

УДК 575.8:577.25

РОЛЬ МИКРОЦЕФАЛИНА В НЕЙРОГЕНЕЗЕ И ЭВОЛЮЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА

© 2024 г. А. М. Юнусова^{1, *}, Т. А. Шнайдер¹

¹Федеральный исследовательский центр, Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН,
Новосибирск, 630090, Россия

* E-mail: anastasiajunusova@gmail.com

Поступила в редакцию 08.04.2024

После доработки 25.04.2024

Принята к публикации 26.04.2024

Первичная микроцефалия представляет собой тяжелую патологию развития головного мозга человека, основным фенотипическим проявлением которой является уменьшение его размера и умственная отсталость разной степени тяжести. *Микроцефалин 1 (MCPH1)* – первый ген, для которого была установлена связь с первичной микроцефалией. Кодированный им белок микроцефалин (MCPH1) обладает широким спектром функций, нарушения которых могут негативно влиять на нейрогенез. Настоящий обзор посвящен описанию клинических случаев MCPH1-опосредованной микроцефалии, а также животных моделей с мутациями в различных доменах MCPH1. Отдельное внимание уделено роли MCPH1 в эволюции мозга человека.

Ключевые слова: первичная микроцефалия, животные модели, микроцефалин (MCPH1), эволюция головного мозга человека

Принятые сокращения: ак – аминокислота; ГР – гомологичная рекомбинация

DOI: 10.31857/S0041377124040012 **EDN:** QDENJE

Увеличение размера головного мозга человека, сопровождающееся развитием уникальных когнитивных навыков, является одним из фундаментальных эволюционных изменений, которое отличает человека от других приматов. Развитие коры головного мозга представляет собой сложный процесс, в ходе которого нейральные предшественники пролиферируют и дифференцируются, образуя высокоспециализированные клетки – нейроны (Sun, Hevner, 2014; Casas Gimeno, Paridaen, 2022). Параметры пролиферации нейральных предшественников во многом и определяют размер головного мозга. Любые отклонения в этом процессе, будь то нарушения баланса между симметричным и асимметричным делением, изменение длительности стадий клеточного цикла или дефекты центросом, приводят к аномалиям развития головного мозга (Bettencourt-Dias et al., 2011).

Первичная микроцефалия (MCPH, OMIM251200) – врожденная аномалия развития головного мозга, характеризующаяся умень-

шением его размера и умственной отсталостью разной степени тяжести (Mochida, Walsh, 2001). При микроцефалии наблюдается уменьшение объема белого вещества, при этом сама архитектура мозга не нарушена. К настоящему времени (08.04.2024) идентифицировано 30 локусов, ассоциированных с первичной микроцефалией (<https://omim.org/entry/251200>), и благодаря развитию геномных технологий этот список постоянно пополняется. Гены, мутации в которых вызывают микроцефалию, чаще всего связаны с регуляцией митоза, биогенезом центросом, а также со сборкой и функционированием веретена деления, что еще раз подчеркивает важность клеточного деления при формировании кортикального слоя головного мозга (Bond, Woods, 2006; Jean et al., 2020).

Первым описанным геном, ассоциированным с первичной микроцефалией, является *микроцефалин 1 (MCPH1)* (Jackson et al., 1998, 2002). Мутации в этом гене обнаруживаются в 1–9% случаев первичной микроцефалии, их частота отличается в разных популяциях,

достигая максимума в пакистанской популяции с высокой частотой близкородственных браков (Kumar et al., 2002; Woods et al., 2005).

В этом обзоре мы проанализируем опубликованные в настоящее время клинические случаи *MCPH1*-опосредованной микроцефалии, опишем животные модели (мыши и макаки), созданные для изучения функций белка *MCPH1* и рассмотрим возможную роль *MCPH1* в эволюции головного мозга человека.

СТРУКТУРА *MCPH1*

Ген *MCPH1* расположен на коротком плече хромосомы 8 (8p23) и состоит из 14 экзонов, занимая около 241 кб геномной ДНК. Среди структурных особенностей гена – большое число инсерций Alu-элементов (Britten, 2010). Они локализируются как в интронах, так и в экзонах гена; их общее количество насчитывает тысячи копий, составляя до 57% последовательности гена. При этом последний экзон (14) состоит из Alu-элементов на 88% (Britten, 2010). Известно, что инвазия и амплификация мобильных элементов генома вносят значительный вклад в формирование разнообразия, обеспечивая изменчивость генома (Cordaux, Batzer, 2009; Erwin et al., 2014). Alu-повторы влияют на регуляцию экспрессии генов, полиаденилирование и сплайсинг РНК (Häsler, Strub, 2006; Shen et al., 2011; Payer et al., 2019, 2021). В то же время Alu-элементы могут нарушать функцию генов, участвуя в неаллельной рекомбинации, которая приводит к вариациям числа копий, и, как результат, к заболеваниям и нарушениям развития организма (Ade et al., 2013; Payer et al., 2019). Вероятно, из-за большого содержания Alu-повторов *MCPH1* может являться “горячей точкой” возникновения мутаций. Недавно для транскриптов *MCPH1* в префронтальной коре головного мозга человека было впервые описано явление Alu-экзонизации (Florea et al., 2021). В этом случае благодаря альтернативному сплайсингу происходит инсерция дополнительного экзона между 13 и 14-м экзонами, а также добавление 11 нуклеотидов к экзону 14 с нарушением рамки считывания. Специфичен ли этот транскрипт для мозга человека, и обладает ли эта изоформа белка дополнительными функциями остается под вопросом и требует дальнейшего изучения.

СТРУКТУРА И ЛОКАЛИЗАЦИЯ *MCPH1* В КЛЕТКЕ

Белок, кодируемый *MCPH1*, имеет название по ассоциированному заболеванию – микроцефалин (*MCPH1*). У человека его полноразмерная форма (*MCPH1-FL*) включает 835 аминокислот и содержит три BRCT-домена (от англ. breast cancer type 1 C-terminus); один из них локализуется на N-конце белка (ак 1–93), два других – на C-конце (ак 672–730 и 751–833 соответственно). BRCT-домены имеют высоко консервативную структуру и опосредуют белок-белковые взаимодействия (Manke et al., 2003; Yu et al., 2003). Центральный регион *MCPH1* представляет особый интерес, поскольку включает несколько малоизученных доменов, которые отвечают за связывание с белками комплексов конденсина II и шелтерина, а также с топоизомеразой TopBP1 (Yamashita et al., 2011; Zhang et al., 2014; Cicconi et al., 2020; Houllard et al., 2021). Наряду с полноразмерной формой предсказано существование еще нескольких изоформ, но функциональной считается лишь одна из них – *MCPH1 Δe9–14* (611 ак) (Gavvovidis et al., 2012). *MCPH1-FL* локализуется в фокусах репарации ДНК после индукции повреждений, а *MCPH1Δe9–14* равномерно распределен в ядре. Помимо того, что эти изоформы обладают разными функциями и локализацией в клетке, для них показана различная представленность на протяжении клеточного цикла. Количество мРНК полноразмерной формы *MCPH1-FL* убывает в ходе фаз S-G₂ клеточного цикла, в то время как количество *MCPH1Δe9–14*, наоборот, достигает максимума в S-фазе (Gavvovidis et al., 2012). В митозе активность обеих изоформ снижается за счет фосфорилирования киназами клеточного цикла и деградации комплексом APC/C (anaphase-promoting complex/cyclosome) (Liu et al., 2017; Meyer et al., 2019; Houllard et al., 2021).

Удивительно, но вопрос о распределении *MCPH1* в клетке до сих пор является открытым. В большинстве исследований показана исключительно его ядерная локализация (Xu et al., 2004; Wood et al., 2007, 2008; Wu et al., 2009; Gavvovidis et al., 2012; Zhang et al., 2013; Mai et al., 2014; Houllard et al., 2021). Однако ряд работ свидетельствует о том, что *MCPH1* входит в состав centrosom, локализуясь вместе

с γ -тубулином на всем протяжении клеточного цикла (Zhong et al., 2006; Jeffers et al., 2008; Rai et al., 2008; Tibelius et al., 2009; Brown et al., 2010). Еще одна работа описывает митохондриальную локализацию МСРН1, которая опосредуется его взаимодействием с митохондриальными белками ионных каналов (Journiac et al., 2020).

Высокий уровень экспрессии МСРН1 характерен для развивающегося мозга на эмбриональной стадии развития, а также для семенников, печени, почек и лимфоцитов (Gavvovidis et al., 2012; Oluwole, 2024). При этом для изоформ МСРН1 показан дифференциальный паттерн экспрессии как в ходе развития, так и в разных тканях и органах. Так, например, МСРН1 $\Delta\epsilon$ 9–14 имеет примерно в пять раз больший уровень экспрессии в развивающемся эмбриональном мозге чем в мозге взрослого организма (Gavvovidis et al., 2012). На более низком уровне МСРН1 экспрессируется в сердце, легких, тимусе и селезенке (Gavvovidis et al., 2012). Были детально изучены параметры экспрессии МСРН1 в головном мозге развивающихся эмбрионов человека и мыши, а также его субклеточная локализация (Journiac et al., 2020). Так, у обоих исследованных видов пик экспрессии наблюдается преимущественно в клетках радиальной глии на ранних стадиях развития неокортекса, в период, характеризующийся их активной пролиферацией. Однако имеются и важные различия: Мсрh1 локализуется преимущественно в цитоплазме, тогда как МСРН1 широко представлен и в цитоплазме, и в ядре. Кроме того, экспрессия МСРН1 наблюдается и на поздних стадиях развития неокортекса, хотя и на более низком уровне.

ФУНКЦИИ МСРН1

Репарация ДНК. В настоящий момент накоплено большое количество данных, свидетельствующих об участии МСРН1 в репарации ДНК (рис. 1). Показано, что С-концевые BRCT-домены МСРН1 связываются с фосфорилированными гистонами H2AX и привлекают к месту разрыва ДНК факторы репарации, такие как BRCA2 и RAD51 (Lin et al., 2005; Rai et al., 2006; Wood et al., 2007; Wu et al., 2009; Chang et al., 2020). Известно, что RAD51 является ключевым эффектором гомологичной

рекомбинации (ГР), способствуя инвазии одноцепочечной ДНК и поиску гомологии (Renkawitz et al., 2014). N-концевой BRCT домен МСРН1 связывается с комплексом ремоделирования хроматина SWI–SNF, который деконденсирует и релаксирует хроматин, облегчая факторам репарации доступ к месту повреждения ДНК (Peng et al., 2009). Деплеция МСРН1 приводит к снижению эффективности репарации ДНК как по типу ГР, так и по типу негомологичного соединения концов, — основных путей репарации двухцепочечных разрывов ДНК (Peng et al., 2009). Путем привлечения TopBP1 МСРН1 поддерживает и усиливает ATR-сигнальный каскад, способствуя разрешению репликативного стресса (Zhang et al., 2014).

Поддержание целостности теломер. Центральный домен МСРН1 взаимодействует с белком TRF2 (входит в комплекс шелтерина), и при дисфункции теломер способствует позиционированию факторов ГР на теломерах (Kim et al., 2009; Cicconi et al., 2020) (рис. 1). МСРН1 локализуется на репликативных вилках по всему геному, привлекая факторы ГР к одноцепочечной ДНК и предотвращая коллапс репликативных вилок (Cicconi et al., 2020). Это особенно важно для теломерной ДНК, являющейся сложной мишенью для репликативного комплекса за счет своей структуры (Cicconi et al., 2020). Помимо этого, МСРН1 участвует в репрессии гена теломеразы *hTERT*, и при нарушении его функции наблюдается увеличение длины теломер (Shi et al., 2012). Примечательно, что впервые *МСРН1* был идентифицирован при скрининге генов, влияющих на экспрессию *hTERT*, и его первоначальное название *BRIT1* (от англ. BRCT: repeat inhibitor of hTERT expression) (Lin, Elledge, 2003). Поэтому в литературе часто встречается такой вариант названия этого гена: *МСРН1/BRIT1*.

