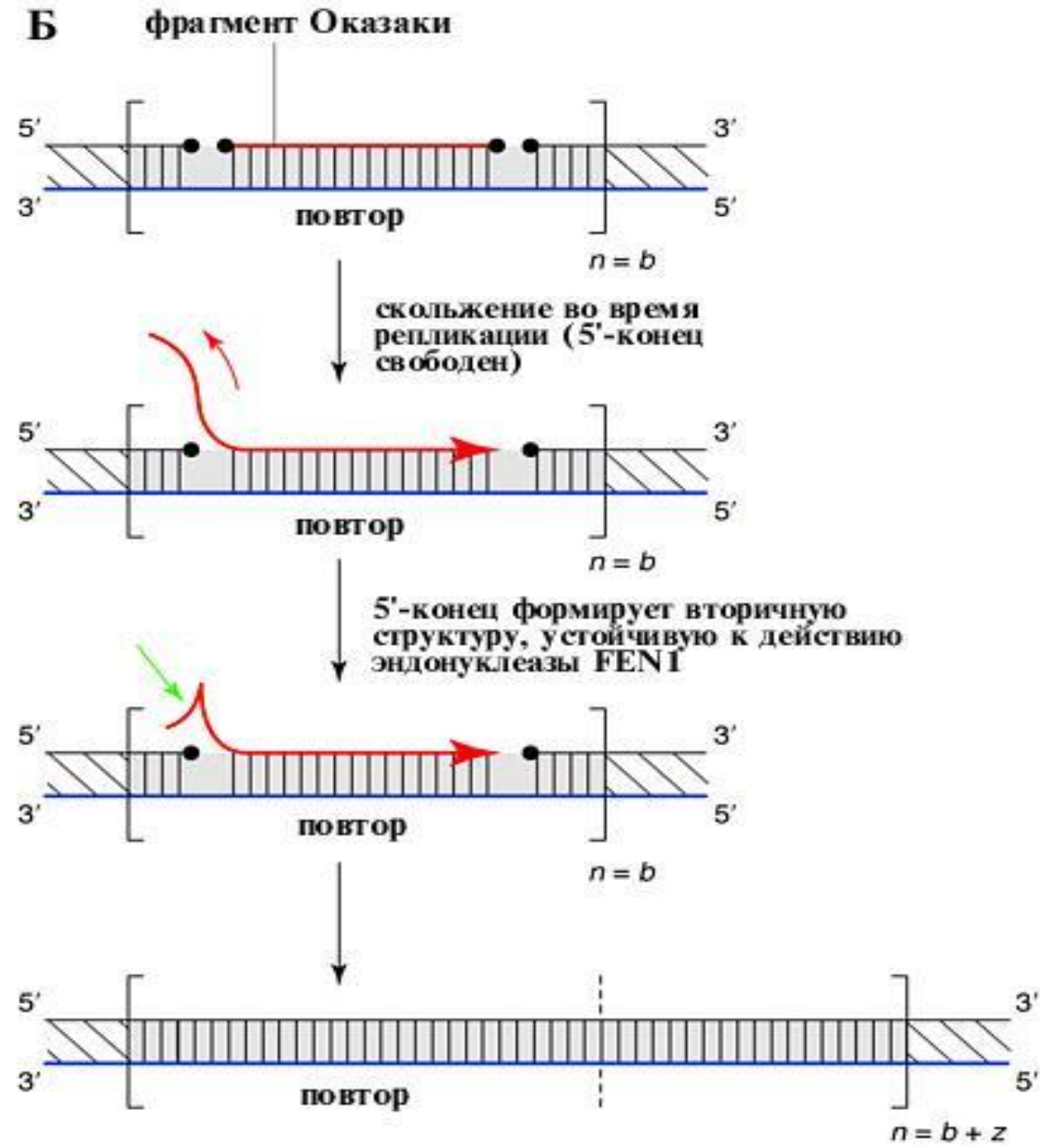
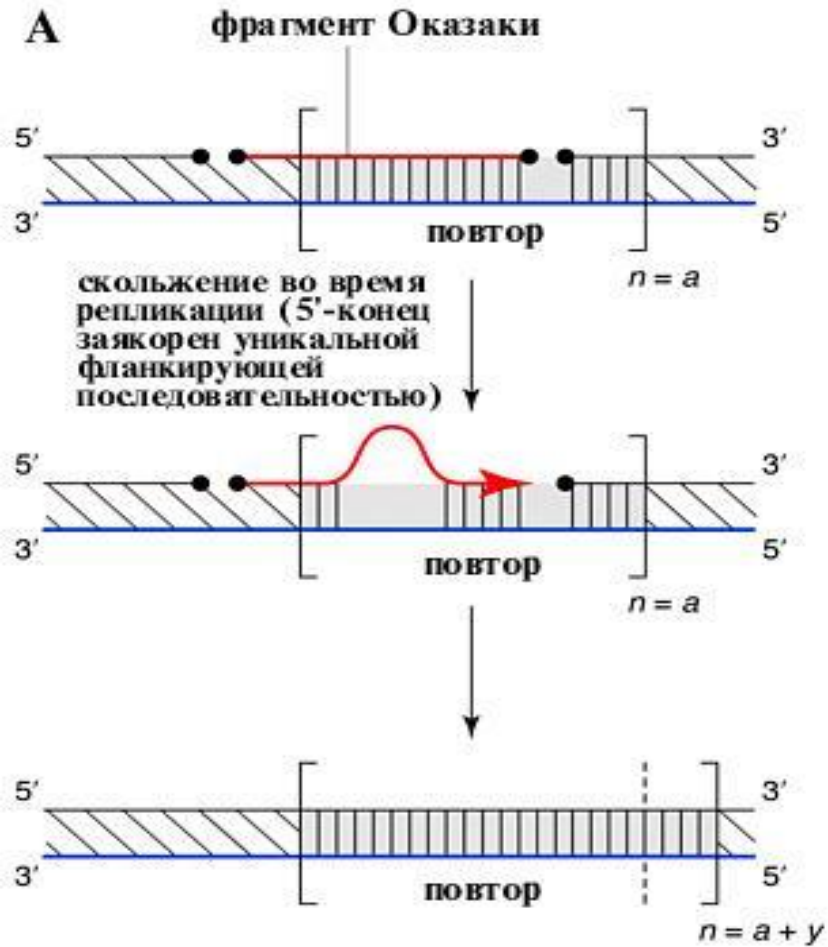
уникальные и низкокопийные последовательности, включая гены и псевдогены



