



# Клинико-генетические характеристики лиссэнцефалии 3-го типа, обусловленной мутациями в гене *TUBA1A* (OMIM: 611603)

Д.М. Гусева, Т.В. Маркова, Л.А. Бессонова, С.С. Никитин, Е.Л. Дадали, О.А. Щагина

ФГБУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

**Контакты:** Дарья Михайловна Гусева guseva@med-gen.ru

**Введение.** Лиссэнцефалия (ЛЭ) – группа пороков развития коры головного мозга, возникающих в результате нарушения миграции предшественников нейронов к кортикальной пластинке, формирования борозд и извилин в постмиграционном периоде эмбрионального развития. В последние годы в связи с совершенствованием методов молекулярно-генетической диагностики показана значимая роль наследственных факторов в возникновении ЛЭ. Сегодня в группе ЛЭ идентифицировано 13 генетических вариантов, 6 из которых наследуются аутосомно-рецессивно, 5 – аутосомно-доминантно и 2 – сцепленно с X-хромосомой. В 80 % случаев наследственные ЛЭ обусловлены мутациями в 2 генах: *PAFH1B1*, ответственном за возникновение ЛЭ 1-го типа с аутосомно-доминантным типом наследования, и в гене *DCX*, локализованном на X-хромосоме. На долю остальных генетических вариантов приходится от 1 до 5 % случаев пороков, сопровождающихся дисгенезией коры головного мозга. В последние годы увеличилось число работ по анализу клинико-генетических характеристик моногенных вариантов ЛЭ. Результаты исследований расширяют представления не только о патогенетических механизмах возникновения данной группы болезней, но и о молекулярных основах нормального формирования структур мозга в эмбриональном периоде.

**Цель работы** – описание клинико-генетических характеристик 3 российских больных с аутосомно-доминантной ЛЭ 3-го типа (OMIM: 611603), обусловленной мутациями в гене *TUBA1A*.

**Материалы и методы.** Все пациенты находились под наблюдением в консультативно-диагностическом отделении ФГБНУ «МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова». Диагноз устанавливался на основании клиники, генеалогического анамнеза, результатов магнитно-резонансной томографии головного мозга, ночного видеоэлектроэнцефалографического мониторинга и секвенирования экзона методом NGS. Валидация выявленных нуклеотидных замен и анализ сегрегации заболевания проводились на основании использования метода прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру.

**Результаты.** Проведен анализ клинико-генетических характеристик 3 больных с описанной ранее и впервые выявленными мутациями в гене *TUBA1A*. Обсуждены возможные эффекты новых миссенс-мутаций в гене на функцию белкового продукта гена.

**Выводы.** Результаты анализа клинико-генетических характеристик наблюдаемых нами больных вносят вклад в изучение полиморфизма клинических проявлений, возникающих в результате мутаций в гене *TUBA1A*. Подтверждено высказанное ранее предположение о широком спектре пороков развития головного мозга у больных с мутациями в этом гене, что должно учитываться при постановке диагноза.

**Ключевые слова:** порок развития мозга, лиссэнцефалия, микроцефалия, тубулин, *TUBA1A*

**Для цитирования:** Гусева Д.М., Маркова Т.В., Бессонова Л.А. и др. Клинико-генетические характеристики лиссэнцефалии 3-го типа, обусловленной мутациями в гене *TUBA1A* (OMIM: 611603). Нервно-мышечные болезни 2021;11(1):19–24. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-1-19-24.

## Clinical and genetic characteristics of type 3 lissencephaly caused by a mutation in the *TUBA1A* gene (OMIM: 611603)

*D.M. Guseva, T.V. Markova, L.A. Bessonova, S.S. Nikitin, E.L. Dadali, O.A. Shchagina*

*Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia*

**Contacts:** Darya Mikhaylovna Guseva guseva@med-gen.ru

**Background.** Lissencephaly (LIS) is a spectrum of malformations of the cerebral cortex that occur as a result of impaired migration of neuronal precursors to the cortical plate and the formation of furrows and convolutions in the post-migration period of embryonic development. In recent years, a significant role of hereditary factors in the occurrence of LIS has been shown due to the improvement of methods of molecular genetic diagnostics. Today, 13 genetic variants have been identified in the LIS group, six of which are inherited autosomal recessively, five are autosomal dominant, and two are linked to the X chromosome. It is shown that 80 % of cases of hereditary LIS is caused by mutations in two genes: *PAFAH1B1*, which is responsible for the occurrence of the LIS 1 type with an autosomal dominant type of inheritance, and in the *DCX* gene, localized on the X chromosome. The rest of the genetic variants account for from 1 % to 5 % of cases of defects accompanied by dysgenesis of the cerebral cortex. In recent years, the number of works devoted to the analysis of clinical and genetic characteristics of monogenic variants of LIS has increased. The results of such studies will allow us to improve our understanding not only of the pathogenetic mechanisms of this group of diseases, but also of the molecular basis for the formation of brain structures in the normal embryonic period.