Регуляция трехмерной организации генома. N-терминальный и центральный домены МСРН1 взаимодействуют с комплексом конденсина II, предотвращая его преждевременное связывание с хроматином в интерфазе (Wood et al., 2008; Yamashita et al., 2011; Houliard et al., 2021) (рис. 1). При нарушении функции МСРН1 происходит преждевременная конденсация хроматина, что выражается в увеличенной доле клеток с “профазоподобными” хромосо-

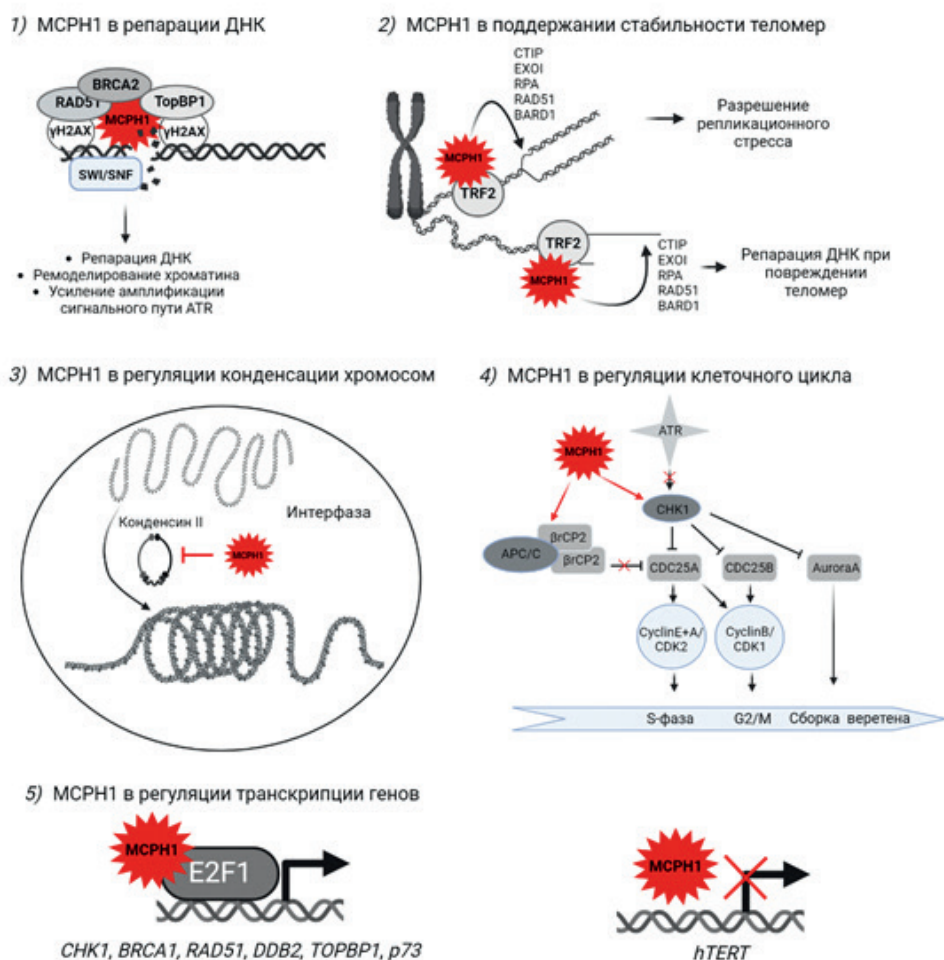


Рис. 1. Функции микроцефалина (МСРН1): 1) участвует в репарации ДНК посредством деконденсации хроматина (через комплекс SWI/SNF), привлечения факторов репарации (BRCA2 и RAD51), а также путем усиления сигнала амплификации ATR-сигнального пути за счет взаимодействия с TopBP1; 2) регулирует стабильность теломер и в случае их дисфункции привлекает факторы репарации ДНК, а также способствует разрешению репликационного стресса в теломерных районах; 3) в интерфазном ядре поддерживает трехмерную организацию хроматина путем ингибирования взаимодействия комплексов конденсина II с хроматином; контролирует клеточный цикл посредством регуляции Chk1–Cdc25b; 4) через взаимодействие с E2F1 активирует экспрессию белков, участвующих в репарации ДНК, контроле клеточного цикла и апоптоза; 5) репрессирует экспрессию *hTERT*. Красными крестами отмечены те взаимосвязи, которые оказываются нарушенными при деpleции МСРН1. Рисунок выполнен с помощью сервиса BioRender (<https://biorender.com>).

мами в интерфазе (Trimborn et al., 2004). Примечательно, что деpleция МСРН1 сказывается и на морфологии митотических хромосом: они гиперконденсированы и в силу этого более короткие (примерно на 25%), чем в норме. Это сопровождается увеличением длительности митоза и нарушением расхождения сестринских хроматид (Arroyo et al., 2017).

Регуляция клеточного цикла. Путем модулирования сигнального пути ATR-CHK1 МСРН1 регулирует клеточный цикл в контрольных точках клеточного цикла S

и G₂/M (рис. 1). Это осуществляется следующими путями: во-первых, МСРН1 через взаимодействие с транскрипционным фактором E2F1 активирует экспрессию *CHK1* (киназы контрольной точки 1); во-вторых, МСРН1 напрямую связывается с *CHK1*, обеспечивая centrosомную локализацию этого белка (Alderton et al., 2006; Tibelius et al., 2009). Помимо этого, МСРН1 способствует деградации фосфатазы Cdc25A посредством участия в сборке убиквитин-лигазного комплекса SCF-βTrCP2 (Liu et al., 2017). При нарушении функции

МСРН1 наблюдается гипофосфорилирование Cdc25B, активация комплекса Циклин-В/CDK1 и преждевременный выход в митоз (Tibelius et al., 2009). Это сопровождается увеличением количества центриолей, повышением частоты хромосомных повреждений и анеуплоидией (Alderton et al., 2006; Rai et al., 2008; Brown et al., 2010).

Регуляция экспрессии генов. МСРН1 взаимодействует с транскрипционным фактором E2F1 и участвует в активации экспрессии генов, регулирующих клеточный цикл и репарацию ДНК, в том числе *CHK1*, *RAD51*, а также генов проапоптотических белков – *p73*, *APAF1*, каспаз 3 и 7, запускающих программу апоптоза в ответ на повреждение ДНК (Yang et al., 2008) (рис. 1).

МУТАЦИИ МСРН1 У ЧЕЛОВЕКА

Благодаря своей поразительной многофункциональности МСРН1 участвует во многих фундаментальных биологических процессах. Неудивительно, что мутации МСРН1 и нарушение его экспрессии могут приводить к развитию заболеваний у человека. К настоящему моменту собран целый ряд работ, которые демонстрируют связь мутаций МСРН1 с онкологическими заболеваниями (Rai et al., 2006; Brüning-Richardson et al., 2011; Giallongo et al., 2011; Bhattacharya et al., 2013; Zhang et al., 2013; Mantere et al., 2016). Появляются свидетельства возможной связи мутаций МСРН1 с несиндромальным нарушением слуха (Oluwole, 2024), а также с такими психическими расстройствами, как шизофрения, биполярное расстройство (Al Eissa et al., 2019) и аутизм (Ozgen et al., 2009).

Самой известной патологией, для которой связь с МСРН1 достоверно установлена, является первичная микроцефалия (Jackson et al., 1998, 2002). К настоящему времени описаны несколько десятков клинических случаев, вызванных мутациями МСРН1. Большинство из них сопровождается умственной отсталостью разной степени тяжести. Удивительным в этой связи является семейный случай, в котором у одного из двух сибсов с микроцефалией, вызванной одной и той же гомозиготной мутацией, интеллектуальное развитие не пострадало (Ghafouri-Fard et al., 2015). Другие серьезные неврологические нарушения или

краниофациальные дисморфозы у пациентов диагностируются достаточно редко (Hemmat et al., 2017; Naseer et al., 2018; Caraffi et al., 2022).

Еще одна отличительная особенность многих пациентов с мутациями МСРН1 обнаруживается при цитогенетическом анализе. За редким исключением (Ghafouri-Fard et al., 2015), культуры клеток пациентов демонстрируют повышенное количество профазоподобных клеток по причине преждевременной конденсации хромосом (Trimborn et al., 2004). Такая особенность даже легла в основу альтернативного названия первичной микроцефалии, вызванной мутациями МСРН1 – синдром преждевременной конденсации хромосом, однако широкого распространения он не получил.

Фенотипически большинство пациентов имеют схожие клинические проявления, однако мутации в гене у них демонстрируют большое разнообразие (рис. 2). К настоящему моменту описано почти три десятка уникальных мутаций, варьирующих как по локализации, так и размеру. Важно отметить, что подавляющее большинство из них затрагивают N-концевую часть белка, где расположен N-концевой BRCT-домен (кодируется экзонами 1–4), а также регионы связывания с комплексом конденсина II (кодируются экзонами 1–6, 8). Среди мутаций обнаружены точечные, включая небольшие инсерции, дупликации и делеции, большая часть из которых расположены в экзонах 2, 3, 5 и 8. Более крупные мутации, представленные исключительно делециями, затрагивают как отдельные экзоны, так и более продолжительные участки с несколькими экзонами. Многие из таких мутаций затрагивают часть межгенного участка, в котором могут располагаться различные регуляторные *цис*-элементы, удаление которых может потенциально усиливать эффект мутации. Однако эта проблема до сих пор остается неизученной. Кроме того, есть несколько описанных клинических случаев тяжелого нарушения развития, вызванного крупными хромосомными делециями, которые включают сразу несколько генов, в том числе МСРН1 (Glancy et al., 2009; Sheth et al., 2013; Marques et al., 2021). Оценить вклад делеции конкретного гена в синергетическом эффекте крупной делеции в подобных случаях не представляется возможным.

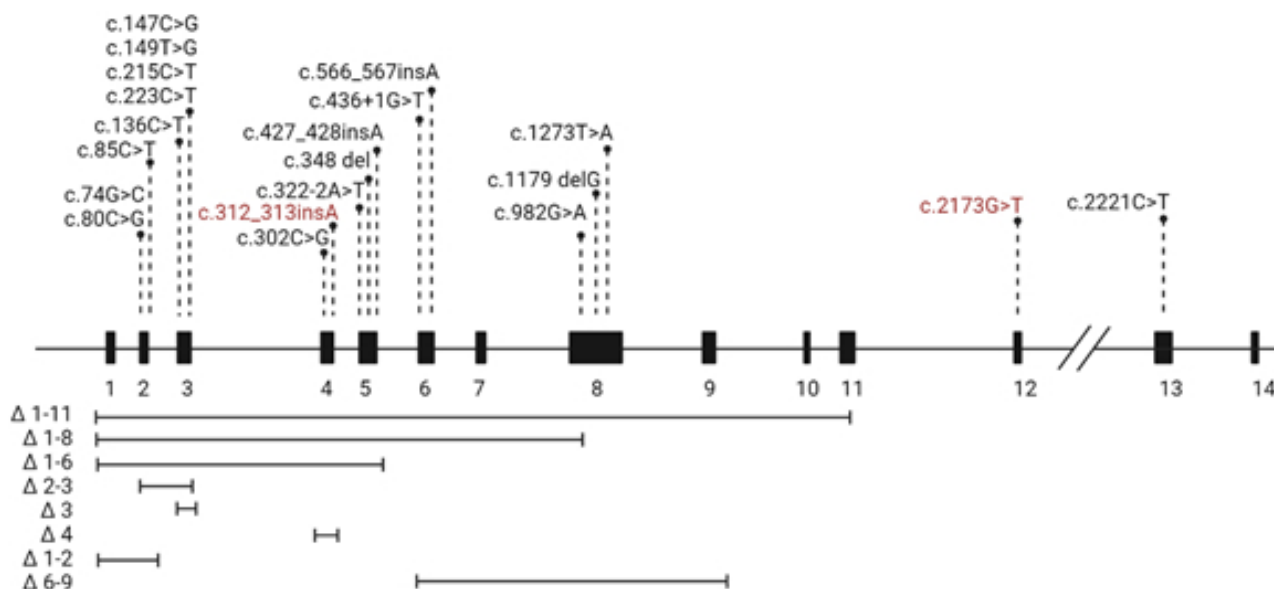


Рис. 2. Схематичное строение гена *MCPH1* и расположение мутаций, описанных у пациентов с микроцефалией. Экзоны обозначены черными прямоугольниками; Δ – делеции экзонов. Мутации, выделенные красным, идентифицированы в базе данных проекта DECIPHER у пациентов, имеющих признаки микроцефалии и задержки роста. Рисунок выполнен с помощью сервиса BioRender (<https://biorender.com>).

Первичная микроцефалия, вызванная мутациями *MCPH1*, имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. При этом большинство описанных клинических случаев представляют собой пациентов с гомозиготными мутациями, в то время как компаунд-гетерозиготные встречаются довольно редко (Naseer et al., 2018). Это связано с тем, что подавляющее большинство пациентов рождено в близкородственных браках (Jackson et al., 1998; Garshasbi et al., 2006; Ghani-Kakhki et al., 2012; Pfau et al., 2013; Ghafouri-Fard et al., 2015; Hemmat et al., 2017; Caraffi et al., 2022). Описано несколько клинических случаев с гетерозиготными мутациями *MCPH1* (Perche et al., 2013; Duerinckx et al., 2017). Однако в этих случаях пациенты также были носителями клинически значимых мутаций в других генах. В связи с этим было выдвинуто предположение, что в гетерозиготном состоянии мутации *MCPH1* могут усиливать эффект мутаций в других генах.