# Репликация повторяющихся последовательностей

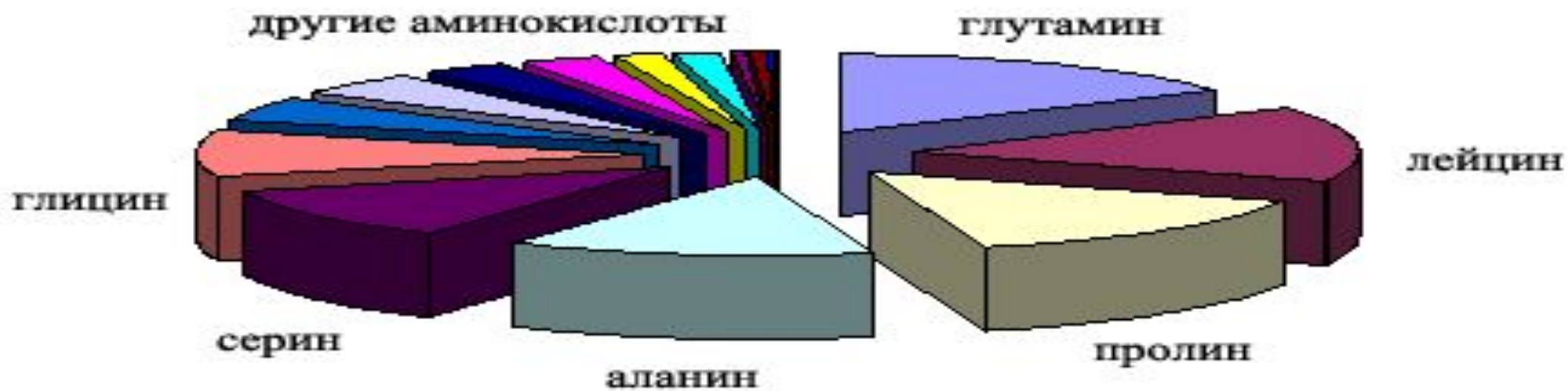


# Модель экспансии повторов на запаздывающей цепи ДНК





# Представленность отдельных аминокислот в общей структуре гомополиаминокислотных трактов протеома человека



# Болезни экспансии тринуклеотидных повторов

- ❑ Мутантные повторы проявляют как мейотическую, так и митотическую нестабильность, с увеличением, а не сокращением числа повторяющихся единиц в ряду поколений.
- ❑ Существует прямая связь между длиной повторов и возрастом начала заболевания, а также выраженностью клинической картины. **Антиципация – ухудшение клинических проявлений в ряду поколений, связанное с увеличением числа повторений (экспансией) тринуклеотида.**

## **премутация, полная мутация**

- ❑ Риск экспансии в большинстве случаев зависит от родительского происхождения аллеля.

# Болезни экспансии тринуклеотидных повторов

- **Экспансия кодирующих тринуклеотидных повторов**

*CAG-повторы* –  
полиглутаминовые тракты

**Хорея Гентингтона**

*GCG, GCA, GCT, GCC-повторы* –  
полиаланиновые тракты

1. Небольшое количество повторений при патологии
2. Новая функция белка
3. Цитотоксический эффект

- **Экспансия не кодирующих тринуклеотидных повторов**

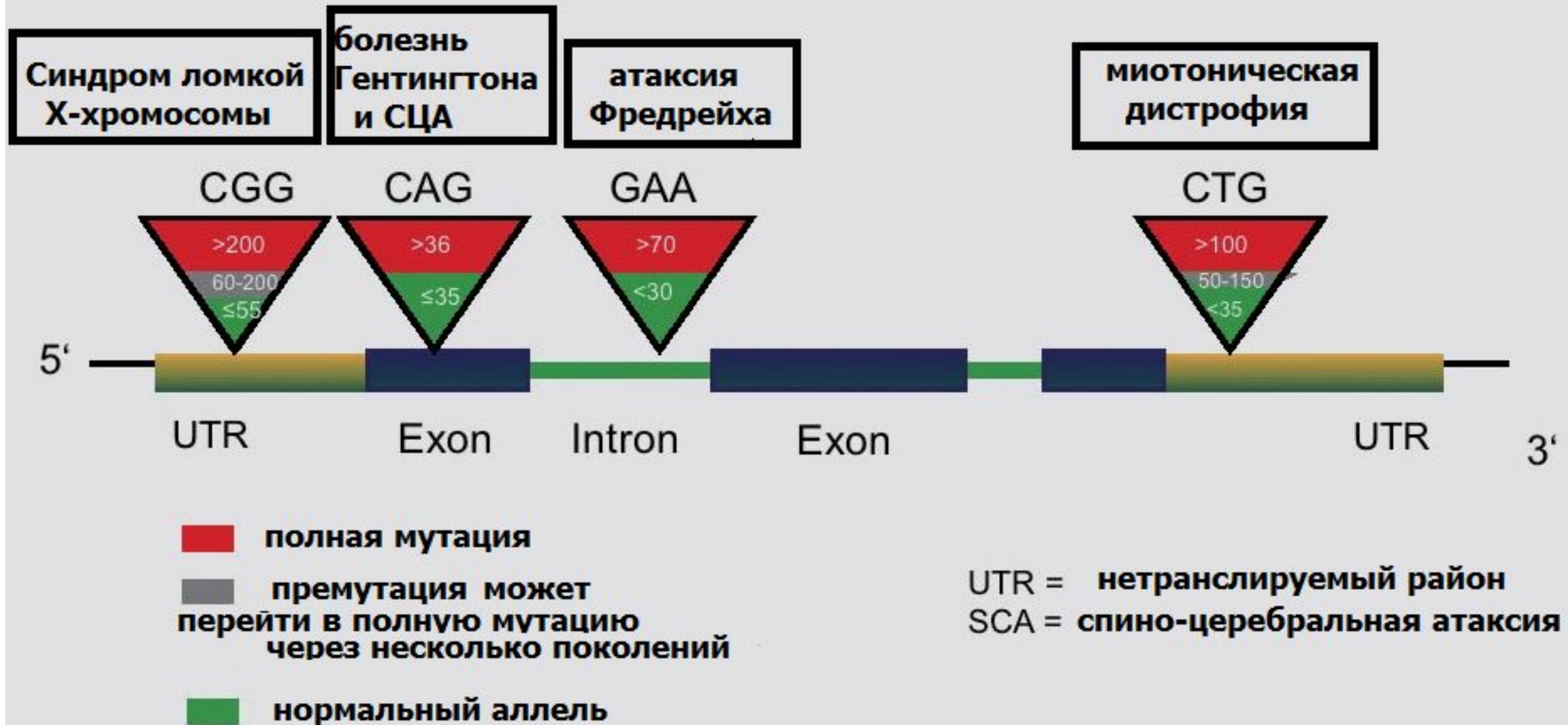
*Различные триплеты*

**Синдром Мартина-Белл  
(УО FRAXA, FRAXE, FRAXF)**

1. Большое количество повторений
2. Расположены в регуляторных областях
3. Потеря функции белка



# Болезни тринуклеотидных повторов



- Несмотря на полное отсутствие гомологии между белками, содержащими полиглутаминовые тракты, болезни экспансии кодирующих CAG-повторов обладают общими чертами, и объединены общим механизмом патогенеза. Для всех известных заболеваний этой группы характерна **прогрессивная дисфункция нейронов, развивающаяся обычно в среднем возрасте и приводящая к выраженной дегенерации нервных клеток.** Несмотря на то, что гены, ассоциированные с болезнями экспансии полиглутаминовых трактов, экспрессируются в подавляющем большинстве тканей организма, дегенерации в каждом конкретном случае подвержена лишь небольшая, специфическая группа нейронов.