**Objective:** to describe the clinical and genetic characteristics of three Russian patients with autosomal dominant LIS type 3 (OMIM: 611603) caused by mutations in the *TUBA1A* gene.

**Materials and methods.** All patients were under observation in the consultative and diagnostic department of Research Centre for Medical Genetics. The diagnosis was established on the basis of clinical data, genealogical anamnesis, results of brain MRI, EEG night video monitoring and exome sequencing by NGS. The validation of the identified nucleotide substitutions and analysis of the disease segregation were performed using the Sanger direct automatic sequencing method.

**Results.** The clinical and genetic characteristics of three patients with newly identified and previously described mutation in the *TUBA1A* gene were analyzed. Possible effects of new missense mutations in the gene on the function of the protein product of the gene are discussed.

**Conclusions.** The results of the analysis of the clinical and genetic characteristics of the patients we observed contribute to the study of the polymorphism of clinical manifestations resulting from mutations in the *TUBA1A* gene. The previously stated assumption about a wide range of malformations of the brain in patients with mutations in this gene was confirmed, which should be taken into account when making a diagnosis.

**Key words:** brain malformation, lissencephaly, microcephaly, tubulin, *TUBA1A*

**For citation:** Guseva D.M., Markova T.V., Bessonova L.A. et al. Clinical and genetic characteristics of type 3 lissencephaly caused by a mutation in the *TUBA1A* gene (OMIM: 611603). *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2021;11(1):19–24. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-1-19-24.

## Введение

Лиссэнцефалия (ЛЭ), или сглаживание извилин коры больших полушарий головного мозга – спектр пороков развития, обусловленных нарушением миграции предшественников нейронов в эмбриональном периоде [1, 2]. Клинические проявления характеризуются микроцефалией, задержкой психомоторного и речевого развития и судорожным синдромом. В зависимости от характера и локализации патологического процесса выделяют 6 типов ЛЭ [3]: классический, характеризующийся истончением коры головного мозга при отсутствии поражения других отделов; гипоплазия мозжечка; ЛЭ лобных отделов мозга в сочетании с выраженной гипоплазией мозжечка; по типу «булыжной мостовой» в комбинации с миелинопатией и гипоплазией ствола мозга и мозжечка; агенезия мозолистого тела; микролиссэнцефалия. Сегодня идентифицированы 13 моногенных вариантов ЛЭ, 6 из которых наследуются аутосомно-доминантно, 5 – аутосомно-рецессивно и 2 – рецессивно, сцепленно с X-хромосомой.

Лиссэнцефалия 3-го типа (OMIM: 611603) наследуется аутосомно-доминантно и обусловлена гетерозиготными миссенс-мутациями в гене *TUBA1A*. Показано, что на долю данного генетического дефекта

приходится от 3 до 5 % всех моногенных вариантов ЛЭ [4]. Мутации в гене *TUBA1A* приводят к возникновению широкого спектра пороков развития головного мозга, в том числе классического типа (37 %), микролиссэнцефалии (12 %), ЛЭ в сочетании с полимикрогирией (4 %), с уплощенным рисунком извилин (13 %); ЛЭ с гипоплазией мозжечка (15 %) и преимущественно центральной пахигирией (30 %) [5].

