

**Обзор клинического случая: новый миссенс-вариант в гене UBE3A является причиной синдрома Ангельмана у двух сибсов***Ларина Дарья Андреевна**Сотрудник*

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.

Пирогова, Москва, Россия

*E-mail: darrnaro@gmail.com*

Синдром Ангельмана - это расстройство развития нервной системы, характеризующееся задержкой интеллектуального и речевого развития, нарушением движений или равновесия, повышенной возбудимостью и частым смехом, микроцефалией, судорогами, а также другими клиническими проявлениями. Наиболее частой причиной синдрома Ангельмана является делеция части 15-й материнской хромосомы 15q11.2-q13, в котором расположен ген *UBE3A* [2]. Ген *UBE3A* подвергается геномному импринтингу в тканях головного мозга, и там экспрессируется только материнский аллель. В остальных тканях его экспрессия является биаллельной [5]. Ген *UBE3A* кодирует фермент убиквитинлигазу E3A, компонент убиквитин-протеасомного пути деградации белков, транскрипционный коактиватор [3] и компонент системы регуляции циркадного ритма млекопитающих [4]. Кроме делеции 15q11.2-q13 синдром Ангельмана может быть обусловлен несбалансированной хромосомной транслокацией или небольшой наследственной интерстициальной делецией в области 15q11.2-q13, отцовской однородительской дисомией, нарушением импринтинга, а также патогенными вариантами в гене *UBE3A* [1]. Данное исследование было посвящено поиску молекулярно-генетической причины синдрома Ангельмана у двух сибсов. В результате биоинформатического анализа данных высокопроизводительного секвенирования ДНК был обнаружен ранее неописанный в литературе вариант в гетерозиготном состоянии в 7 экзоне из 14 экзонов гена *UBE3A*, приводящий к аминокислотной замене p.Glu292Gln. Вариант не встречается в базе данных популяционных частот gnomAD v3.1.1, располагается в консервативном сайте, предсказан оказывать патогенный эффект на белок компьютерными алгоритмами (CADD, LRT, MutationTaster, PROVEAN, Polyphen, PrimateAI, SIFT). Секвенированием по методу Сэнгера было показано, что вариант был унаследован от матери и с высокой вероятностью является молекулярно-генетической причиной заболевания.

**Источники и литература**

- 1) Dagli A. I. Angelman Syndrome / A. I. Dagli, J. Mathews, C. A. Williams. – Text [U+202F]: electronic // Scielo. – 2021. – Vol. 2. – p. 2-5.
- 2) Kishino T. UBE3A/E6-AP mutations cause Angelman syndrome / T. Kishino, M. Lalonde, J. Wagstaff. – Text [U+202F]: electronic // Nature genetics. – 1997. – Vol. 15. – № 1. – p. 70-73.
- 3) Mishra A. UBE3A/E6-AP regulates cell proliferation by promoting proteasomal degradation of p27 / A. Mishra, S. K. Godavarthi, N. R. Jana. – Text [U+202F]: electronic // Neurobiology of disease. – 2009. – Vol. 36. – № 1. – p. 26-34.
- 4) N. C. Gossan, F. Zhang, B. Guo [et al.]. / The E3 ubiquitin ligase UBE3A is an integral component of the molecular circadian clock through regulating the BMAL1 transcription factor / N. C. Gossan, F. Zhang, B. Guo [et al.]. – Text [U+202F]: electronic // Nucleic acids research. – 2014. – Vol. 42. – № 9. – p. 5765-5775.

- 5) Vu T. H. Imprinting of the Angelman syndrome gene, UBE3A, is restricted to brain / T. H. Vu, A. R. Hoffman. – Text [U+202F]: electronic // Nature genetics. – 1997. – Vol. 17. – № 1. – p. 12-13.