# **Патогенез заболеваний экспансии полиглутаминовых трактов**

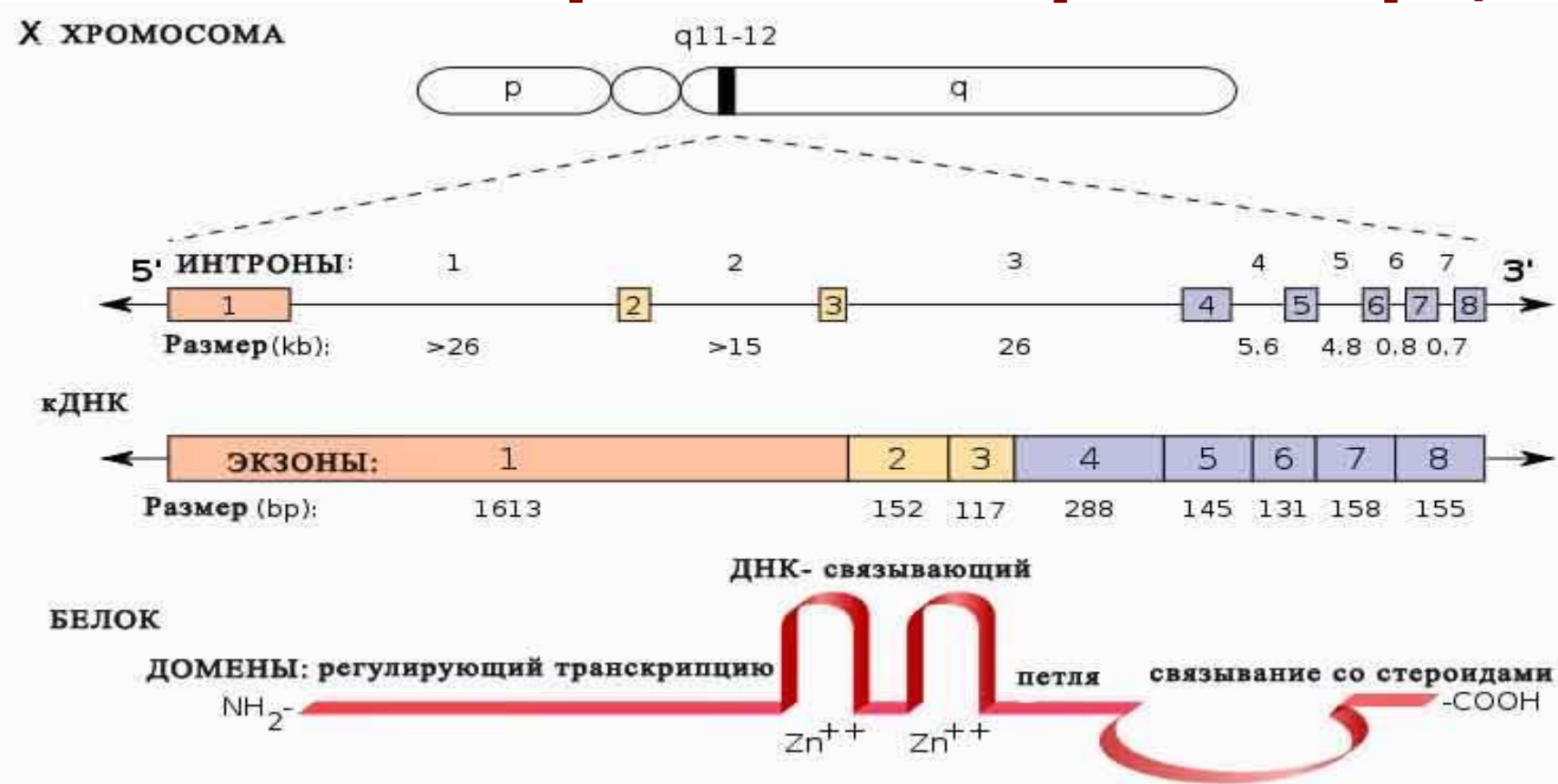
- Белки, содержащие увеличенные полиглутаминовые тракты, приобретают новую цитотоксическую функцию (мутации типа "gain of function").**
- Протяженные полиглутаминовые молекулы в чистом виде обладают исключительной цитотоксичностью, что и определяет схожесть внутриклеточных эффектов мутантных белков. Селективное же воздействие на определенные группы нейронов определяется аминокислотным окружением увеличенных полиглутаминовых трактов в пределах конкретных белковых молекул.**



## Болезни экспансии полиглутаминовых трактов CAG/CAA

Нозологическая форма	Ген	Локус	Белок	Тип повтор	Размер повтора	
					Норма	Патология
Спинабульбарная мышечная атрофия (болезнь Кеннеди)	<i>AR</i>	Xq12	андрогеновый рецептор	CAG	9-36	38-62
хорея Гентингтона	<i>HD</i>	4p16.3	Гентингтин	CAG	6-35	36-121
Дентато-рубро-паллидо-люисова атрофия	<i>DRPLA</i>	12p13.3	атрофин-1	CAG	6-35	49-88
Спиноцеребеллярная атаксия, тип 1	<i>SCA1</i>	6p23	атаксин-1	CAG	6-44	39-82
Спиноцеребеллярная атаксия, тип 2	<i>SCA2</i>	12q24.1	атаксин-2	CAG	15-31	36-63
Спиноцеребеллярная атаксия, тип 3	<i>SCA3</i>	14q32.1	атаксин-3	CAG	12-40	55-84
Спиноцеребеллярная атаксия, тип 6	<i>CACNL1A4</i>	19p13	CACNA1A	CAG	4-18	21-33
Спиноцеребеллярная атаксия, тип 7	<i>SCA7</i>	3p14.1	атаксин-7	CAG	4-35	37-306
Спиноцеребеллярная атаксия, тип 17	<i>TBP</i>	6q27	TBP	CAG	29-42	47-55