Первое сообщение о данном генетическом варианте ЛЭ представлено независимо D.A. Keays и соавт. [6] и К. Poirier и соавт. в 2007 г. [7], которые описали фенотип 2 детей с микроцефалией и выраженной задержкой психомоторного развития. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлены ЛЭ, пахигирия, аномалии мозолистого тела и мозжечка. Ген *TUBA1A* картирован на хромосоме 12q13.12, состоит из 4 экзонов и содержит 451 аминокислотный остаток [7, 8]. Продукт гена – белок семейства тубулинов, участвующий в формировании структур микротрубочек. К настоящему времени описано 95 патогенных мутаций в гене *TUBA1A*, большинство из которых являются миссенс-заменами [4, 9, 10]. У больных с мутациями в этом гене описан широкий спектр пороков развития головного мозга. Помимо классической ЛЭ обнаруживаются пахигирия, микрогирия,

агенезия мозолистого тела, гипоплазия червя или полушарий мозжечка, а также гипоплазия дисков зрительных нервов [4, 11–13]. Типичными клиническими проявлениями являются грубая задержка темпов раннего психомоторного развития, микроцефалия и судороги. Примерно у 50 % больных возникает спастический тетрапарез, однако в 1/4 случаев отмечается мышечная гипотония. Дизморфические черты строения лица и пороки развития других органов и систем не характерны. Предполагается, что различия в тяжести клинических проявлений заболеваний могут быть связаны с разной локализацией аминокислотных замен в структуре молекулы белка. Это диктует необходимость проведения клинико-генетических корреляций у больных с новыми и описанными ранее мутациями в гене *TUBA1A*.

**Цель настоящей работы** – описание клинико-генетических характеристик 3 российских больных с аутосомно-доминантной ЛЭ 3-го типа (OMIM: 611603), обусловленной мутациями в гене *TUBA1A*.

### Материалы и методы

Анализируемая выборка состояла из 3 больных мужского пола из неродственных семей. Диагноз предполагался на основании клинических данных, генеалогического анамнеза, результатов осмотра и дополнительных инструментальных исследований. Верификация диагноза проводилась с помощью секвенирования экзома методом NGS.

Геномная ДНК была выделена из лейкоцитов периферической крови с помощью набора реактивов для выделения Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, США) по протоколу производителя. Для пробоподготовки использовали реактивы Illumina TruSeq DNA Exome. Секвенирование проведено на приборе Illumina NextSeq500 методом парно-концевого чтения ( $2 \times 75$  п. о.). Среднее покрытие экзома пациента составило  $\times 98,5$ , число таргетных областей с покрытием более  $\times 10 - 93,16$  %, равномерность покрытия (uniformity Pct  $> 0,2 \times \text{mean}$ ) – 83,4 %.

Для картирования полученных последовательностей на референсный геном hg19 использовали программное обеспечение BWA. Для последующего анализа выявленных вариантов применяли алгоритмы GATK. Аннотация вариантов проведена с использованием программного обеспечения Illumina BaseSpace® Variant Interpreter. Патогенность несинонимичных, не классифицированных ранее по патогенности вариантов определяли с использованием программ прогнозирования Polyphen2, MutationTaster, Provean и SIFT. Все замены в гене *TUBA1A* обозначены по транскрипту NM\_006009.3.

Выявленные мутации были верифицированы с использованием метода прямого секвенирования по Сэнгеру ДНК пациентов и их родителей на приборе ABI3130 Genetic Analyser.

Для подтверждения патогенности выявленных нуклеотидных замен также проводилось автоматическое секвенирование по Сэнгеру с использованием ДНК родителей и пробандов.

Родители пациентов подписали информированное согласие на проведение исследований и публикацию полученных данных.

### Результаты

**Пациент 1** – мальчик в возрасте 1 год 2 мес. Единственный ребенок в семье, рожденный от здоровых родителей, не состоявших в кровном родстве. Ребенок от 3-й беременности, наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения, протекавшей физиологично. Роды срочные, самопроизвольные. Масса тела при рождении – 4080 г, длина – 57 см, окружность головы (ОГ) – 33 см ( $-1,2$  SD), оценка по шкале Апгар – 8/8 баллов. Выписан домой на 3-и сутки жизни. Раннее моторное и доречевое развитие с задержкой: голову держит с 3 мес, переворачивается с 8 мес, гуления и лепета нет. Осмотр невролога в 2 мес: уменьшена ОГ, преждевременное закрытие большого родничка. В 8 мес: МРТ головного мозга – микроцефалия, генерализованная ЛЭ и агенезия мозолистого тела; на электроэнцефалограмме типичной эпилептиформной активности нет. При осмотре ребенка в возрасте 1 год 2 мес выявлены микроцефалия, ОГ – 42 см ( $-3,7$  SD), выступающий метопический шов, короткий вздернутый нос, альтернирующий страбизм, сухожильная гиперрефлексия и повышение тонуса мышц конечностей в сочетании с туловищной гипотонией. Самостоятельно ребенок не садится, не встает и не ходит; произносит звуки, но лепета нет. При проведении хромосомного микроматричного анализа хромосомного дисбаланса выявлено не было. В результате секвенирования экзома выявлен ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности (с.1292A>G) в 4-м экзоне гена *TUBA1A*, приводящий к замене аминокислоты в 431-й позиции белка (p.Asp431Gly). Данный вариант возник *de novo*, подтвержден у пробанда в гетерозиготном состоянии и не выявлен у родителей при секвенировании по Сэнгеру. Таким образом, на основании симптомов, результатов МРТ головного мозга и секвенирования экзома нового поколения у пациента диагностирована аутосомно-доминантная ЛЭ 3-го типа.