Благодаря описанным клиническим случаям связь первичной микроцефалии с мутациями *MCPH1* не вызывает сомнений. Однако остается много открытых вопросов. Есть ли корреляция между положением мутации в гене и фенотипическими особенностями пациентов? Какие молекулярные механизмы могут лежать в основе данной патологии, учитывая многофункциональность данного белка?

Клиническая картина пациентов с мутациями *MCPH1* в основном ограничивается врожденными патологиями развития головного мозга. Следовательно, *MCPH1* играет особую роль в нейрогенезе, и для того, чтобы понять молекулярные механизмы, лежащие в основе *MCPH1*-опосредованной микроцефалии, необходимо использовать модели, позволяющие изучать раннее развитие головного мозга, например, животные модели.

ЖИВОТНЫЕ МОДЕЛИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ *MCPH1*-ОПОСРЕДОВАННОЙ МИКРОЦЕФАЛИИ

I. Трансгенные мыши с мутациями *McpH1*

В период с 2010 по 2020 г. научными группами, сфокусированными на изучении *MCPH1*, было получено несколько линий трансгенных мышей с мутациями *McpH1*. Результаты этих экспериментов очень интересны, а иногда и крайне неожиданны (рис. 3).

Линия *McpH1*^{-/-}. Первая мышьяная модель с нокаутом *McpH1* была получена путем таргетного удаления экзона 2, приводящего к сдвигу рамки считывания и образованию нефункционального белка (Lin et al., 2010) (рис. 3). Вес мутантных мышей меньше, чем у мышей дикого типа (до 80%). Кроме того,

в клетках животных нарушено формирование фокусов репарации разрывов ДНК, в частности Rad51/Brcs2, вследствие чего животные гиперчувствительны к облучению. Описана полная стерильность мышей, сопряженная с уменьшением размера гонад. Частота рождения мышей *Mcp1*^{-/-} отклоняется от менделевского наследования и составляет около 10%, что может свидетельствовать о сублетальности мутации *Mcp1* в раннем развитии. Как это не удивительно, несмотря на полное отсутствие функционального продукта с мутантного аллеля *Mcp1*, подтвержденное методами саузерн-блотинга и вестерн-блотинга, у *Mcp1*^{-/-} мышей не обнаружено микроцефалии. Было бы интересно узнать степень конденсации хромосом в интерфазе, однако исследователи не предоставляют данных об этом важном фенотипическом проявлении. И хотя для изучения микроцефалии эта линия оказалась непригодной, тем не менее она используется для изучения дефектов систем репарации путем скрещивания с линиями, несущими мутации в других компонентах систем репарации ДНК (Lin et al., 2010; Liang et al., 2015; Yen et al., 2017).

Линия *Mcp1*gt/gt. Линия мышей получена с помощью инсерционного мутагенеза, приводящего к удалению большей части последнего

С-концевого BRCT-домена (Trimborn et al., 2010) (рис. 3). Авторы отмечают значительно сниженный уровень экспрессии укороченного белка. Трансгенные мыши имеют нормальный размер тела и головного мозга. При этом они фертильны, нарушений в мейозе не обнаружено. Отмечается лишь несколько сниженная продолжительность жизни. Среди значимых отличий от мышей дикого типа – преждевременная конденсация хромосом в интерфазе, классический признак, наблюдаемый у пациентов с МСРН1-опосредованной микроцефалией. Транскриптомный анализ различных тканей мутантных мышей не выявил отличий от дикого типа, в том числе в уровне экспрессии генов *Chk1*, *Brcs1*, *Topbp1*, *Rad51*, *Ddb2*, *p73*, *Apafl* и каспазы, которые, как показано на клеточных моделях, регулируются посредством взаимодействия МСРН1 с транскрипционным фактором E2F1 (Yang et al., 2008). Также не обнаружено нарушений формирования фокусов репарации ДНК, хотя в многочисленных работах установлено, что именно последний BRCT3-домен играет наибольшую роль в восстановлении повреждений ДНК путем взаимодействия с другими факторами репарации. Таким образом, фенотип линии *Mcp1*gt/gt явно расходится с другими описанными в литературе

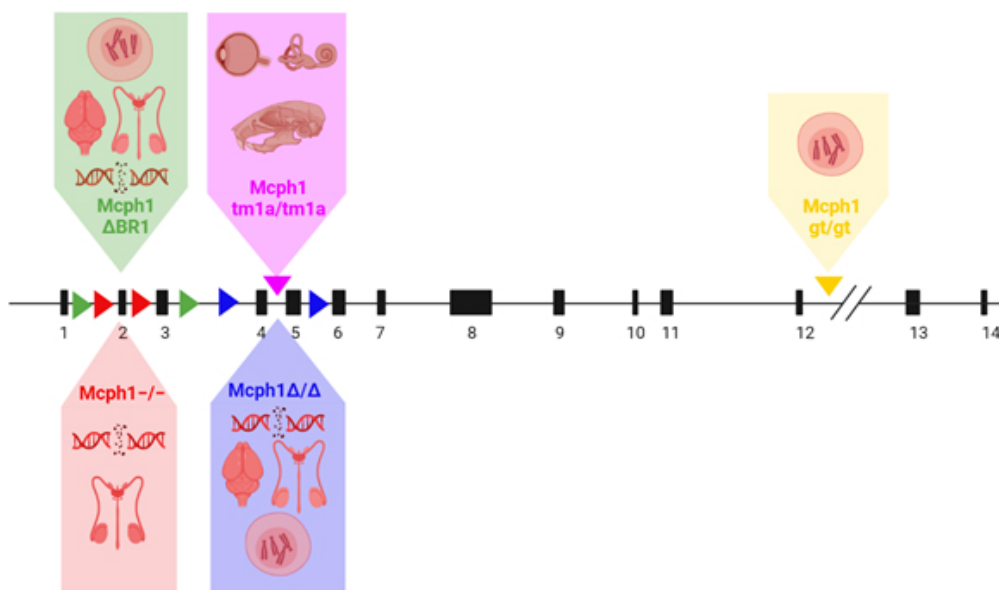


Рис. 3. Схематическое расположение мутаций и их фенотипическое проявление в трансгенных мышах с мутациями *Mcp1*. Треугольники, расположенные в интронах фланкируют удаленные экзоны в трансгенных линиях мышей. Треугольники над интронами указывают место интеграции кассеты для создания делеций. Рисунок выполнен с помощью сервиса BioRender (<https://biorender.com>).

экспериментальными данными, полученными на клеточных моделях.

Линия *McpH1*Δ/Δ. Это наиболее изученная мышинная модель *McpH1*-опосредованной микроцефалии получена путем таргетного удаления экзонов 4–5, что приводит к формированию стоп-кодона в экзоне 6; полное отсутствие белка подтверждено вестерн-блоттингом (Gruber et al., 2011) (рис. 3). Клетки мышей *McpH1*Δ/Δ имеют классический фенотип с преждевременно конденсированными хромосомами в интерфазе. Мутантные мыши стерильны и имеют уменьшенный размер гонад (Zhou et al., 2013). Кроме того, у них наблюдается уменьшение размера мозга: мозг новорожденных мышат на 20% меньше, чем у контрольных. Это обусловлено нарушением развития неокортекса из-за асимметричного деления нейральных предшественников, приводящего к истощению их пула и раннему формированию нейронов в вентрикулярной и субвентрикулярных зонах. Механизм данной патологии реализуется при участии сигнального каскада *Chk1*–*Cdc25b* и заключается в нарушении созревания центросом и связанных с этим дефектов митотического веретена деления (рис. 4). Эти результаты хорошо согласуются с данными, полученными ранее на клетках пациентов с МСРН1-опосредован-

ной микроцефалией (Alderton et al., 2006), что говорит в пользу того, что линия *McpH1*Δ/Δ рекапитулирует фенотип микроцефалии, наблюдаемой у пациентов, и может быть использована для изучения патогенеза этой врожденной аномалии развития мозга.

Исследование причин микроцефалии на этой мышинной модели было продолжено той же научной группой, но на этот раз авторы сконцентрировались на изучении аспектов репарации ДНК (Zhou et al., 2013). Оказалось, что на поздней эмбриональной стадии развития в мозге мышей *McpH1*Δ/Δ значительно увеличено число апоптирующих клеток. Поскольку в этих клетках не было повышенного формирования фокусов репарации γ -H2AX, авторы связывают их гибель с митотической катастрофой. Помимо этого, клетки неокортекса оказались менее устойчивы к радиооблучению, а наибольшая доля апоптирующих клеток наблюдается в зоне нейральных предшественников и ранних нейронов. В этой же работе показано, что МСРН1 не задействован в миграции нейронов. Мутантные мыши также не демонстрируют отклонений в строении мозжечка, следовательно, роль *McpH1* в нейрогенезе мыши ограничена неокортексом (Zhou et al., 2013).

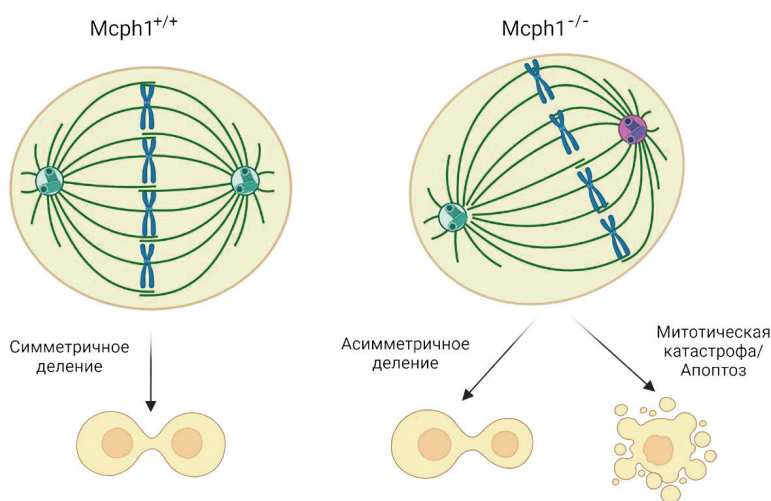


Рис. 4. МСРН1 поддерживает баланс между симметричным и асимметричным делением нейральных предшественников. Деpletion МСРН1 (*McpH1*^{-/-}) приводит к снижению центросомального пула *Chk1* и активации *Cdk1*. Это в свою очередь вызывает преждевременный переход фаз клеточного цикла G_2 – M , когда созревание дочерней центросомы еще не завершено. В результате, в митозе центросомы имеют разный потенциал к организации микротрубочек, что является причиной асимметрии веретена деления. При симметричном делении происходит равномерное наследование белков и обе дочерние клетки сохраняют пролиферативный потенциал. Асимметричное деление приводит к неравному наследованию апикальных белков и дифференцировке клеток в нейроны. Адаптировано из: Gruber et al., 2011. Рисунок выполнен с помощью сервиса BioRender (<https://biorender.com>).

Линия *Mcphtmla/tmla*. Получена путем таргетного удаления экзона 4 и является гипоморфной; остаточный уровень транскриптов *McpH1* в мутантных мышах содержится на уровне 1–4% от нормы (Chen et al., 2013) (рис. 3). Гомозиготные мыши стерильны и имеют несколько меньший размер черепа. Авторы также отмечают отклонения от менделевского наследования в частоте рождения потомков с гомозиготной мутацией *McpH1* (около 14%) (Chen et al., 2013). Фокус этой исследовательской группы (Chen et al., 2013) изначально был направлен на изучение роли МСРН1 в воспалении среднего уха и вызванной этим потери слуха. Поскольку ранее в нескольких исследованиях была показана центросомальная локализация МСРН1, исследователи предположили, что нарушение его функций может сказаться на структуре цилий ольфакторного эпителия, составным компонентом которых являются центриоли. Действительно, при детальном гистологическом анализе мышей *Mcphtmla/tmla* обнаружили множественные аномалии развития слухового аппарата, а также глаз. При этом для мутантных мышей оказалась характерна потеря слуха легкой или средней степени тяжести с пенетрантностью 70% (Chen et al., 2013). Авторы предполагают, что это может быть обусловлено нарушением мукоцилиарного клиренса и накоплением слизи. Интересно, что этот фенотип не был описан ранее ни для других мутантных мышинных моделей МСРН1-опосредованной микроцефалии, ни для пациентов за исключением одного случая (Oluwole et al., 2021). Вероятно, такой признак, как глухота, может быть легко упущен при анализе фенотипа на мышинных моделях. Однако эта информация крайне важна для диагностики пациентов, поскольку вовремя не выявленный средний отит может привести к потере слуха. Дефективность цилий также может объяснить дезорганизацию и дегенерацию слоя фоторецепторных клеток, а также мужскую стерильность. Однако стоит отметить, что для мышей линии *Mcphtmla/tmla* не описано других характерных для цилиопатий фенотипических проявлений, например, таких, как поликистозная болезнь почек и нефронофтиз.