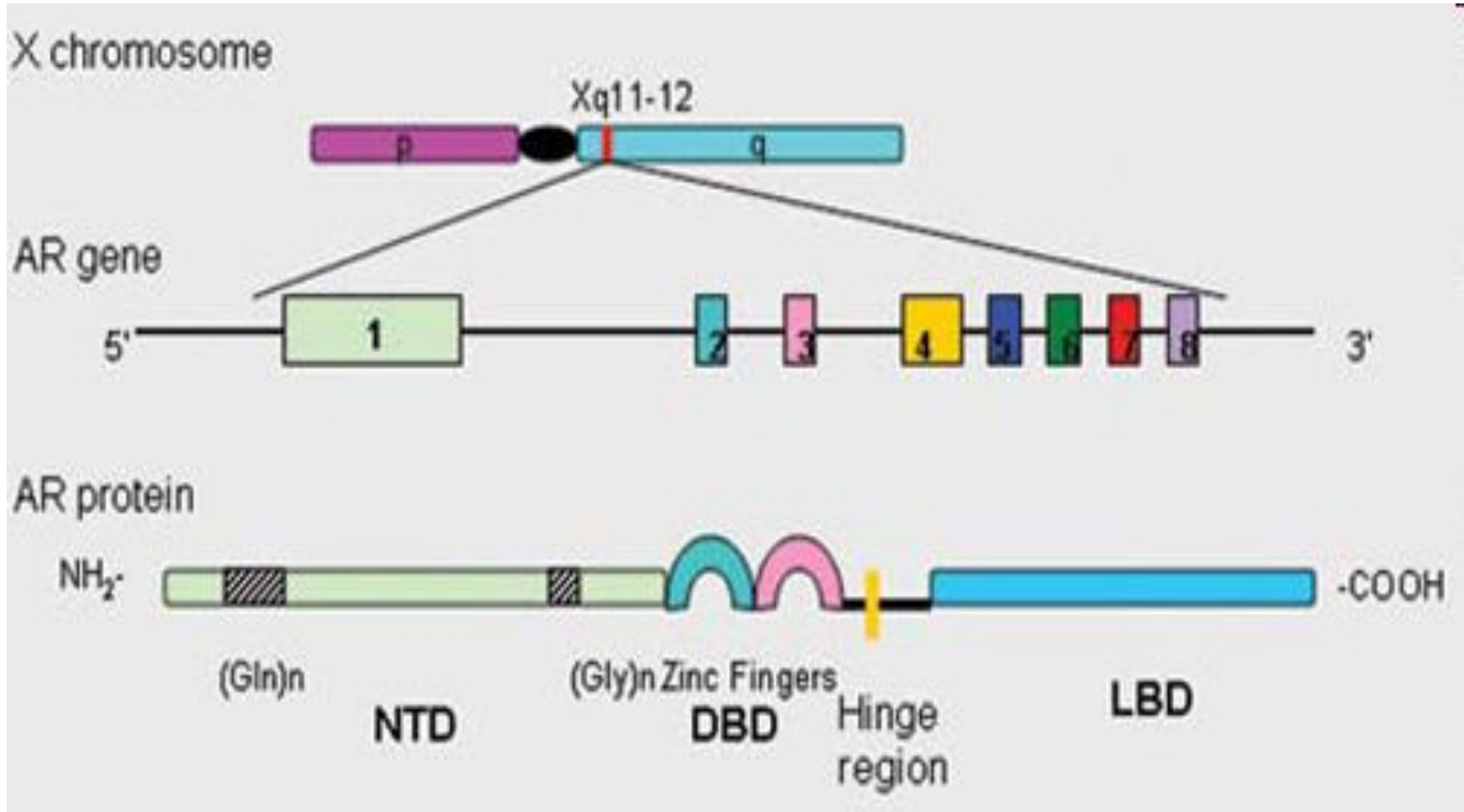
# ген андрогенового рецептора, AR



**Ген, кодирующий андрогеновый рецептор (AR/HUMARA), локализован на длинном плече хромосомы X (локус Xq11-12) и содержит 8 экзонов.**

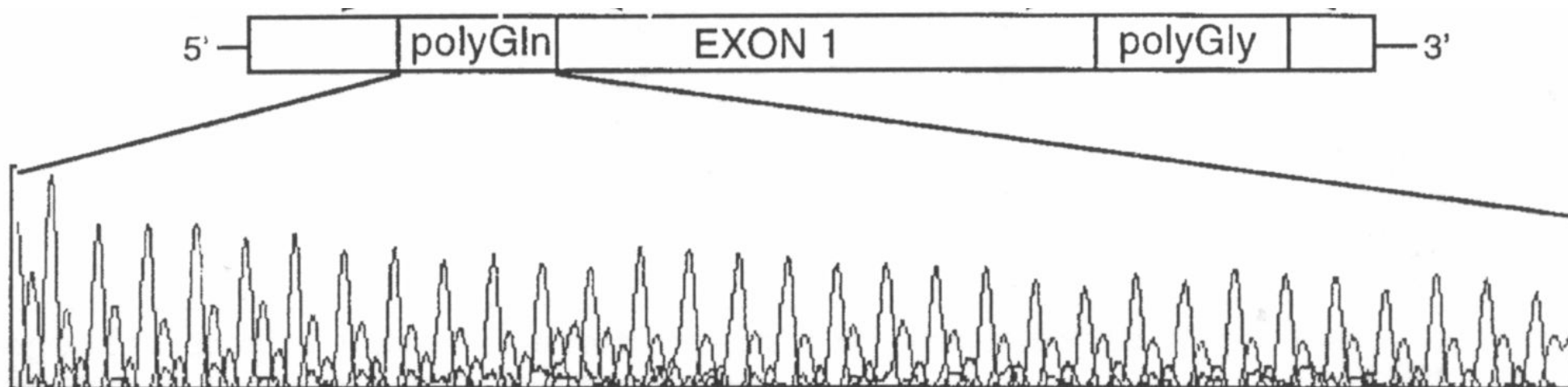
**В структуре кодируемого им белка-рецептора 3 домена: домен, активирующий транскрипцию, взаимодействуя с другими ко-рецепторами (гистонацетилтрансферазой) (экзон 1), ДНК-связывающий домен, содержащий петлевой участок из двух элементов «цинковых пальцев» (экзоны 2 и 3), и гормонсвязывающий домен (экзоны 4-8)**