**Пациент 2** – мальчик 11 мес. Единственный ребенок в семье, рожденный от здоровых родителей, не состоявших в кровном родстве. Родился от 1-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, гестационного сахарного диабета, субклинического гипотиреоза. На сроке 36–37 нед по данным ультразвукового исследования плода диагностированы вентрикуломегалия, агенезия мозолистого тела. Роды самопроизвольные; масса тела при рождении – 3310 г, длина – 52 см, ОГ – 34 см ( $-0,4$  SD), окружность груди – 34 см, большой родничок  $1 \times 1$  см. По данным

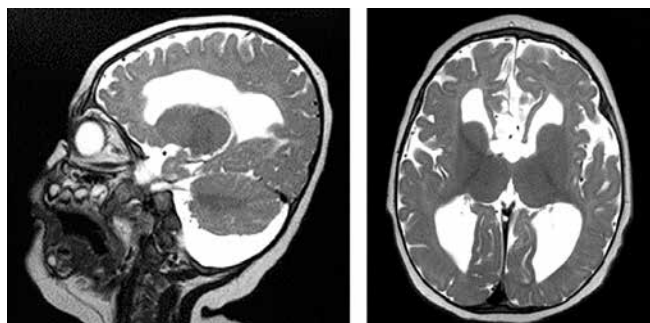
нейросонографии на 4-е сутки жизни подтверждена агенезия мозолистого тела. Выписан домой на 5-е сутки жизни. Наблюдался неврологом с диагнозом «антенатальное поражение центральной нервной системы, агенезия мозолистого тела».

В 7 мес МРТ головного мозга выявила очаговую пахигирию, агенезию мозолистого тела, асимметричную вентрикуломегалию, гипоплазию червя мозжечка (рис. 1). По данным видеоэлектроэнцефалографического мониторинга ночного и дневного сна типичной эпилептиформной активности нет.

В 11 мес консультирован генетиком. При осмотре: ОГ – 40 см (–4,5 SD), обращали на себя внимание микроаномалии развития в виде скошенного уплощенного затылка с вдавлением по центру, сужение черепа в лобно-теменных отделах, эпикант, расходящееся косоглазие, короткая шея, втянутые соски, двусторонний крипторхизм. В неврологическом статусе отмечался дистонический мышечный тонус с тенденцией к снижению, сухожильные рефлексы средней живости; держит голову и переворачивается со спины на живот, гулит.

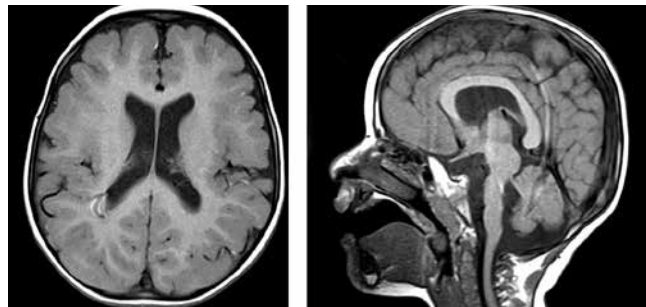
При секвенировании полного экзона выявлен ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности (с.414C>A) в 4-м экзоне гена *TUBA1A*, приводящий к замене аминокислоты в 138-й позиции белка (р.Phe138Leu). Данный вариант возник *de novo*, подтвержден у пробанда в гетерозиготном состоянии и не выявлен у родителей при секвенировании по Сэнгеру. Таким образом, у пациента была диагностирована ЛЭ 3-го типа (OMIM: 611603) с аутосомно-доминантным типом наследования.