Линия *McpH1lox/lox; Emx1kiCre/+*. Трансгенная линия мышей с условным нокаутом гена *McpH1* в кортикальных предшественниках

(Journiac et al., 2020). Для мышей этой линии описана микроцефалия, которая вызвана массовой гибелью нейральных предшественников из-за нарушений в митозе. Анализ транскриптома нейральных стволовых клеток, выделенных из неокортекса мутантных мышей, наряду с отличиями экспрессии генов-регуляторов клеточного цикла, в том числе *Cdk1* и *Chk1*, выявил значительные изменения в активности генов митохондриальных белков и окислительного фосфорилирования (Journiac et al., 2020). Было показано, что в нейральных стволовых клетках и человека, и мыши *McpH1* локализуется в непосредственной близости от внешней мембраны митохондрий, взаимодействуя с белками GRP75 (из семейства белков теплового шока) и VDAC1 (митохондриальный потенциал-зависимый анионный канал), и регулирует активность митохондрий (Journiac et al., 2020). Помимо этого, через сигнальный путь ATF4/PERK МСРН1 участвует в глутаминолизе – процессе пополнения уровня промежуточных продуктов в цикле трикарбоновых кислот, чрезвычайно важном для пролиферации и выживания клеток в условиях метаболического стресса (Colombo et al., 2011; Méndez-Lucas et al., 2014; Vincent et al., 2015). В клетках мутантных мышей с нокаутом *McpH1* отмечено нарушение митохондриальной сети с повышенной долей фрагментированных митохондрий (Journiac et al., 2020). Эти дефекты сопровождаются значительным снижением уровня АТФ, свидетельствуя об изменении митохондриальной активности. Известно, что в ходе развития неокортекса активно пролиферирующие клетки радиальной глии синтезируют АТФ преимущественно за счет гликолиза (Lange et al., 2016). Авторы полагают, что глутаминолиз может быть использован клетками радиальной глии в дополнение к гликолизу (Journiac et al., 2020). И нарушение этого биохимического пути при нокауте *McpH1* играет немаловажную роль в гибели клеток радиальной глии и также способствует микроцефалии (Journiac et al., 2020).

Линия *McpH1-ΔBR1*. Эта трансгенная линия мышей была получена для изучения функции N-концевого домена МСРН1 путем удаления экзонов 2–3; укороченный белок детектируется на уровне 70% от исходного (Liu et al., 2021) (рис. 3). Примечательно, что эта линия мышей рекапитулирует все признаки полного нокаута

Mcp1: микроцефалию, стерильность, снижение эффективности систем репарации ДНК, а также увеличенное количество клеток с преждевременно конденсированными хромосомами в интерфазе (Liu et al., 2021). Анализ структуры мозга мышей на стадии E17.5 выявил истончение кортикальной пластинки за счет уменьшения пула нейральных предшественников и ранней дифференцировки в нейроны, что соответствует ранее полученным данным на мышинных моделях с микроцефалией (Gruber et al., 2011; Zhou et al., 2013; Journiac et al., 2020; Liu et al., 2021). Наряду с недоразвитием гонад и полной стерильностью обоих полов у самок обнаружена высокая частота рака яичника (Liu et al., 2021). Это важное исследование показывает функциональную эквивалентность полноразмерного белка и N-концевого домена МСРН1 и свидетельствует о чрезвычайной важности этого домена в нейрогенезе, по крайней мере на мышинной модели.

Индукция микроцефалии посредством ингибирования VIP. В ряд описанных выше моделей можно добавить также фармакологическую индукцию микроцефалии путем блокады вазоактивного интестинального полипептида (VIP). Материнский фактор VIP контролирует пролиферацию нейральных предшественников плода посредством регуляции длины клеточного цикла (Gressens et al., 1998). Более 30 лет назад было установлено, что инъекция беременным самкам мыши VA (антагониста VIP) на стадиях раннего нейрогенеза (E9–E11) приводит к критическим изменениям коры головного мозга эмбрионов. Эти изменения не затрагивают архитектуру головного мозга, но влияют на его размер (уменьшение на 20%), имитируя микроцефалию у человека (Gressens et al., 1994). В 2011 г. был описан механизм, приводящий к микроцефалии при блокаде VIP; и в основе этого механизма стоит МСРН1 (Passemar et al., 2011). Авторы полагают, что VA, действуя через сигнальный путь VPAC1/РКА, негативно регулирует экспрессию гена *Mcp1*. При этом действие VA специфично: среди генов МСРН-локусов только *Mcp1* имеет значительно сниженный уровень экспрессии в конечном мозге эмбрионов при инъекции VA. На молекулярном уровне ингибирование VIP влечет за собой нарушение активности сигнального пути Chk1, и при участии сигнального каскада циклин В/Chk1–

Cdc25 способствует ранней дифференцировке нейральных предшественников в нейроны. Это соответствует данным, полученным при использовании других мышинных моделей с мутациями *Mcp1*, рекапитулирующих фенотип микроцефалии и дополняет их, добавляя нового участника регуляции *Mcp1* – материнский фактор VIP. Пока новых исследований, расширяющих наши знания об этом типе регуляции, нет.

II. Трансгенные обезьяны с мутациями МСРН1

Итак, не все мышинные модели воспроизводят ключевой фенотип мутации МСРН1 – микроцефалию. Помимо этого, для мутантных мышей описано увеличение частоты развития онкологических заболеваний и в одном случае – потеря слуха (Gruber et al., 2011; Chen et al., 2013). В данных литературы не встречается упоминание о таких признаках в клинической картине МСРН1-опосредованной микроцефалии (Kristofova et al., 2022). Были показаны отличия временного интервала экспрессии МСРН1 в раннем развитии мыши и человека, а также локализации МСРН1 в субкомпартаментах клетки и степени вовлеченности в регуляцию транскрипции генов (Yang et al., 2008; Trimborn et al., 2010; Journiac et al., 2020). Все это свидетельствует о видоспецифических функциях МСРН1 у человека и других млекопитающих, часть из которых невозможно изучить на мышинных моделях. Таким образом, МСРН1 и его роль в нейрогенезе человека требует детального изучения на более релевантной модели, например на приматах. К настоящему времени получена одна трансгенная линия обезьян с нокаутом гена МСРН1.

Линия МСРН1mt/mt. Эта трансгенная линия макак-крабоедов получена путем удаления экзонов 2–3 гена *Mcp1* (Ke et al., 2016). Обезьяны МСРН1mt/mt отличаются меньшим размером тела и головного мозга по сравнению с обезьянами дикого типа. Среди других значимых различий – гипоплазия мозолистого тела, – признак, описанный и для некоторых пациентов с МСРН1-опосредованной микроцефалией (Neitzel et al., 2002; Trimborn et al., 2004; Ghani-Kakhki et al., 2012; Pfau et al., 2013). Для трансгенных животных характерны увеличенная доля клеток с преждевременно

конденсированными хромосомами и повышенной активностью теломеразы, что согласуется с результатами, полученными на клеточных линиях с деплецией *MCPH1* (Kim et al., 2009). Помимо этого, для трансгенных животных описана спастичность мышц, что встречается и в клинической картине пациентов с мутациями *MCPH1* (Neitzel et al., 2002). Связь спастичности с патологией мозолистого тела уже была описана при мутациях в других генах (Ma et al., 2014; Heimer et al., 2015). Все вместе это может свидетельствовать о влиянии *MCPH1* на двигательные навыки посредством участия в развитии мозолистого тела (Ke et al., 2016).

Отсутствие неврологических симптомов у трансгенных мышей с *McpH1*-опосредованной микроцефалией, позволяет предположить, что у приматов *MCPH1* играет более важную роль в развитии мозга, чем у мышей. В основе этого может лежать функциональная дивергенция. Установлено, что *MCPH1* отличается высокой скоростью эволюции (Wang, Su, 2004), которая подразумевает наличие значительного количества несинонимичных замен, и как следствие, изменения в белковой последовательности. Такие структурные изменения могут приводить к модификации имеющихся функций или появлению новых уникальных. Так, было показано, что видоспецифические отличия аминокислотных последовательностей *MCPH1* человека, макака-резуса и гиббона сказываются на его активности (Shi et al., 2013). В частности, были показаны значительные изменения уровня экспрессии целевых генов белкового комплекса *MCPH1-E2F1: p73, CyclinE1* и *p14ARF*. Кроме того, внесение мутаций в сайты, специфичные для человека, также приводят к изменению экспрессии генов, регулируемых *MCPH1* (Shi et al., 2013).

Еще одним свидетельством функциональной дивергенции может служить впечатляющая работа, в которой были получены трансгенные макака-резусы, несущие в геноме копии *MCPH1* человека (Shi et al., 2019). Было показано, что трансгенные животные не обладают большим размером головного мозга, но демонстрируют признаки неотении, характерные для мозга человека: задержку дифференцировки и созревания нейронов (Shi et al., 2019). Транскриптомный анализ мозга на разных стадиях развития выявил изменения

в профиле экспрессии генов в нейральных предшественниках и нейронах. Эти изменения касаются временного сдвига в экспрессии генов, связанных с формированием синапсов. Так, для генов *MEF2A* и *SYP* у трансгенных животных наблюдается задержка экспрессии, а сам временной профиль экспрессии схож с таковым у человека (Shi et al., 2019). Примечательно, что когнитивные тесты показали улучшение кратковременной памяти у трансгенных макака-резусов (Shi et al., 2019). Авторы предполагают, что помимо регуляции пролиферации нейральных предшественников, *MCPH1* также играет важную роль в обеспечении синаптической пластичности нейронов в мозге человека (Shi et al., 2019). Вкупе с фактом, что активность *MCPH1* напрямую связана с размером мозга, это позволяет предположить особую роль *MCPH1* в эволюции головного мозга человека.

РОЛЬ *MCPH1* В ЭВОЛЮЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА

Последний общий предок шимпанзе и человека жил около пяти миллионов лет назад. За это время человек успел претерпеть целый ряд масштабных эволюционных изменений, например, значительные преобразования в скелете, репродуктивной системе и коже. Однако самым выдающимся эволюционным приобретением стал большой размер головного мозга. Увеличение размеров сопровождалось появлением новых или совершенствованием уже имеющихся у приматов уникальных навыков: самопознание, речь, использование инструментов. В основе таких глобальных морфологических и функциональных преобразований лежит масштабное изменение сложных молекулярно-генетических систем, регулирующих процесс развития головного мозга. Однако точные механизмы до сих пор мало изучены.

Гены, ассоциированные с микроцефалией, сразу же после их открытия привлекли к себе пристальное внимание как возможные генетические кандидаты, играющие важную роль в эволюции головного мозга человека (Gilbert et al., 2005; Ponting, Jackson, 2005; Woods et al., 2005; Evans et al., 2006). Еще в XIX в. Карл Фогт предположил, что микроцефалия является реверсией к предковым формам. И до сих пор в литературе нередко встречается трактовка первичной

микроцефалии как атавистического признака (Ponting, Jackson, 2005; Woods et al., 2005). С одной стороны, в пользу этого говорит тот факт, что размер мозга пациентов с микроцефалией сравним с размером мозга ранних гоминид, при этом краниофациальный дисморфизм и другие явные неврологические нарушения отсутствуют. Однако все же считается, что такая трактовка остается в сфере спекуляций. Во-первых, первичная микроцефалия и ее молекулярные и клеточные механизмы изучены к настоящему времени недостаточно. Во-вторых, наши знания о нейроанатомии предковых форм человека являются лишь экстраполяцией на основе сравнительного анализа структуры мозга современных видов приматов (Gilbert et al., 2005; Pulvers, 2015).