# Андрогеновый рецептор





# Полиморфизм CAG-повтора гена *AR*



**≤18**

**19-25**

**26-35**

**38-62**

повышен риск  
возникновения  
рака простаты

наиболее частые  
варианты нормы

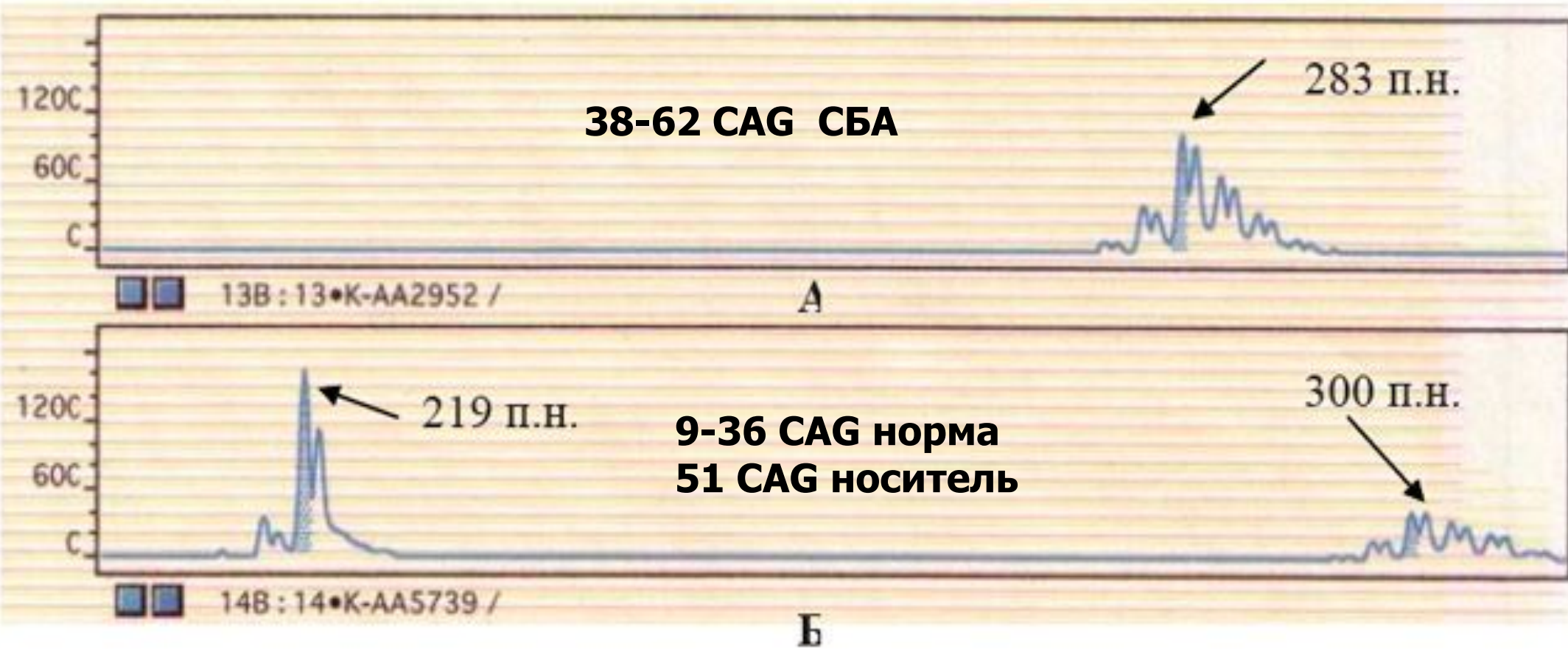
повышен риск  
возникновения  
олиго- и  
азооспермии

**SBMA**

# **Спинально - бульбарная амиотрофия Кеннеди**

**Названа по имени американского невролога W. Kennedy, описавшего её в 1968 году**

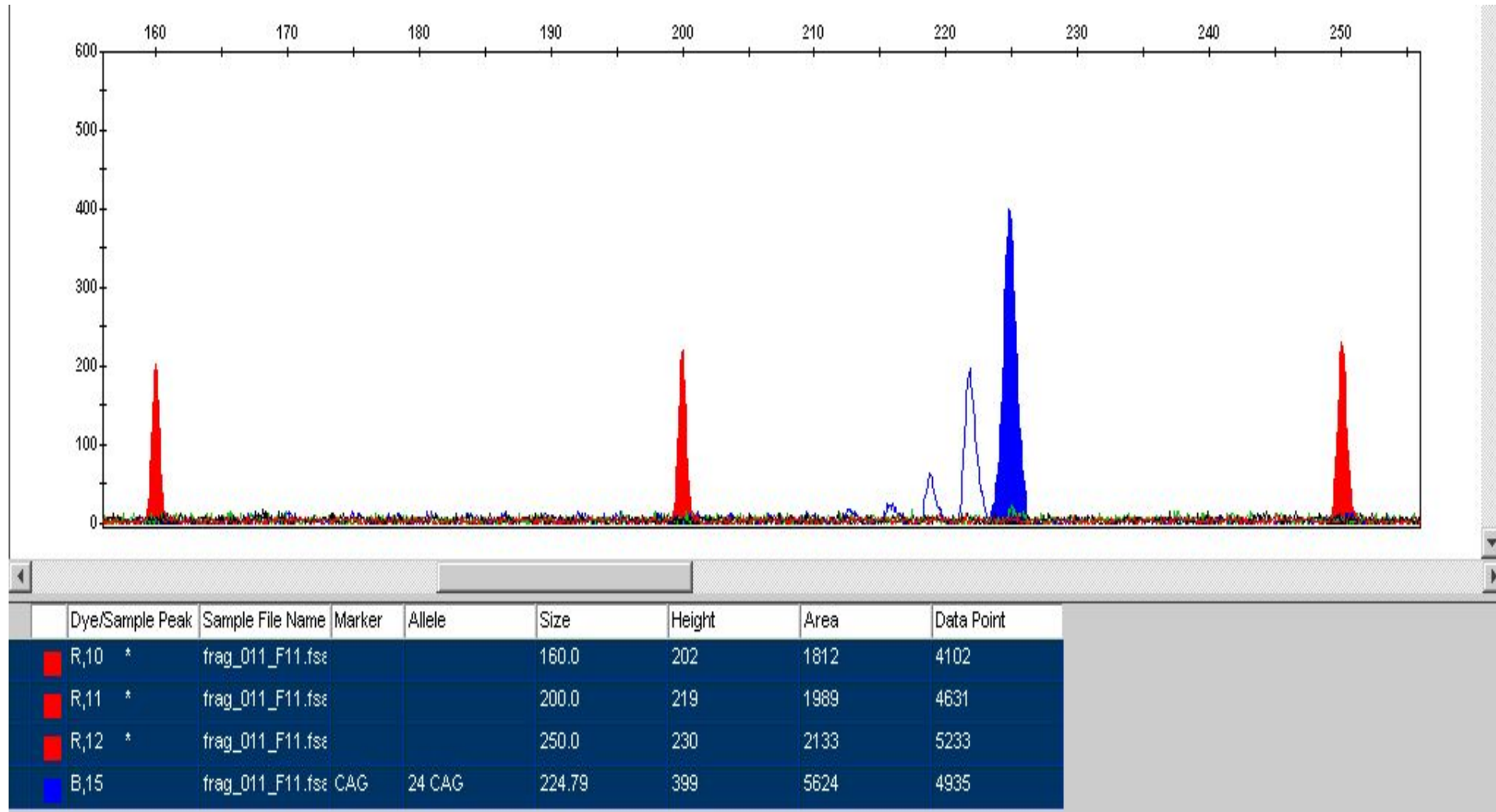
**Наследственное заболевание проявляется после 40-50 лет медленно нарастающей слабостью, похудением и фасцикуляциями (подергиванием) мышц в проксимальных отделах конечностей, слабостью мимической мускулатуры, дисфагией, дизартрией, атрофией и фасцикуляциями в языке и периоральной мускулатуре. Этим проявлениям нередко сопутствуют дрожание в конечностях, гинекомастия, импотенция, гипогонадизм, нарушение сперматогенеза, бесплодие, сахарный диабет. Наследуется по сцепленному с X-хромосомно рецессивному типу. Средняя частота в мире: 2,5 на 100 тыс. чел.**