**Пациент 3** – мальчик в возрасте 3,5 года. Родился от здоровых родителей, не состоявших в кровном родстве. В семье есть здоровая старшая девочка. Беременность протекала физиологично, роды стремительные срочные, произошли естественным путем. Масса тела при рождении – 4150 г, длина – 57 см, оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Выписан из роддома домой



**Рис. 1.** Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента 2: очаговая пахигирия, агенезия мозолистого тела, асимметричная вентрикуломегалия, гипоплазия червя мозжечка

**Fig. 1.** Magnetic resonance imaging of the brain of the patient 2: focal pachygyria, agenesis of the corpus callosum, asymmetric ventriculomegaly, hypoplasia of the cerebellar vermis



**Рис. 2.** Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента 3: пахигирия, агенезия мозолистого тела, гипоплазия червя мозжечка

**Fig. 2.** Magnetic resonance imaging of the brain of the patient 3: pachygyria, agenesis of the corpus callosum, hypoplasia of the cerebellar vermis

в удовлетворительном состоянии. С рождения родители обратили внимание на то, что ребенок не фиксирует взгляд. Наблюдался офтальмологом с диагнозом «поражение коркового отдела зрительных проводящих путей».

До 4 мес раннее моторное развитие соответствовало возрасту. В 5 мес впервые возникли судорожные пароксизмы в виде причмокивания губами, сопровождавшиеся гиперемией лица. При электроэнцефалографии регистрировалась мультирегиональная эпилептиформная активность. Неоднократно консультирован неврологом, проводился подбор противосудорожной терапии, однако судорожные пароксизмы усиливались по интенсивности и продолжительности, а также стали полиморфными.

В 1 год 6 мес при МРТ головного мозга обнаружены пахигирия и микрогирия, гипоплазия мозолистого тела и червя мозжечка (рис. 2).

При осмотре в 3,5 года: ОГ – 44 см, выраженная задержка психомоторного развития, не встает, не ходит, экспрессивная речь отсутствует, навыки опрятности и самообслуживания не сформированы. По результатам расширенного хромосомного микроматричного анализа хромосомного дисбаланса нет. При проведении секвенирования полного экзона зарегистрирован ранее описанный как патогенный вариант нуклеотидной последовательности (с.5G>A) *TUBA1A*, приводящий к замене аминокислоты во 2-й позиции белка (р.Arg2His). Данный вариант возник *de novo*, подтвержден у пробанда в гетерозиготном состоянии и не выявлен у родителей при секвенировании по Сэнгеру. Таким образом, у пациента была диагностирована аутосомно-доминантная ЛЭ 3-го типа (OMIM: 611603).

### Обсуждение

Мутации в гене *TUBA1A* приводят к широкому спектру пороков развития мозга. Продуктом гена является белок суперсемейства тубулинов, ассоциированных с микротрубочками и моторными белками: кинезином и динамином. Эти белки участвуют в процессе внутриклеточного транспорта, делении клеток

и миграции нейронов в эмбриональном периоде. У пациентов с мутациями отмечается широкий спектр кортикальных и субкортикальных мальформаций. Помимо классической ЛЭ обнаруживаются разные варианты полимикрогирии, кортикальной дисплазии, упрощенное строение борозд и извилин, а также гипоплазия мозжечка, гиппокампа, мозолистого тела, ствола мозга и базальных ганглиев [14]. По данным D.J. Morris-Rosendahl и соавт. [15], классические признаки изолированной ЛЭ были описаны у 1–4 % больных с мутациями в гене *TUBA1A*, а в остальных случаях отмечается сочетание различных пороков развития коры головного мозга с патологией других отделов, причем в 30 % случаев ЛЭ обнаруживается гипоплазия червя или полушарий мозжечка. Однако в обзоре, представленном N. Heberbrand и соавт. в 2019 г., в котором суммированы особенности фенотипа 146 живых больных и 20 плодов, наличие ЛЭ, характеризующейся агирией – пахигирией, отмечено в 76 % случаев [4].