В поисках генетической основы эволюционных изменений, была проведена масштабная работа по изучению генов, участвующих в различных аспектах биологии нервной системы у нескольких видов млекопитающих (Dogus et al., 2004). Сравнительный анализ последовательностей показал, что темпы эволюции генов, вовлеченных в развитие головного мозга, ускоряются у приматов относительно других млекопитающих, и это ускорение особенно заметно в линии, ведущей к человеку (Dogus et al., 2004). *MCPH1* оказался одним из обнаруженных генов с динамичными молекулярными изменениями. Возросшая скорость эволюции гена может иметь две трактовки: с одной стороны, это может свидетельствовать об ослаблении функциональных ограничений, с другой стороны, напротив, о действии сильного положительного отбора. Учитывая важную роль *MCPH1* в развитии головного мозга человека и других млекопитающих, наиболее вероятным сценарием развития событий считается адаптивная эволюция, действовавшая через сильный положительный отбор, что было подтверждено в нескольких независимых исследованиях (Evans, 2004; Wang, Su, 2004; Montgomery et al., 2011). Более детальный анализ молекулярной эволюции *MCPH1* выявил, что наиболее выраженное ускорение обнаруживается в ранние периоды линии, ведущей к человеку (Evans, 2004; Wang, Su, 2004). При этом действие положительного отбора не ограничилось только ранним

периодом в ветке гоминид, а продолжилось после появления анатомически современных людей (Evans et al., 2005). Кроме того, по мере увеличения видового разнообразия в исследованиях, было установлено, что ускоренная эволюция *MCPH1* характерна не только для ветви ведущей к человеку, но и для других видов приматов (Montgomery et al., 2011). А согласно более поздним исследованиям, такая тенденция распространена гораздо шире и наблюдается у разных видов плацентарных млекопитающих (McGowen et al., 2011; Montgomery, Mundy, 2014).

Помимо высокой скорости эволюции *MCPH1* у разных видов млекопитающих, была обнаружена еще одна отличительная особенность данного гена – высокая полиморфность в современных популяциях человека (Wang, Su, 2004; Scala et al., 2010). Поскольку размеры головного мозга в популяциях человека варьируют и вероятнее всего генетически обусловлены, было выдвинуто предположение, что полиморфизмы в генах, вызывающих микроцефалию, могут быть ассоциированы с данным признаком (Atwood et al., 2004). Однако анализ полиморфизмов в современных популяциях человека не позволил выявить четкой связи между отдельными SNP в гене *MCPH1* и размерами головного мозга или уровнем интеллекта (Woods et al., 2006; Dobson-Stone et al., 2007; Mekel-Bobrov et al., 2007; Rushton et al., 2007; Bates et al., 2008; Pierzak-Sominka et al., 2016). В связи с этим считается, что вариация в объеме головного мозга либо нейтральная, либо находится под очень слабым действием отбора.

Поскольку наличие сильного положительного отбора в случае самого гена *MCPH1* не ставится под сомнение, выдвинуто предположение, что его действие может быть направлено на другие признаки. Об этом косвенно свидетельствуют филогенетические исследования, проведенные на представителях инфраотряда китообразных. В данном случае выбор объекта исследования не случаен, поскольку представители этого инфраотряда демонстрируют значительную энцефализацию, характерную также для эволюционной ветви, ведущей к приматам. Китообразные имеют развитые социальные навыки и сложное когнитивное поведение. Таким образом, они могут служить своеобраз-

ным контролем для изучения роли *MCPH1* в эволюции размера головного мозга. И хотя в этой работе авторы также показали наличие положительного отбора, связь *MCPH1* с размером головного мозга не была установлена (McGowen et al., 2011). Однако исследователи обратили внимание и на другие физиологические и анатомические особенности китообразных: наибольшие абсолютные размеры тела среди животных, долгая продолжительность жизни и очень высокая скорость роста на эмбриональной стадии развития. Поскольку одна из функций *MCPH1* – контроль клеточного цикла и участие в репарации ДНК, – было выдвинуто предположение, что действие положительного отбора может быть направлено на скорость пролиферации и абсолютное количество клеток в организме, а также обеспечение онкосупрессорной функции (McGowen et al., 2011). Также нельзя исключить, что в качестве еще одного возможного “субстрата” для отбора может рассматриваться половая система (Nielsen et al., 2005). В частности, известно, что *MCPH1* важен для формирования половых клеток, о чем свидетельствуют высокий уровень его экспрессии в семенниках и стерильность нокаутных мышей (Liang et al., 2010; Gruber et al., 2011; Liu et al., 2021).

Таким образом, роль *MCPH1* в эволюции человека и других млекопитающих до сих пор не установлена. Тем не менее, несмотря на отсутствие очевидного признака для действия отбора, к настоящему моменту наличие адаптивной эволюции *MCPH1* не вызывает сомнений, поскольку подтверждено многочисленными данными сравнительной геномики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

MCPH1 – многофункциональный белок, участвующий во множестве клеточных процессов, нарушение каждого из которых потенциально приводит к патологии развития мозга. Тем не менее вопрос о том, что именно вызывает микроцефалию при мутации *MCPH1*, до сих пор остается без однозначного ответа. Связь *MCPH1* с сигнальным путем ATR, изначально считалась определяющей для развития микроцефалии (Alderton et al., 2006; Rai et al., 2006; Zhang et al., 2014). Этому способствовал тот факт, что мутации сигнальных путей ATM и ATR, играю-

щих центральную роль в репарации поврежденной ДНК, также ассоциированы с микроцефалией (синдром Секкеля и синдром Неймегена) (McKinnon, 2009; Taylor et al., 2019). Однако стоит отметить, что для пациентов с мутациями *MCPH1* не описаны случаи злокачественных новообразований и дисморфозов, характерных для синдромов, связанных с дефектами систем репарации ДНК (Kristofova et al., 2022). Клеточные культуры пациентов с мутациями *MCPH1* не демонстрируют тяжелых нарушений в виде остановки клеточного цикла и/или апоптоза в ответ на индукцию повреждений ДНК (Alderton et al., 2006; Gavvovidis et al., 2010).

Несмотря на различную этиологию, в большинстве случаев в основе первичной микроцефалии лежат мутации в генах, связанных с архитектурой цитоскелета и клеточным делением: например, *ASPM* (Li et al., 2017), *CDK5RAP2* (Lancaster et al., 2013), *CENPJ* (Gabriel et al., 2016), *WDR62* (Xu et al., 2014; Zhang et al., 2019). Установлено, что дефекты веретена деления и нарушения биогенеза центросом приводят к митотической катастрофе и вызывают массовую гибель нейральных предшественников (Rauch et al., 2008; Yingling et al., 2008; Nigg, Holland, 2018). Данные о центросомальной локализации *MCPH1* и его влиянии на регуляцию биогенеза центросом противоречивы, но связывают *MCPH1*-опосредованную микроцефалию с другими хорошо охарактеризованными случаями первичной микроцефалии.

Важно отметить, что роль *MCPH1* в поддержании стабильности теломер, и организации интерфазного хроматина совсем не изучена на существующих моделях *MCPH1*-опосредованной микроцефалии. Между тем накоплено много доказательств важности поддержания функционирования теломер в нейрогенезе: их дисфункция приводит к массовой гибели нейральных предшественников через активацию сигнальных путей, задействованных в репарации ДНК (Zhang et al., 2006; Lee et al., 2014; Lobanova et al., 2017). Синдром Хойераала–Хрейдарссона, вызванный мутациями либо белков комплекса шелтерина, либо мутациями теломеразы, включает среди фенотипических проявлений и микроцефалию (Kocak et al., 2014; Glouster et al., 2015).

Примечательно, что и мутации комплексов конденсинов приводят к многочисленным нарушениям развития организма, в том числе микроцефалии (Perche et al., 2013; Martin et al., 2016; Khan et al., 2019). Этот спектр заболеваний был назван отдельным термином – конденсинопатии. Показано, что в случае дефектов комплексов конденсинов также происходит нарушение декатенации и сегрегации сестринских хроматид, что негативно сказывается на пролиферации и выживаемости нейральных предшественников (Nishide, Hirano, 2014). Таким образом, нарушение длительности митоза и расхождения сестринских хроматид в *МСПН1*-дефицитных клетках также может играть важную роль в нарушении нейрогенеза, приводящего к микроцефалии.

Животные модели *МСПН1*-опосредованной микроцефалии позволили исследователям получить целый ряд важной информации о молекулярных основах патогенеза этой патологии развития. Согласно им можно полагать, что основной причиной микроцефалии является нарушение регуляции клеточного деления в нейральных предшественниках, вызванное подавлением активности сигнального пути киназы клеточного цикла Chk1 (Gruber et al., 2011; Journiac et al., 2020; Liu et al., 2021). Одновременно с этим были выявлены видоспецифические различия, которые не позволяют должным образом оценить вклад других аспектов функциональной активности *МСПН1* при данном типе нарушения нейрогенеза. Так, например, действие *МСПН1* как транскрипционного фактора и его участие в поддержании целостности теломер показано только на линиях клеток человека, но не мыши. Исследований по изучению роли *МСПН1* на приматах очень ограниченное количество (Shi et al., 2013; Ke et al., 2016). Однако даже эти немногие показали существование важных функций *МСПН1* в нейрогенезе, отсутствующих у мышей.

Видоспецифические особенности в формировании мозга человека ограничивают изучение различных его патологий на модельных животных. В течение долгого времени исследователям не удавалось преодолеть эти ограничения, однако с развитием технологий репрограммирования и редактирования генома был сделан большой прорыв в этой области (Takahashi, Yamanaka, 2006). Получение пациент-специфичных индуцирован-

ных плюрипотентных стволовых клеток и возможность их дифференцировки в нейральные стволовые клетки и нейроны, а также создание любых направленных модификаций генома позволили не только изучать последствия мутаций, но также тестировать лекарственные препараты и проводить скрининги химических соединений (Rowe, Daley, 2019). В 2013 году была опубликована ключевая работа (Lancaster et al., 2013), где впервые было описано получение трехмерных структур, названных церебральными органоидами. Церебральные органоиды точно воспроизводят процессы, происходящие при развитии коры головного мозга аналогично первым трем месяцам эмбрионального развития человека. Измерение различных морфометрических параметров органоидов исключительно удобно и информативно в случае микроцефалии (Lancaster et al., 2013; Cugola et al., 2016; Fair et al., 2023). Удивительно, но *МСПН1* – исторически первый описанный ген, ассоциированный с микроцефалией, еще не был изучен на модели церебральных органоидов. Мы полагаем, что использование такой модели также может принести важные результаты и пролить свет на роль *МСПН1* в развитии и эволюции головного мозга человека.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-74-00112).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В работе не участвовали животные или люди в качестве объектов исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ade C., Roy-Engel A.M., Deininger P.L. 2013. Alu elements: an intrinsic source of human genome instability. *Curr. Opin. Virol.* V. 3. P. 639.
- Al Eissa M.M., Sharp S.I., O'Brien N.L., Fiorentino A., Bass N.J., Curtis D., McQuillin A. 2019. Genetic association and functional characterization of *МСПН1*