Результаты ПЦР фрагментного анализа размеров аллелей на ДНК-анализаторе ABI PRISM 310. А – больной с болезнью Кеннеди с одним удлиненным аллелем до 283 п.н. (45 CAG-повторов). Б – гетерозиготная носительница болезни Кеннеди с двумя аллелями. Один аллель нормальной длины – 219 п.н. (24 CAG-повтора), второй удлиненный – 300 п.н. (51 CAG-повтор).



# Фрагментный анализ CAG-повтора AR с помощью GeneMapper v. 3.5.



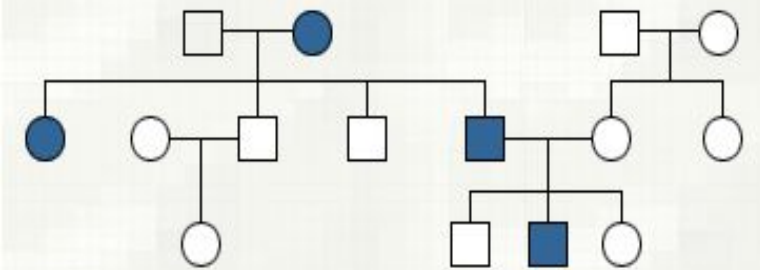
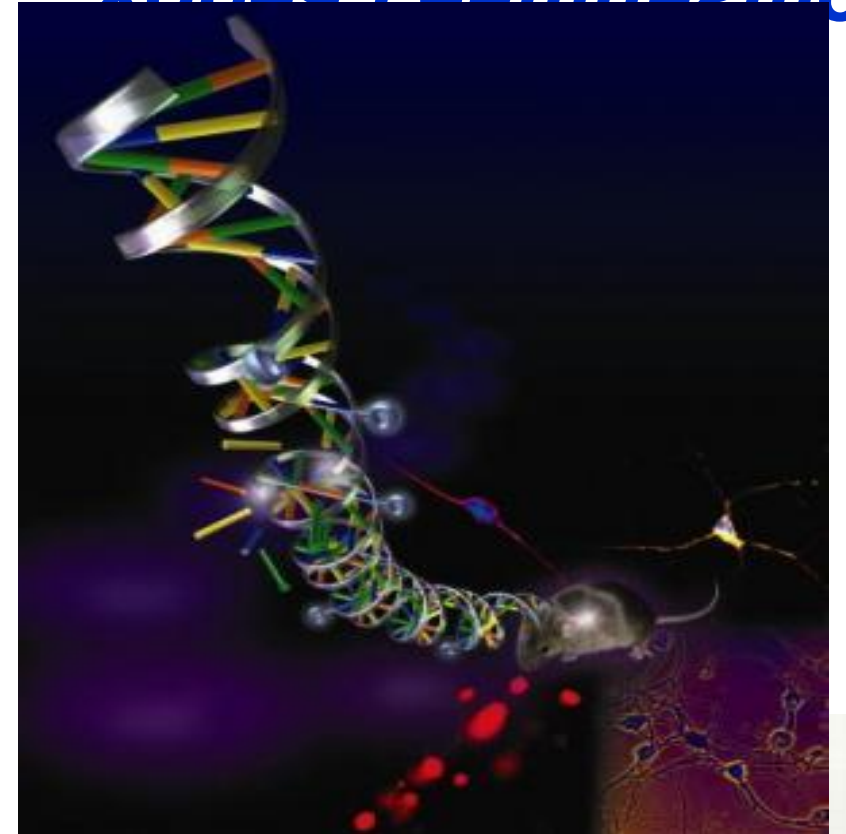
## Болезни экспансии полиглутаминовых трактов CAG/CAA

Нозологическая форма	Ген	Локус	Белок	Тип повтор	Размер повтора	
					Норма	Патология
Спинобульбарная мышечная атрофия (болезнь Кеннеди)	<i>AR</i>	Xq12	андрогеновый рецептор	CAG	9-36	38-62
хорея Гентингтона	<i>HD</i>	4p16.3	Гентингтин	CAG	6-35	36-121
Дентато-рубро-паллидо-люйисова атрофия	<i>DRPLA</i>	12p13.3	атрофин-1	CAG	6-35	49-88
Спиноцеребеллярная атаксия, тип 1	<i>SCA1</i>	6p23	атаксин-1	CAG	6-44	39-82
Спиноцеребеллярная атаксия, тип 2	<i>SCA2</i>	12q24.1	атаксин-2	CAG	15-31	36-63
Спиноцеребеллярная атаксия, тип 3	<i>SCA3</i>	14q32.1	атаксин-3	CAG	12-40	55-84
Спиноцеребеллярная атаксия, тип 6	<i>CACNL1A4</i>	19p13	CACNA1A	CAG	4-18	21-33
Спиноцеребеллярная атаксия, тип 7	<i>SCA7</i>	3p14.1	атаксин-7	CAG	4-35	37-306
Спиноцеребеллярная атаксия, тип 17	<i>TBP</i>	6q27	TBP	CAG	29-42	47-55





# Хорва Генцигзона



□ Male      ○ Female  
■ Male with HD      ● Female with HD



# **Хорея Гентингтона - нейродегенеративное наследственное заболевание.**

**Хорея - форма гиперкинеза, характеризуется непроизвольными, быстрыми, нерегулируемыми движениями в различных мышечных группах. Частота - 1:10000.**