В последние годы предпринимаются попытки установления клинко-генетических корреляций, направленных на определение особенностей фенотипических проявлений у больных с разными типами мутаций, нарушающих аминокислотную последовательность отдельных доменов белкового продукта гена *TUBA1A* – альфа-тубулина. Данный белок является важным структурным элементом микротрубочек, участвующих в процессе деления клеток, а также осуществляющих внутриклеточный транспорт везикул. Известно, что белок состоит из 3 функциональных доменов: С-концевого, промежуточного и N-концевого, выполняющих разные функции. N-концевой домен содержит 205 аминокислотных остатков, включает нуклеотидсвязывающий регион, обеспечивающий синхронизацию клеточного деления, а также сайты связывания с гуанозинтрифосфатом, обеспечивающие посттрансляционные модификации белка. В структуре промежуточного домена обнаружен таксолсвязывающий регион, обеспечивающий взаимодействие между протофиламентами микротрубочек. С-концевой домен содержит сайты связывания тубулина с другими белками микротрубочек и моторными белками: кинезином и динамином [4, 14]. Показано, что 38 % всех мутаций нарушают аминокислотную последовательность С-концевого домена, причем у 13,3 % пациентов мутации приводили к замене аргинина в 402-м положении аминокислот-

ной цепи на гистидин, цистеин, лейцин и серин. У всех пациентов с такими аминокислотными заменами при МРТ головного мозга обнаруживаются признаки классической ЛЭ, характеризующейся агирией или пахигирией, не отличающейся от таковой у пациентов с мутациями в гене *LISI* [13, 14, 16]. Сходные данные получены у наблюдаемого нами пациента 1 с вновь выявленной мутацией р. Asp431Gly, нарушающей аминокислотную последовательность С-концевого домена. Как и у описанных ранее больных с аминокислотными заменами в С-концевом домене, у пациента 1 при МРТ головного мозга обнаружена ЛЭ в сочетании с агенезией мозолистого тела.

У 2 других наших пациентов выявлены мутации, нарушающие аминокислотную последовательность N-домена. У пациента 2 обнаружена гетерозиготная мутация р. Phe138Leu в экзоне 4 гена *TUBA1A*, выявленная впервые, а у пациента 3 зарегистрирована ранее описанная аминокислотная замена Arg<sup>2</sup>His. Обе миссенс-мутации нарушали аминокислотную последовательность N-концевого домена, влияющего на фолдинг белка.

Клинические проявления болезни у 3 наблюдаемых больных были сходны и характеризовались грубой задержкой психомоторного развития, микроцефалией и изменениями мышечного тонуса. Однако при проведении МРТ головного мозга выявлены отличия как в спектре пороков, так и в степени их выраженности. Так, у пациента 1 с мутацией в гене *TUBA1A*, приводящей к аминокислотной замене в С-концевом домене, обнаружены типичные признаки генерализованной ЛЭ, в то время как у пациентов 2 и 3 с мутациями, приводящими к аминокислотным заменам в N-концевом домене, выявлен широкий спектр пороков головного мозга в виде очаговой пахи- и микрогирии, агенезии мозолистого тела и гипоплазии червя мозжечка. Полученные результаты сходны с описанными в литературе.