- gene variation in bipolar disorder and schizophrenia. *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet.* V. 180. P. 258.
- Alderton G.K., Galbiati L., Griffith E., Surinya K.H., Neitzel H., Jackson A.P., Jeggo P.A., O'Driscoll M.* 2006. Regulation of mitotic entry by microcephalin and its overlap with ATR signalling. *Nat. Cell Biol.* V. 8. P. 725.
- Arroyo M., Kuriyama R., Trimborn M., Keifenheim D., Cañuelo A., Sánchez A., Clarke D.J., Marchal J.A.* 2017. MCPH1, mutated in primary microcephaly, is required for efficient chromosome alignment during mitosis. *Sci. Rep.* V. 7. P. 13019.
- Atwood L.D., Wolf P.A., Heard-Costa N.L., Massaro J.M., Beiser A., D'Agostino R.B., DeCarli C.* 2004. Genetic variation in white matter hyperintensity volume in the framingham study. *Stroke.* V. 35. P. 1609.
- Bates T.C., Luciano M., Lind P.A., Wright M.J., Montgomery G.W., Martin N.G.* 2008. Recently-derived variants of brain-size genes ASPM, MCPH1, CDK5RAP and BRCA1 not associated with general cognition, reading or language. *Intelligence.* V. 36. P. 689.
- Bettencourt-Dias M., Hildebrandt F., Pellman D., Woods G., Godinho S.A.* 2011. Centrosomes and cilia in human disease. *Trends Genet.* V. 27. P. 307.
- Bhattacharya N., Mukherjee N., Singh R.K., Sinha S., Alam N., Roy A., Roychoudhury S., Panda C.K.* 2013. Frequent alterations of MCPH1 and ATM are associated with primary breast carcinoma: clinical and prognostic implications. *Ann. Surg. Oncol.* V. 20. P. 424.
- Bond J., Woods C.G.* Cytoskeletal genes regulating brain size. 2006. *Curr. Opin. Cell Biol.* V. 18. P. 95.
- Britten R.J.* 2010. Transposable element insertions have strongly affected human evolution. *Proc. Natl. Acad. Sci.* V. 107. P. 19945.
- Brown J.A.L., Bourke E., Liptrot C., Dockery P., Morrison C.G.* 2010. MCPH1/BRIT1 limits ionizing radiation-induced centrosome amplification. *Oncogene.* V. 29. P. 5537.
- Brüning-Richardson A., Bond J., Alsiary R., Richardson J., Cairns D.A., McCormack L., Hutson R., Burns P., Wilkinson N., Hall G.D., Morrison E.E., Bell S.M.* 2011. ASPM and microcephalin expression in epithelial ovarian cancer correlates with tumour grade and survival. *Br. J. Cancer.* V. 104. P. 1602.
- Caraffi S.G., Pollazzon M., Farooq M., Fatima A., Larsen L.A., Zuntini R., Napoli M., Garavelli L.* 2022. MCPH1: A novel case report and a review of the literature. *Genes (Basel).* V. 13. P. 634.
- Casas Gimeno G., Paridaen J.T.M.L.* 2022. The symmetry of neural stem cell and progenitor divisions in the vertebrate brain. *Front. Cell Dev. Biol.* V. 10. P. 885269.
- Chang H.-Y., Lee C.-Y., Lu C.-H., Lee W., Yang H.-L., Yeh H.-Y., Li H.-W., Chi P.* 2020. Microcephaly family protein MCPH1 stabilizes RAD51 filaments. *Nucleic Acids Res.* V. 48. P. 9135.
- Chen J., Ingham N., Clare S., Raisen C., Vancollie V.E., Ismail O., McIntyre R.E., Tsang S.H., Mahajan V.B., Dougan G., Adams D.J., White J.K., Steel K.P.* 2018. Mcph1-deficient mice reveal a role for MCPH1 in otitis media. *PLoS One.* V. 8. P.: e58156. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058156>.
- Cicconi A., Rai R., Xiong X., Broton C., Al-Hiyasat A., Hu C., Dong S., Sun W., Garbarino J., Bindra R.S., Schildkraut C., Chen Y., Chang S.* 2020. Microcephalin 1/BRIT1-TRF2 interaction promotes telomere replication and repair, linking telomere dysfunction to primary microcephaly. *Nat. Commun.* V. 11. P. 5861.
- Colombo S.L., Palacios-Callender M., Frakich N., Carcamo S., Kovacs I., Tudzarova S., Moncada S.* 2011. Molecular basis for the differential use of glucose and glutamine in cell proliferation as revealed by synchronized HeLa cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.* V. 108. P. 21069.
- Cordaux R., Batzer M.A.* 2009. The impact of retrotransposons on human genome evolution. *Nat. Rev. Genet.* V. 10. P. 691.
- Cugola F.R., Fernandes I.R., Russo F.B., Freitas B.C., Dias J.L.M., Guimarães K.P., Benazzato C., Almeida N., Pignatari G.C., Romero S., Polonio C.M., Cunha I., Freitas C.L., Brandão W.N., Rossato C. et al.* 2016. The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. *Nature.* V. 534. P. 267.
- Posthuma D., De Geus E.J.C., Neale M. C., Hulshoff Pol H. E., Baare W.E.C., Kahn R.S., Boomsma D.* 2000. Multivariate genetic analysis of brain structure in an extended twin design. *Behav. Genet.* V. 30. P. 311.
- Dobson-Stone C., Gatt J.M., Kuan S.A., Grieve S.M., Gordon E., Williams L.M., Schofield P.R.* 2007. Investigation of MCPH1 G37995C and ASPM A44871G polymorphisms and brain size in a healthy cohort. *Neuroimage.* V. 37. P. 394.
- Dorus S., Vallender E.J., Evans P.D., Anderson J.R., Gilbert S.L., Mahowald M., Wyckoff G.J., Malcom C.M., Lahn B.T.* 2004. Accelerated evolution of nervous system genes in the origin of *Homo sapiens*. *Cell.* V. 119. P. 1027.
- Duerinckx S., Verhelst H., Perazzolo C., David P., Desmyter L., Pirson I., Abramowicz M.* 2017. Severe congenital microcephaly with AP4M1 mutation, a case report. *BMC Med. Genet.* V. 18. P. 48.
- Erwin J.A., Marchetto M.C., Gage F.H.* 2014. Mobile DNA elements in the generation of diversity and complexity in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* V. 15. P. 497.
- Evans P.D.* 2004. Reconstructing the evolutionary history of microcephalin, a gene controlling human brain size. *Hum. Mol. Genet.* V. 13. P. 1139.

- Evans P.D., Gilbert S.L., Mekel-Bobrov N., Vallender E.J., Anderson J.R., Vaez-Azizi L.M., Tishkoff S.A., Hudson R.R., Lahn B.T. 2005. Microcephalin, a gene regulating brain size, continues to evolve adaptively in humans. *Science*. V. 309. P. 1717.
- Evans P.D., Vallender E.J., Lahn B.T. 2006. Molecular evolution of the brain size regulator genes CDK5RAP2 and CENPJ. *Gene*. V. 375. P. 75.
- Fair S.R., Schwind W., Julian D.L., Biel A., Guo G., Rutherford R., Ramadesikan S., Westfall J., Miller K.E., Kararoudi M.N., Hickey S.E., Mosher T.M., McBride K.L., Neinast R., Fitch J. et al. 2023. Cerebral organoids containing an AUTS2 missense variant model microcephaly. *Brain*. V. 146. P. 387.
- Florea L., Payer L., Antonescu C., Yang G., Burns K. 2021. Detection of Alu exonization events in human frontal cortex from RNA-Seq data. *Front. Mol. Biosci.* V. 8: 727537.
<https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.727537>
- Gabriel E., Wason A., Ramani A., Gooi L.M., Keller P., Pozniakovskiy A., Poser I., Noack F., Telugu N.S., Calegari F., Šarić T., Hescheler J., Hyman A.A., Gottardo M., Callaini G. et al. 2016. CPAP promotes timely cilium disassembly to maintain neural progenitor pool. *EMBO J.* V. 35. P. 803.
- Garshasbi M., Motazacker M.M., Kahrizi K., Behjati F., Abedini S.S., Nieh S.E., Firouzabadi S.G., Becker C., Rüschemdorf F., Nürnberg P., Tzschach A., Vazifehmand R., Erdogan F., Ullmann R., Lenzner S. et al. 2006. SNP array-based homozygosity mapping reveals MCPH1 deletion in family with autosomal recessive mental retardation and mild microcephaly. *Hum. Genet.* V. 118. P. 708.
- Gavvovidis I., Pöhlmann C., Marchal J.A., Stumm M., Yamashita D., Hirano T., Schindler D., Neitzel H., Trimborn M. 2010. MCPH1 patient cells exhibit delayed release from DNA damage-induced G₂/M checkpoint arrest. *Cell Cycle*. V. 9. P. 4893.
- Gavvovidis I., Rost I., Trimborn M., Kaiser F.J., Purps J., Wiek C., Hanenberg H., Neitzel H., Schindler D. 2012. A Novel MCPH1 Isoform complements the defective chromosome condensation of human MCPH1-deficient cells. *PLoS One*. V. 7: e40387.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040387>
- Ghafouri-Fard S., Fardaei M., Gholami M., Miryounesi M. 2015. A case report: Autosomal recessive microcephaly caused by a novel mutation in MCPH1 gene. *Gene*. V. 571. P. 149.
- Ghani-Kakhki M., Robinson P.N., Morlot S., Mitter D., Trimborn M., Albrecht B., Varon R., Sperling K., Neitzel H. 2012. Two missense mutations in the primary autosomal recessive microcephaly gene MCPH1 disrupt the function of the highly conserved N-Terminal BRCT domain of microcephalin. *Mol. Syndromol.* V. 3. P. 6.
- Giallongo C., Tibullo D., La Cava P., Branca A., Parrinello N., Spina P., Stagno F., Conticello C., Chiarenza A., Vigneri P., Palumbo G.A., Di Raimondo F. 2011. BRIT1/MCPH1 Expression in chronic myeloid leukemia and its regulation of the G₂/M Checkpoint. *Acta Haematol.* V. 126. P. 205.
- Gilbert S.L., Dobyns W.B., Lahn B.T. 2005. Genetic links between brain development and brain evolution. *Nat. Rev. Genet.* V. 6. P. 581.
- Glancy M., Barnicoat A., Vijeratnam R., de Souza S., Gilmore J., Huang S., Maloney V.K., Thomas N.S., Bunyan D.J., Jackson A., Barber J.C.K. 2009. Transmitted duplication of 8p23.1–8p23.2 associated with speech delay, autism and learning difficulties. *Eur. J. Hum. Genet.* V. 17. P. 37.
- Glousker G., Touzot F., Revy P., Tzfati Y., Savage S.A. 2015. Unraveling the pathogenesis of Hoyeraal–Hreidarsson syndrome, a complex telomere biology disorder. *Br. J. Haematol.* V. 170. P. 457.
- Gressens P., Hill J.M., Paindaveine B., Gozes I., Fridkin M., Brenneman D.E. 1994. Severe microcephaly induced by blockade of vasoactive intestinal peptide function in the primitive neuroepithelium of the mouse. *J. Clin. Invest.* V. 94. P. 2020.
- Gressens P., Marret S., Martin J., Laquerrière A., Lombet A., Evrard P. 1998. Regulation of neuroprotective action of vasoactive intestinal peptide in the murine developing brain by protein kinase C and mitogen-activated protein kinase cascades: *in vivo* and *in vitro* studies. *J. Neurochem.* V. 70. P. 2574.
- Gruber R., Zhou Z., Sukchev M., Joerss T., Frappart P.-O., Wang Z.-Q. 2011. MCPH1 regulates the neuroprogenitor division mode by coupling the centrosomal cycle with mitotic entry through the Chk1–Cdc25 pathway. *Nat. Cell Biol.* V. 13. P. 1325.
- Häsler J., Strub K. 2006. Alu elements as regulators of gene expression. *Nucleic Acids Res.* V. 34. P. 5491.
- Heimer G., Marek-Yagel D., Eyal E., Barel O., Oz Levi D., Hoffmann C., Ruzzo E.K., Ganelin-Cohen E., Lancet D., Pras E., Rechavi G., Nissenkorn A., Anikster Y., Goldstein D.B., Ben Zeev B. 2015. SLC1A4 mutations cause a novel disorder of intellectual disability, progressive microcephaly, spasticity and thin corpus callosum. *Clin. Genet.* V. 88. P. 327.
- Hemmat M., Rumpel M.J., Mahon L.W., Morrow M., Zach T., Anguiano A., Elnaggar M.M., Wang B.T., Boyar F.Z. 2017. CMA analysis identifies homozygous deletion of MCPH1 in 2 brothers with primary Microcephaly-1. *Mol. Cytogenet.* V. 10. P. 33.
- Houlard M., Cutts E.E., Shamim M.S., Godwin J., Weisz D., Presser Aiden A., Lieberman Aiden E., Schermelleh L., Vannini A., Nasmyth K. 2021. MCPH1 inhibits Condensin II during interphase by regulating its SMC2-Kleisin interface. *Elife*. V. 10: e73348.
<https://doi.org/10.7554/eLife.73348>