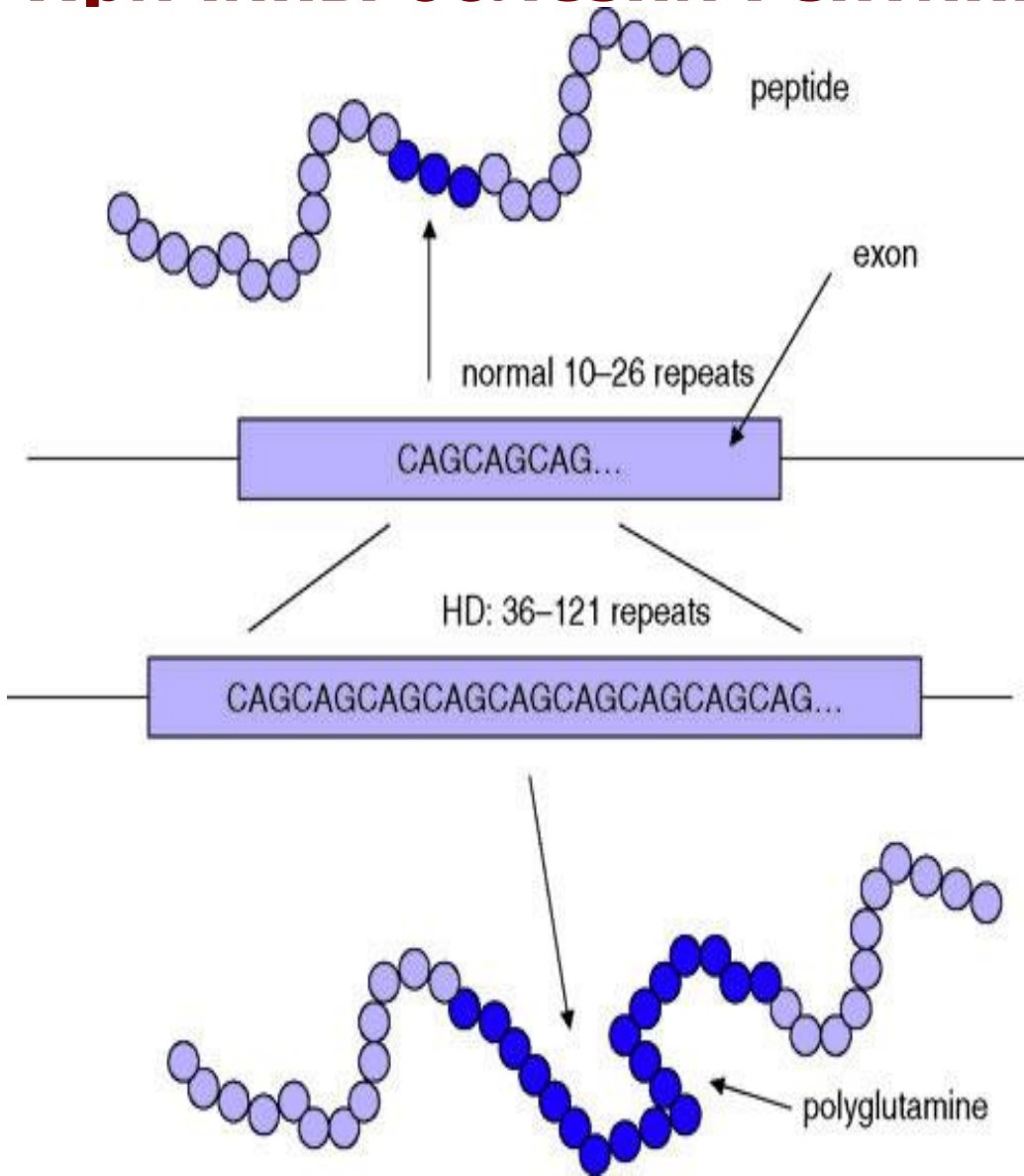
## ***Обычная форма:***

**Заболевание с поздней манифестацией, обычно после 30-40 лет**  
**Клинические проявления: хорея и расстройства поведения**  
**Отличительные признаки – нарастание двигательных нарушений, страдает координация движений при ходьбе: походка становится "танцующей" (хореической). В самом начале заболевания нарушаются внимание, мышление и исполнительные функции, позже наблюдаются депрессия, апатия, отчужденность, раздражительность, периодическая расторможенность. В некоторых случаях развиваются бред и навязчивые состояния.**

## ***Ювенильная форма - вариант Вестфала***

**Ранняя манифестация, на втором десятилетии жизни, более тяжелая клиническая картина. Мутантный ген передается от отца**

# Причины болезни Гентингтона



Ген болезни Гентингтона располагается в 4p16.3, содержит 67 экзонов и кодирует белок – гентингтин. В первом экзоне расположены повторяющиеся тринуклеотидные повторы (CAG). Экспансия повтора приводит к образованию в белке полиглутаминового тракта, что изменяет его функцию.

Description	CAG Repeat Size
Normal	10 to 26
Premutation	27 to 41
Affected	36 to 121





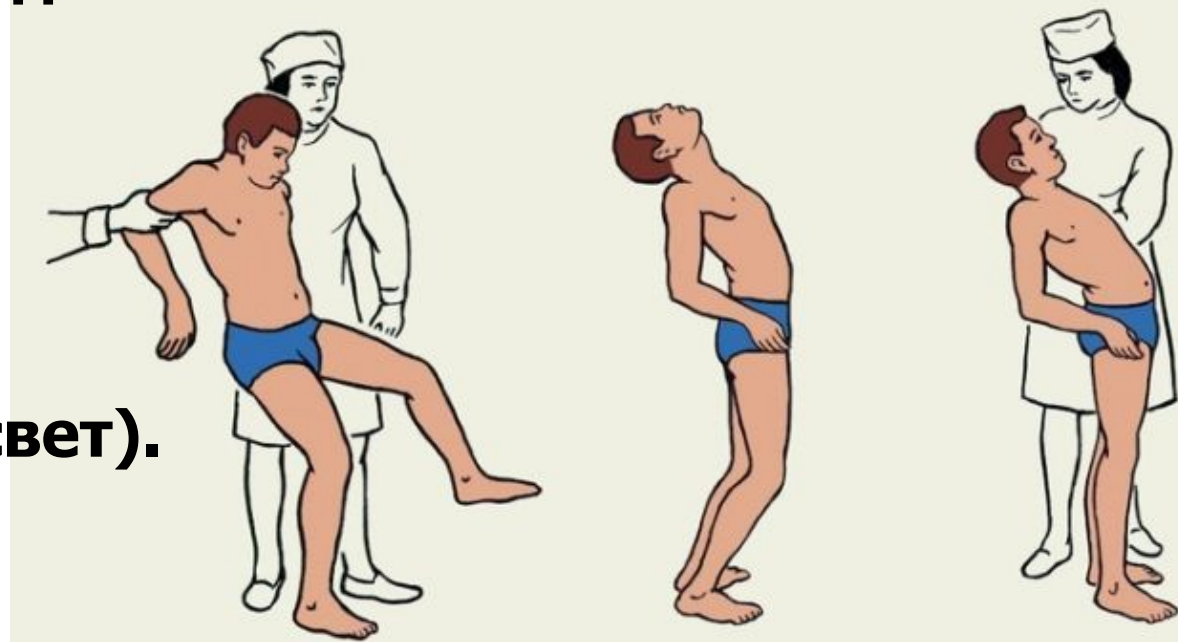
## Болезни экспансии полиглутаминовых трактов CAG/CAA