### Выводы

На основании анализа клинко-генетических характеристик 3 российских больных с мутациями в гене *TUBA1A* и данных литературы подтвержден широкий спектр различий пороков развития мозга у больных с мутациями, нарушающими аминокислотную последовательность разных белковых доменов, что необходимо учитывать при постановке диагноза ЛЭ 3-го типа.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Fry A.E., Cushion T.D., Pilz D.T. The genetics of lissencephaly. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2014;166C(2):198–210. DOI: 10.1002/ajmg.c.31402. PMID: 24862549.
2. Di Donato N., Chiari S., Mirzaa G.M. et al. Lissencephaly: Expanded imaging and clinical classification. *Am J Med Genet* 2017;173(6):1473–88. DOI: 10.1002/ajmg.a.38245.
3. Dobyns W.B., Das S. *PAFAH1B1*-Associated Lissencephaly/Subcortical Band Heterotopia. *GeneReviews*®. Seattle: University of Washington, 1993–2021. PMID: 20301752.
4. Hebebrand M., Hüffmeier U., Trollmann R. et al. The mutational and phenotypic spectrum of *TUBA1A*-associated tubulinopathy. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:38. DOI: 10.1186/s13023-019-1020-x.
5. Bahi-Buisson N., Cavallin M. Tubulinopathies Overview. In: *SourceGeneReviews*®. Seattle: University of Washington, 2016.
6. Keays D.A., Tian G., Poirier K. et al. Mutations in alpha-tubulin cause abnormal neuronal migration in mice and lissencephaly in humans. *Cell* 2007;128:45–57.
7. Poirier K., Keays D.A., Francis F. et al. Large spectrum of lissencephaly and pachygyria phenotypes resulting from *de novo* missense mutations in tubulin alpha 1A (*TUBA1A*). *Hum Mutat* 2007;28:1055–64.
8. Khodiyar V.K., Maltais L.J., Ruef B.J. et al. A revised nomenclature for the human and rodent alpha-tubulin gene family. *Genomics* 2007;90:285–9. DOI: 10.1016/j.ygeno.2007.04.008.
9. Bahi-Buisson N., Poirier K., Fourniol F. et al. The wide spectrum of tubulinopathies: What are the key features for the diagnosis? *Brain* 2014;137:1676–770.
10. Fallet-Bianco C., Laquerrière A., Poirier K. et al. Mutations in tubulin gene sare frequent causes of various foetal malformations of cortical development including microlissencephaly. *Acta Neuropathol Commun* 2014;2:69.
11. Bahi-Buisson N., Poirier K., Boddaert N. et al. Refinement of cortical dysgeneses spectrum associated with *TUBA1A* mutations. *J Med Genet* 2008;45:647–53.
12. Kato M. Genotype-phenotype correlation in neuronal migration disorders and cortical dysplasias. *Front Neurosci* 2015;9:181. DOI: 10.3389/fnins.2015.00181.
13. Kumar R.A., Pilz D.T., Babatz T.D. et al. *TUBA1A* mutations cause wide spectrum lissencephaly (smooth brain) and suggest that multiple neuronal migration pathways converge on alpha tubulins. *Hum Mol Genet* 2010;19(14):2817–27. DOI: 10.1093/hmg/ddq182.
14. Nogales E., Wolf S.G., Downing K.H. Structure of the alpha beta tubulin dimer by electron crystallography. *Nature* 1998;391:199–203.
15. Morris-Rosendahl D.J., Najm J., Lachmeijer A.M. et al. Refining the phenotype of alpha-1a Tubulin (*TUBA1A*) mutation in patients with classical lissencephaly. *Clin Genet* 2008;74:425–33.
16. Poirier K., Saillour Y., Fourniol F. et al. Expanding the spectrum of *TUBA1A*-related cortical dysgenesis to polymicrogyria. *Eur J Hum Genet* 2013;21(4):381–5. DOI: 10.1038/ejhg.2012.195. PMID: 22948023.

**Вклад авторов**

Д.М. Гусева: сбор клинко-генетических данных больных, написание текста статьи;  
 Е.Л. Дадали: корректирование текста статьи, обсуждение полученных данных;  
 С.С. Никитин: корректирование текста статьи;  
 О.А. Шагина: получение данных для анализа;  
 Т.В. Маркова, Л.А. Бессонова: сбор клинко-генетических данных больных.

**Authors' contributions**

D.M. Guseva: collecting clinical and genetic data of patients, writing the article;  
 E.L. Dadali: correcting the text of the article, discussing the data received;  
 S.S. Nikitin: correcting the text of the article;  
 O.A. Schagina: obtaining data for analysis;  
 T.V. Markova, L.A. Bessonova: collecting clinical and genetic data of the patients.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Д.М. Гусева / D.M. Guseva: <https://orcid.org/0000-0003-3761-8595>  
 Е.Л. Дадали / E.L. Dadali: <http://orcid/0000-0001-5602-2805>  
 О.А. Шагина / O.A. Schagina: <http://orcid.org/0000-0003-4905-1303>  
 Т.В. Маркова / T.V. Markova: <https://orcid.org/0000-0002-2672-6294>  
 Л.А. Бессонова / L.A. Bessonova: <https://orcid.org/0000-0002-5946-4577>  
 С.С. Никитин / S.S. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0003-3292-2758>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки в рамках государственного задания Министерства науки и образования РФ.  
**Financing.** The work was performed without external funding, within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Education of the Russian Federation.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Родители пациентов подписали информированное согласие на проведение исследований и публикацию полученных данных.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

The parents of the patients signed an informed consent to conduct the studies and publish the data obtained.

**Статья поступила:** 12.12.2020. **Принята к публикации:** 13.03.2021.

**Article submitted:** 12.12.2020. **Accepted for publication:** 13.03.2021