- Jackson A.P., Eastwood H., Bell S.M., Adu J., Toomes C., Carr I.M., Roberts E., Hampshire D.J., Crow Y.J., Mighell A.J., Karbani G., Jafri H., Rashid Y., Mueller R.F., Markham A.F. et al.* 2002. Identification of microcephalin, a protein implicated in determining the size of the human brain. *Am. J. Hum. Genet.* V. 71. P. 136.
- Jackson A.P., McHale D.P., Campbell D.A., Jafri H., Rashid Y., Mannan J., Karbani G., Corry P., Levene M.I., Mueller R.F., Markham A.F., Lench N.J., Woods C.G.* 1998. Primary autosomal recessive microcephaly (MCPH1) maps to chromosome 8p22-pter. *Am. J. Hum. Genet.* V. 63. P. 541.
- Jean F., Stuart A., Tarailo-Graovac M.* 2020. Dissecting the genetic and etiological causes of primary microcephaly. *Front. Neurol.* V. 11. P. 570830.
- Jeffers L.J., Coull B.J., Stack S.J., Morrison C.G.* 2008. Distinct BRCT domains in McpH1/Brit1 mediate ionizing radiation-induced focus formation and centrosomal localization. *Oncogene.* V. 27. P. 139.
- Journiac N., Gilabert-Juan J., Cipriani S., Benit P., Liu X., Jacquier S., Faivre V., Delahaye-Duriez A., Csaba Z., Hourcade T., Melinte E., Lebon S., Violle-Poirsier C., Oury J.-F., Adle-Biassette H. et al.* 2020. Cell Metabolic Alterations due to McpH1 Mutation in Microcephaly. *Cell Rep.* V. 31.
- Ke Q., Li W., Lai X., Chen H., Huang L., Kang Z., Li K., Ren J., Lin X., Zheng H., Huang W., Ma Y., Xu D., Chen Z., Song X. et al.* 2016. TALEN-based generation of a cynomolgus monkey disease model for human microcephaly. *Cell Res.* V. 26. P. 1048.
- Khan T.N., Khan K., Sadeghpour A., Reynolds H., Perilla Y., McDonald M.T., Gallentine W.B., Baig S.M., Davis E.E., Katsanis N., Allori A., Angrist M., Ashley P., Bidegain M., Boyd B. et al.* 2019. Mutations in NCAPG2 cause a severe neurodevelopmental syndrome that expands the phenotypic spectrum of condensinopathies. *Am. J. Hum. Genet.* V. 104. P. 94.
- Kim H., Lee O.-H., Xin H., Chen L.-Y., Qin J., Chae H.K., Lin S.-Y., Safari A., Liu D., Songyang Z.* 2009. TRF2 functions as a protein hub and regulates telomere maintenance by recognizing specific peptide motifs. *Nat. Struct. Mol. Biol.* V. 16. P. 372.
- Kocak H., Ballew B.J., Bisht K., Eggebeen R., Hicks B.D., Suman S., O'Neil A., Giri N., Maillard I., Alter B.P., Keegan C.E., Nandakumar J., Savage S.A.* 2014. Hoyeraal-Hreidarsson syndrome caused by a germline mutation in the TEL patch of the telomere protein TPP1. *Genes Dev.* V. 28. P. 2090.
- Kristofova M., Ori A., Wang Z.-Q.* 2022. Multifaceted microcephaly-related gene MCPH1. *Cells.* V. 11. P. 275.
- Kumar A., Markandaya M., Girimaji S.C.* 2002. Primary microcephaly: microcephalin and ASPM determine the size of the human brain. *J. Biosci.* V. 27. P. 629.
- Lancaster M.A., Renner M., Martin C.-A., Wenzel D., Bicknell L.S., Hurles M.E., Homfray T., Penninger J.M., Jackson A.P., Knoblich J.A.* 2013. Cerebral organoids model human brain development and microcephaly. *Nature.* V. 501. P. 373.
- Lange C., Turrero Garcia M., Decimo I., Bifari F., Eelen G., Quaegebeur A., Boon R., Zhao H., Boeckx B., Chang J., Wu C., Le Noble F., Lambrechts D., Dewerchin M., Kuo C.J. et al.* 2016. Relief of hypoxia by angiogenesis promotes neural stem cell differentiation by targeting glycolysis. *EMBO J.* V. 35. P. 924.
- Lee Y., Brown E.J., Chang S., McKinnon P.J.* 2014. Pot1a prevents telomere dysfunction and ATM-dependent neuronal loss. *J. Neurosci.* V. 34. P. 7836.
- Li R., Sun L., Fang A., Li P., Wu Q., Wang X.* 2017. Recapitulating cortical development with organoid culture in vitro and modeling abnormal spindle-like (ASPM related primary) microcephaly disease. *Protein Cell.* V. 8. P. 823.
- Liang Y., Gao H., Lin S.-Y., Goss J.A., Du C., Li K.* 2015. McpH1/Brit1 deficiency promotes genomic instability and tumor formation in a mouse model. *Oncogene.* V. 34. P. 4368.
- Liang Y., Gao H., Lin S.-Y., Peng G., Huang X., Zhang P., Goss J.A., Brunnicardi F.C., Multani A.S., Chang S., Li K.* 2010. BRIT1/MCPH1 is essential for mitotic and meiotic recombination DNA repair and maintaining genomic stability in mice. *PLoS Genet.* V. 6: e1000826. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000826>
- Lin S.-Y., Elledge S.J.* 2003. Multiple tumor suppressor pathways negatively regulate telomerase. *Cell.* V. 113. P. 881.
- Lin S.-Y., Liang Y., Li K.* 2010. Multiple roles of BRIT1/MCPH1 in DNA damage response, DNA repair, and cancer suppression. *Yonsei Med. J.* V. 51. P. 295.
- Lin S.-Y., Rai R., Li K., Xu Z.-X., Elledge S.J.* 2005. BRIT1/MCPH1 is a DNA damage responsive protein that regulates the Brca1-Chk1 pathway, implicating checkpoint dysfunction in microcephaly. *Proc. Natl. Acad. Sci.* V. 102. P. 15105.
- Liu X., Schneble-Löhnert N., Kristofova M., Qing X., Labisch J., Hofmann S., Ehrenberg S., Sannai M., Jörß T., Ori A., Godmann M., Wang Z.-Q.* 2021. The N-terminal BRCT domain determines MCPH1 function in brain development and fertility. *Cell Death Dis.* V. 12. P. 143.
- Liu X., Zong W., Li T., Wang Y., Xu X., Zhou Z., Wang Z.* 2017. The E3 ubiquitin ligase APC/CCdh1 degrades MCPH1 after MCPH1-βTrCP2-Cdc25A-mediated mitotic entry to ensure neurogenesis. *EMBO J.* V. 36. P. 3666.
- Lobanova A., She R., Pieraut S., Clapp C., Maximov A., Denchi E.L.* 2017. Different requirements of functional

- telomeres in neural stem cells and terminally differentiated neurons. *Genes Dev.* V. 31. P. 639.
- Ma J., Xiong L., Chang Y., Jing X., Huang W., Hu B., Shi X., Xu W., Wang Y., Li X. 2014. Novel mutations c.[5121_5122insAG]+[6859C>T] of the SPG11 gene associated with cerebellum hypometabolism in a Chinese case of hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum. *Parkinsonism Relat. Disord.* V. 20. P. 256–259.
- Mai L., Yi F., Gou X., Zhang J., Wang C., Liu G., Bu Y., Yuan C., Deng L., Song F. 2014. The overexpression of MCPH1 inhibits cell growth through regulating cell cycle-related proteins and activating cytochrome c-caspase 3 signaling in cervical cancer. *Mol. Cell. Biochem.* V. 392. P. 95.
- Manke I.A., Lowery D.M., Nguyen A., Yaffe M.B. 2003. BRCT repeats as phosphopeptide-binding modules involved in protein targeting. *Science.* V. 302. P. 636.
- Mantere T., Winqvist R., Kauppila S., Grip M., Jukkola-Vuorinen A., Tervasmäki A., Rapakko K., Pylkäs K. 2016. Targeted next-generation sequencing identifies a recurrent mutation in MCPH1 associating with hereditary breast cancer susceptibility. *PLOS Genet.* V. 12: e1005816.
<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005816>
- Marques P.T., Zulfiqar Ali Q., Selvarajah A., Faghfoury H., Wennberg R.A., Andrade D.M. 2021. Hyperammonemic encephalopathy associated with perampanel: case report and discussion. *Can. J. Neurol. Sci.* V. 48. P. 438.
- Martin C.-A., Murray J.E., Carroll P., Leitch A., Mackenzie K.J., Halachev M., Fetit A.E., Keith C., Bicknell L.S., Fluteau A., Gautier P., Hall E.A., Joss S., Soares G., Silva J. et al. 2016. Mutations in genes encoding condensin complex proteins cause microcephaly through decatenation failure at mitosis. *Genes Dev.* V. 30. P. 2158–2172.
- McGowen M.R., Montgomery S.H., Clark C., Gatesy J. 2011. Phylogeny and adaptive evolution of the brain-development gene microcephalin (MCPH1) in cetaceans. *BMC Evol. Biol.* V. 11. P. 98.
- McKinnon P.J. 2009. DNA repair deficiency and neurological disease. *Nat. Rev. Neurosci.* V. 10. P. 100.
- Mekel-Bobrov N., Posthuma D., Gilbert S.L., Lind P., Gosso M.F., Luciano M., Harris S.E., Bates T.C., Polderman T.J.C., Whalley L.J., Fox H., Starr J.M., Evans P.D., Montgomery G.W., Fernandes C. et al. 2007. The ongoing adaptive evolution of ASPM and microcephalin is not explained by increased intelligence. *Hum. Mol. Genet.* V. 16. P. 600.
- Méndez-Lucas A., Hyroššová P., Novellademunt L., Viñals F., Perales J.C. 2014. Mitochondrial phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK-M) is a pro-survival, endoplasmic reticulum (ER) stress response gene involved in tumor cell adaptation to nutrient availability. *J. Biol. Chem.* V. 289. P. 22090.
- Meyer S.K., Dunn M., Vidier D.S., Porter A., Blain P.G., Jowsey P.A. 2019. Phosphorylation of MCPH1 isoforms during mitosis followed by isoform-specific degradation by APC/C-CDH1. *FASEB J.* V. 33. P. 2796.
- Mochida G.H., Walsh C.A. 2001. Molecular genetics of human microcephaly. *Curr. Opin. Neurol.* V. 14. P. 151.
- Montgomery S.H., Capellini I., Venditti C., Barton R.A., Mundy N.I. 2011. Adaptive evolution of four microcephaly genes and the evolution of brain size in anthropoid primates. *Mol. Biol. Evol.* V. 28. P. 625.
- Montgomery S.H., Mundy N.I. 2014. Microcephaly genes evolved adaptively throughout the evolution of eutherian mammals. *BMC Evol. Biol.* V. 14. P. 120.
- Naseer M.I., Rasool M., Abdulkareem A.A., Bassiouni R.I., Algahtani H., Chaudhary A.G., Al-Qahtani M.H. 2018. Novel compound heterozygous mutations in MCPH1 gene causes primary microcephaly in Saudi family. *Neurosci.* V. 23. P. 346.
- Neitzel H., Neumann L.M., Schindler D., Wirges A., Tönnies H., Trimborn M., Krebsova A., Richter R., Sperling K. 2002. Premature chromosome condensation in humans associated with microcephaly and mental retardation: a novel autosomal recessive condition. *Am. J. Hum. Genet.* V. 70. P. 1015.
- Nielsen R., Bustamante C., Clark A.G., Glanowski S., Sackton T.B., Hubisz M.J., Fledel-Alon A., Tanenbaum D.M., Civello D., White T.J., J. Sninsky J., Adams M.D., Cargill M. 2005. A scan for positively selected genes in the genomes of humans and chimpanzees. *PLoS Biol.* V. 3: e170.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0030170>
- Nigg E.A., Holland A.J. 2018. Once and only once: mechanisms of centriole duplication and their deregulation in disease. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* V. 19. P. 297.
- Nishide K., Hirano T. 2014. Overlapping and non-overlapping functions of condensins I and II in neural stem cell divisions. *PLoS Genet.* V. 10: e1004847.
<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004847>
- Oluwole O.G. 2024. The analyses of human MCPH1 DNA repair machinery and genetic variations. *Open Med.* V. 19.
- Oluwole O.G., Esoh K.K., Wonkam-Tingang E., Manyisa N., Noubiap J.J., Chimusa E.R., Wonkam A. 2021. Whole exome sequencing identifies rare coding variants in novel human-mouse ortholog genes in African individuals diagnosed with non-syndromic hearing impairment. *Exp. Biol. Med.* V. 246. P. 197.
- Ozgen H., Van Daalen E., Bolton P., Maloney V., Huang S., Cresswell L., Van Den Boogaard M., Eleveld M.,