Нозологическая форма	Ген	Локус	Белок	Тип повтор	Размер повтора	
					Норма	Патология
Спинобульбарная мышечная атрофия (болезнь Кеннеди)	<i>AR</i>	Xq12	андрогеновый рецептор	CAG	9-36	38-62
хорея Гентингтона	<i>HD</i>	4p16.3	Гентингтин	CAG	6-35	36-121
Дентато-рубро-паллидо-люисова атрофия	<i>DRPLA</i>	12p13.3	атрофин-1	CAG	6-35	49-88
Спиноцеребеллярная атаксия, тип 1	<i>SCA1</i>	6p23	атаксин-1	CAG	6-44	39-82
Спиноцеребеллярная атаксия, тип 2	<i>SCA2</i>	12q24.1	атаксин-2	CAG	15-31	36-63
Спиноцеребеллярная атаксия, тип 3	<i>SCA3</i>	14q32.1	атаксин-3	CAG	12-40	55-84
Спиноцеребеллярная атаксия, тип 6	<i>CACNL1A4</i>	19p13	CACNA1A	CAG	4-18	21-33
Спиноцеребеллярная атаксия, тип 7	<i>SCA7</i>	3p14.1	атаксин-7	CAG	4-35	37-306
Спиноцеребеллярная атаксия, тип 17	<i>TBP</i>	6q27	TBP	CAG	29-42	47-55

# Спиноцеребеллярные атаксии

Атаксия – это нарушение координации движений, не связанное с мышечной слабостью. Это касается координации движений рук и ног, а также походки (иногда элементы атаксии выделяют в дыхании и речи).

• В основе этой группы заболеваний лежат прогрессирующие дегенеративные изменения в нейронах мозжечка, головного мозга и спиноцеребеллярном тракте. Характеризуются атаксией, дизартрией, офтальмоплегией. СЦА дебютируют с изменения походки, затем появляются изменения в руках (дизметрия, интенционный тремор). Постепенно нарастает мышечная слабость (сначала в ногах), которая сопровождается повышением тонуса и глубоких рефлексов. Появляются мозжечковая дизартрия, офтальмопарез, птоз и тотальная офтальмоплегия (с отсутствием зрачковых реакций на свет). Часто выявляются нарушение памяти и снижение критики.



# Спиноцеребеллярная атаксия, типы 1 и 2

- Оба заболевания начинаются в 30-40 лет с появления легкого нарушения походки и неловкости при быстрой ходьбе и беге. По мере прогрессирования болезни развиваются мозжечковая атактическая походка, интенционный тремор, неустойчивость в позе Ромберга, асинергия мимической мускулатуры с мозжечковым гримасничаньем.
- Расстройства речи возникают рано и носят сложный мозжечководизартрический характер.
- Характерны экстрапирамидные нарушения в виде разнообразных гиперкинезов: статокинетический тремор конечностей, туловища и головы, миоклонии, кривошея, хореиформные, атетоидные, дистонические гипердвижения. Реже встречается синдром паркинсонизма.
- Зрительные нарушения могут стать началом манифестации болезни и на много лет опередить появление неврологической симптоматики.
- Продолжительность жизни больных от момента манифестации не превышает 10-15 лет. Причина смерти - инфекционные осложнения.



# Диагностика

При КТ мозга наблюдается истончение средней ножки мозжечка, расширение субарахноидального пространства полушарий и червя мозжечка, расширение большой цистерны, 4-го желудочка, боковых желудочков и субарахноидального пространства больших полушарий мозга. При МРТ дополнительно визуализируются атрофия моста и продолговатого мозга. В настоящее время возможна прямая ДНК-диагностика, основанная на идентификации:

- гена болезни SCA1 (кодирует белок - атаксин 1) в локусе хромосомы 6 (6p22-23); болезнь проявляется при экспансии повтора CAG, равной 39-82 копиям;
- гена болезни SCA2 (кодирует белок - атаксин 2) в локусе хромосомы 12 (12q24.1); болезнь проявляется при экспансии повтора CAG, равной 36-64 копиям.

# Болезни экспансии полиаланиновых трактов **GCG, GCA, GCT, GCC**

<i>Нозологическая форма</i>	<i>Ген</i>	<i>Локус</i>	<i>Размер при патолог.</i>
Синполидактилия	<i>HOXD13</i>	2q31	22-29
Клеидокраниальная дисплазия	<i>RUNX2</i>	6p21	17-27
Окулофарингеальная мышечная дистрофия	<i>PABPN1</i>	14q11	7-13
Семейная голопрозэнцефалия	<i>ZIC2</i>	13q32	15-25
Руко-ного-генитальный синдром	<i>HOXA13</i>	17p15	18-26
Блефарофимоз/птоз/epicantus inversus	<i>FOXL2</i>	3q23	15-30
X-сцепленная УО, эпилепсия	<i>ARX</i>	Xp22.13	12-23
X-сцепленная УО с дефицитом гормона роста	<i>SOX3</i>	Xq26.3	15-26
Врожденный синдром центральной гиповентиляции	<i>PNOX2B</i>	4p12	25-29

**ARX** гомеобоксный ген, состоит из 5 экзонов. Второй экзон содержит два близко расположенных тринуклеотидных повтора, кодирующих полиаланиновые тракты, непалиморфные в норме.

Изменения длин этих повторов и другие мутации кодирующей области гена приводят к развитию нескольких вариантов наследственных заболеваний, сопровождающихся умственной отсталостью. Среди них наиболее частыми являются синдром Веста (инфантильные спазмы, миоклонические судороги, УО), синдром Партингтона (УО, эпизодические дистонические движения рук, дизартрия), X-сцепленная лиссэнцефалия.