- Van't Slot R., Hochstenbach R., Beemer F., Barrow M., Barber J., Poot M.* 2009. Copy number changes of the microcephalin 1 gene (MCPH1) in patients with autism spectrum disorders. *Clin. Genet.* V. 76. P. 348.
- Passemard S., El Ghouzzi V., Nasser H., Verney C., Vodjdani G., Lacaud A., Lebon S., Laburthe M., Robberecht P., Nardelli J., Mani S., Verloes A., Gressens P., Lelièvre V.* 2011. VIP blockade leads to microcephaly in mice via disruption of Mcph1-Chk1 signaling. *J. Clin. Invest.* V. 121. P. 3072.
- Payer L.M., Steranka J.P., Ardeljan D., Walker J., Fitzgerald K.C., Calabresi P.A., Cooper T.A., Burns K.H.* 2019. Alu insertion variants alter mRNA splicing. *Nucleic Acids Res.* V. 47. P. 421.
- Payer L.M., Steranka J.P., Kryatova M.S., Grillo G., Lupien M., Rocha P.P., Burns K.H.* 2021. Alu insertion variants alter gene transcript levels. *Genome Res.* V. 31. P. 2236.
- Peng G., Yim E.-K., Dai H., Jackson A.P., Burgt I. van der, Pan M.-R., Hu R., Li K., Lin S.-Y.* 2009. BRIT1/MCPH1 links chromatin remodelling to DNA damage response. *Nat. Cell Biol.* V. 11. P. 865.
- Perche O., Menuet A., Marcos M., Liu L., Pâris A., Utami K.H., Kervran D., Cacheux V., Laudier B., Briault S.* 2013. Combined deletion of two condensin II system genes (NCAPG2 and MCPH1) in a case of severe microcephaly and mental deficiency. *Eur. J. Med. Genet.* V. 56. P. 635.
- Pfau R.B., Thrush D.L., Hamelberg E., Bartholomew D., Botes S., Pastore M., Tan C., del Gaudio D., Gastier-Foster J.M., Astbury C.* 2013. MCPH1 deletion in a newborn with severe microcephaly and premature chromosome condensation. *Eur. J. Med. Genet.* V. 56. P. 609.
- Pierzak-Sominka J., Skonieczna-Żydecka K., Rudnicki J., Karakiewicz B.* 2016. The Impact of rs3762271 and rs930557 Polymorphisms of ASPM and MCPH1 genes on the anatomy and function of the brain. *Biol. Res. Nurs.* V. 18. P. 386.
- Ponting C., Jackson A.P.* 2005. Evolution of primary microcephaly genes and the enlargement of primate brains. *Curr. Opin. Genet. Dev.* V. 15. P. 241.
- Pulvers J.N.* 2015. MCPH1: a window into brain development and evolution. *Front. Cell. Neurosci.* V. 9. P. 92.
- Rai R., Dai H., Multani A.S., Li K., Chin K., Gray J., Lahad J.P., Liang J., Mills G.B., Meric-Bernstam F., Lin S.-Y.* 2006. BRIT1 regulates early DNA damage response, chromosomal integrity, and cancer. *Cancer Cell.* V. 10. P. 145.
- Rai R., Phadnis A., Haralkar S., Badwe R.A., Dai H., Li K., Lin S.-Y.* 2008. Differential regulation of centrosome integrity by DNA damage response proteins. *Cell Cycle.* V. 7. P. 2225.
- Rauch A., Thiel C.T., Schindler D., Wick U., Crow Y.J., Ekici A.B., van Essen A.J., Goecke T.O., Al-Gazali L., Chrzanowska K.H., Zweier C., Brunner H.G., Becker K., Curry C.J., Dallapiccola B., et al.* 2008. Mutations in the pericentrin (PCNT) gene cause primordial dwarfism. *Science.* V. 319. P. 816.
- Renkawitz J., Lademann C.A., Jentsch S.* 2014. Mechanisms and principles of homology search during recombination. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* V. 15. P. 369.
- Rowe R.G., Daley G.Q.* 2019. Induced pluripotent stem cells in disease modelling and drug discovery. *Nat. Rev. Genet.* V. 20. P. 377.
- Rushton J.P., Vernon P.A., Bons T.A.* 2007. No evidence that polymorphisms of brain regulator genes microcephalin and ASPM are associated with general mental ability, head circumference or altruism. *Biol. Lett.* V. 3. P. 157.
- Scala I., Titomanlio L., Del Giudice E., Passemard S., Figliuolo C., Annunziata P., Granese B., Scarpato E., Verloes A., Andria G.* 2010. Absence of microcephalin gene mutations in a large cohort of non-consanguineous patients with autosomal recessive primary microcephaly. *Am. J. Med. Genet. Part A.* V. 152A. P. 2882.
- Shen S., Lin L., Cai J.J., Jiang P., Kenkel E.J., Stroik M.R., Sato S., Davidson B.L., Xing Y.* 2011. Widespread establishment and regulatory impact of Alu exons in human genes. *Proc. Natl. Acad. Sci.* V. 108. P. 2837.
- Sheth F., Andrieux J., Tewari S., Sheth H., Desai M., Kumari P., Nanavaty N., Sheth J.* 2013. Chromosomal imbalance letter: Phenotypic consequences of combined deletion 8pter and pduplication 15qter. *Mol. Cytogenet.* V. 6. P. 24.
- Shi L., Li M., Lin Q., Qi X., Su B.* 2013. Functional divergence of the brain-size regulating gene MCPH1 during primate evolution and the origin of humans. *BMC Biol.* V. 11. P. 1.
- Shi L., Li M., Su B.* 2012. MCPH1/BRIT1 represses transcription of the human telomerase reverse transcriptase gene. *Gene.* V. 495. P. 1.
- Shi L., Luo X., Jiang J., Chen Y., Liu C., Hu T., Li M., Lin Q., Li Y., Huang J., Wang H., Niu Y., Shi Y., Styner M., Wang J. et al.* 2019. Transgenic rhesus monkeys carrying the human MCPH1 gene copies show human-like neoteny of brain development. *Natl. Sci. Rev.* V. 6. P. 480.
- Sun T., Hevner R.F.* 2014. Growth and folding of the mammalian cerebral cortex: from molecules to malformations. *Nat. Rev. Neurosci.* V. 15. P. 217.
- Takahashi K., Yamanaka S.* 2006. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* V. 126. P. 663.
- Taylor A.M.R., Rothblum-Oviatt C., Ellis N.A., Hickson I.D., Meyer S., Crawford T.O., Smogorzewska A., Pietrucha B., Weemaes C., Stewart G.S.* 2019.

- Chromosome instability syndromes. *Nat. Rev. Dis. Prim.* V. 5. P. 64.
- Tibelius A., Marhold J., Zentgraf H., Heilig C.E., Neitzel H., Ducommun B., Rauch A., Ho A.D., Bartek J., Krämer A.* 2009. Microcephalin and pericentrin regulate mitotic entry via centrosome-associated Chk1. *J. Cell Biol.* V. 185. P. 1149.
- Trimborn M., Bell S.M., Felix C., Rashid Y., Jafri H., Griffiths P.D., Neumann L.M., Krebs A., Reis A., Sperling K., Neitzel H., Jackson A.P.* 2004. Mutations in microcephalin cause aberrant regulation of chromosome condensation. *Am. J. Hum. Genet.* V. 75. P. 261.
- Trimborn M., Ghani M., Walther D.J., Dopatka M., Dutrannoy V., Busche A., Meyer F., Nowak S., Nowak J., Zabel C., Klose J., Esquitino V., Garshasbi M., Kuss A.W., Ropers H.-H., et al.* 2010. Establishment of a mouse model with misregulated chromosome condensation due to defective Mcph1 function. *PLoS One.* V. 5: e9242.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009242>
- Vincent E.E., Sergushichev A., Griss T., Gingras M.-C., Samborska B., Nimbane T., Coelho P.P., Blagih J., Raissi T.C., Choinière L., Bridon G., Loginicheva E., Flynn B.R., Thomas E.C., Tavaré J.M. et al.* 2015. Mitochondrial phosphoenolpyruvate carboxykinase regulates metabolic adaptation and enables glucose-independent tumor growth. *Mol. Cell.* V. 60. P. 195.
- Wang Y., Su B.* 2004. Molecular evolution of microcephalin, a gene determining human brain size. *Hum. Mol. Genet.* V. 13. P. 1131.
- Wood J.L., Liang Y., Li K., Chen J.* 2008. Microcephalin/MCPH1 associates with the condensin ii complex to function in homologous recombination repair. *J. Biol. Chem.* V. 283. P. 29586.
- Wood J.L., Singh N., Mer G., Chen J.* 2007. MCPH1 functions in an H2AX-dependent but MDC1-independent pathway in response to DNA damage. *J. Biol. Chem.* V. 282. P. 35416.
- Woods C.G., Bond J., Enard W.* 2005. Autosomal recessive primary microcephaly (MCPH): a review of clinical, molecular, and evolutionary findings. *Am. J. Hum. Genet.* V. 76. P. 717.
- Woods R.P., Freimer N.B., De Young J.A., Fears S.C., Sicotte N.L., Service S.K., Valentino D.J., Toga A.W., Mazzionta J.C.* 2006. Normal variants of microcephalin and ASPM do not account for brain size variability. *Hum. Mol. Genet.* V. 15. P. 2025.
- Wu X., Mondal G., Wang X., Wu J., Yang L., Pankratz V.S., Rowley M., Couch F.J.* 2009. Microcephalin regulates BRCA2 and Rad51-associated DNA double-strand break repair. *Cancer Res.* V. 69. P. 5531.
- Xu D., Zhang F., Wang Y., Sun Y., Xu Z.* 2014. Microcephaly-associated protein WDR62 regulates neurogenesis through JNK1 in the developing neocortex. *Cell Rep.* V. 6. P. 104.
- Xu X., Lee J., Stern D.F.* 2004. Microcephalin is a DNA damage response protein involved in regulation of CHK1 and BRCA1. *J. Biol. Chem.* V. 279. P. 34091.
- Yamashita D., Shintomi K., Ono T., Gavvovidis I., Schindler D., Neitzel H., Trimborn M., Hirano T.* 2011. MCPH1 regulates chromosome condensation and shaping as a composite modulator of condensin II. *J. Cell Biol.* V. 194. P. 841.
- Yang S., Lin F., Lin W.* 2008. MCPH1/BRIT1 cooperates with E2F1 in the activation of checkpoint, DNA repair and apoptosis. *EMBO Rep.* V. 9. P. 907.
- Yen W.-F., Chaudhry A., Vaidyanathan B., Yewdell W.T., Pucella J.N., Sharma R., Liang Y., Li K., Rudensky A.Y., Chaudhuri J.* 2017. BRCT-domain protein BRIT1 influences class switch recombination. *Proc. Natl. Acad. Sci.* V. 114. P. 8354.
- Yingling J., Youn Y.H., Darling D., Toyo-oka K., Pramparo T., Hirotsune S., Wynshaw-Boris A.* 2008. Neuroepithelial stem cell proliferation requires LIS1 for precise spindle orientation and symmetric division. *Cell.* V. 132. P. 474.
- Yu X., Chini C.C.S., He M., Mer G., Chen J.* 2003. The BRCT domain is a phospho-protein binding domain. *Science.* V. 302. P. 639.
- Zhang B., Wang E., Dai H., Shen J., Hsieh H.-J., Lu X., Peng G.* 2014. Phosphorylation of the BRCA1 C terminus (BRCT) repeat inhibitor of hTERT (BRIT1) protein coordinates TopBP1 protein recruitment and amplifies ataxia telangiectasia-mutated and Rad3-related (ATR) signaling. *J. Biol. Chem.* V. 289. P. 34284.
- Zhang J., Wu X.-B., Fan J.-J., Mai L., Cai W., Li D., Yuan C.-F., Bu Y.-Q., Song F.-Z.* 2013. MCPH1 Protein expression in normal and neoplastic lung tissues. *Asian Pacific J. Cancer Prev.* V. 14. P. 7295.
- Zhang P., Furukawa K., Opresko P.L., Xu X., Bohr V.A., Mattson M.P.* 2006. TRF2 dysfunction elicits DNA damage responses associated with senescence in proliferating neural cells and differentiation of neurons. *J. Neurochem.* V. 97. P. 567.
- Zhang W., Yang S.-L., Yang M., Herrlinger S., Shao Q., Collar J.L., Fierro E., Shi Y., Liu A., Lu H., Herrling B.E., Guo M.-L., Buch S., Zhao Z., Xu J. et al.* 2019. Modeling microcephaly with cerebral organoids reveals a WDR62–CEP170–KIF2A pathway promoting cilium disassembly in neural progenitors. *Nat. Commun.* V. 10. P. 2612.
- Zhong X., Pfeifer G.P., Xu X.* 2006. Microcephalin encodes a centrosomal protein. *Cell Cycle.* V. 5. P. 457.
- Zhou Z.-W., Tapias A., Bruhn C., Gruber R., Sukchev M., Wang Z.-Q.* 2013. DNA damage response in microcephaly development of MCPH1 mouse model. *DNA Repair (Amst).* V. 12. P. 645.

FUNCTIONS OF MICROCEPHALIN IN NEUROGENESIS AND HUMAN BRAIN EVOLUTION

A. M. Yunusova^{1, *}, T. A. Shnaider¹

¹ *Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia*

* *E-mail: anastasiajunusova@gmail.com*

Primary microcephaly is a brain growth disorder of which the main phenotypic hallmarks is a reduction of brain size with varying degrees of intellectual disability. *MCPH1* is the first gene reported to cause primary microcephaly. Microcephalin (MCPH1), the encoded protein product, has been implicated in various cellular processes deregulation of which can negatively affects neurogenesis. In our review we will discuss the clinical cases of MCPH1 primary microcephaly and summarize the knowledge about the functions of MCPH1 employing animal models with mutations in various domains of *MCPH1*. We also pay special attention to the role of MCPH1 in in the evolution of the human brain.

Keywords: primary microcephaly, microcephalin (*MCPH1*), animal models of *MCPH1* primary microcephaly, human brain evolution