

Генетические нарушения вестибулярной системы

Мглинец В.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Медико-генетический научный центр» Российской академии медицинских наук, Россия, 115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1. E-mail: mglinet@med-gen.ru

Рассмотрены некоторые генетические нарушения вестибулярного аппарата (ВА) у модельных животных. Эти нарушения, в основном, затрагивают формирование или всего ВА, или полукружных каналов, сферического, эллиптического или эндолимфатического мешочка. Нарушения могут касаться и нейрального или сенсорного компонентов ВА. Рассмотрены также нарушения образования оточоний и эндолимфы ВА. Приведены некоторые нарушения ВА у человека.

Ключевые слова: вестибулярная система, генетические нарушения

Введение

В предыдущей работе [2] мы рассмотрели структуру, функцию и генетический контроль образования структур ВА, поэтому не будем здесь возвращаться к этому вопросу. Схематическое изображение структур внутреннего уха представлено на рисунке.

Нарушения

выделения вестибулярной части внутреннего уха

В отсутствие рецепторов ретиноевой кислоты $RAR\alpha$ и $RAR\gamma$ возникают кохлеарные и вестибулярные аномалии внутреннего уха, включая маленький слуховой пузырек, отсутствие эндолимфатического протока и abortивное образование полукружных каналов. Эти нарушения очень сходны с теми, что обнаружены у *Hoxa1*-дефицитных мышей, но более тяжёлые, указывающие на то, что передача сигналов ретиноевой кислоты может иметь несколько нижестоящих мишеней, включая и гомеобоксный ген *Hoxa1* [60]. Мутации в генах *SALL1* (*Sal-like 1*) и *EYA1* (*Eyes absent homolog 1*) обуславливают синдромы Townes—Brocks [38] и branchio-oto-renal (BOR) [8, 74]. При исследованиях внутреннего уха у пациентов с синдромом BOR обнаружено, что улитка и полукружные каналы у них недоразвиты или отсутствуют вовсе [74]. Ген *Eya1* помимо мезенхимы, где он отвечает за формирование хрящевой отической капсулы, экспрессируется и в клетках слухового пузырька мыши, которые дают кортиев орган, макулы и гребешки ВА, поэтому снижение экспрессии *Eya1* также вызывает отсутствие образования слухового и вестибулярного сенсорного эпителия [82].

В одной из предыдущих работ [3] нами было показано, что в результате дифференциальной экспрессии различных групп в основном гомеобоксных генов происходит подразделение слухового зачатка на компартменты, которые, в конечном итоге, отвечают за формирование вестибулярной или слуховой системы. Так, у *Dlx5/Dlx6* (*distal-less homeobox 5 и 6*) двойных нулевых эмбрионов мышей морфогенез всех структур, происходящих из до-

ральной части оточиста, нарушен так, что ВА не образуется вообще [59].

Область, предназначенная давать вестибулярные структуры, характеризуется экспрессией генов *Hmx3* (*H6 family homeobox 3*), *Hmx2*, *Otx1* (*orthodenticle homeobox 1*), *Otx2* и *Prx1* (*Paired-related homeobox gene 1*) и *Prx2*. Их мутации ведут к нарушениям морфогенеза ВА [12]. Так, у нулевых *Hmx2* мышей отсутствуют какие-либо различимые полукружные каналы, сохраняется лишь примордиальный вестибулярный дивертикул, с существенной потерей сенсорных макул в слитой камере примордиальных мешочков [76]. Мутации в гене *Hmx3* также вызывают тяжёлые нарушения в вестибулярной системе [27, 75]. Неполнота исчезновения вестибулярных структур указывает на то, что гены *Hmx2* и *Hmx3* обладают уникальной перекрывающейся функцией во время эмбриогенеза. Это подтверждается нарушениями у двойных *Hmx2/Hmx3*-мутантных рыбок данио [22].

Ранняя общая область экспрессии генов *Ngn1* (*neurogenin 1*) и *Dl1* (*Delta 1*) соответствует проспективной нейральной сенсорной области, которая предназначена генерировать отические нейроны и сенсорные органы внутреннего уха. Нулевые по *Ngn1* мутантные мыши лишены ганглиолярных нейронов [45]. Они обнаруживают укороченный канал улитки и почти полное отсутствие сферического мешочка ВА. Делеция гена *Ngn1* вызывает также снижение количества волосковых клеток в сенсорных участках внутреннего уха.

Формирование полукружных каналов наиболее характерно для вестибулярной системы. Например, отсутствие всех эпителиальных выпячиваний (карманов), дающих полукружные каналы, наблюдается у некоторых лишённых гена *FGF3* (*fibroblast growth factor 3*) эмбрионов [41]. Но на формирование полукружных каналов могут влиять и нарушения в окружающей мезенхиме. Так, гомеобоксные гены *Prx1* и *Prx2* преимущественно экспрессируются в периотической мезенхиме, участвуя в формировании костного лабиринта. У двойных нокаутов *Prx1/Prx2* отическая капсула маленькая и часто отсутствует латеральный полукружный канал [71]. На раз-

мышь) или полную глухоту (*Lcc* мышь), а также постоянное кружение. При рождении у *Lcc* мышей ни волосковые, ни поддерживающие клетки не дифференцировались. Мутантные *Ysb*-гомозиготы, которые экспрессировали на низком уровне *Sox2* во внутреннем ухе, почти не обнаруживали волосковых клеток в ВА [37].

У мутантных мышей *Fgf3* и *yFgf3*-морфантов рыбок данио отсутствует или уменьшена продукция волосковых клеток [40]. Основным дефектом в мутантном ухе мышей *Fgf10* является неспособность формировать задний полукружный канал и его гребешок [53]. Кроме того, эти мутации вызывали деформации гребешков переднего и горизонтального каналов, а также меняли позицию оставшихся частей сенсорного эпителия в эллиптическом мешочке. Сохранившиеся волосковые клетки имели дефекты образования стереоцилий. Дефекты не обнаруживались в кортиевом органе. Эти фенотипические нарушения напоминают таковые у мышей с нулевой мутацией рецептора гена *FGFR2b*. У рыбок данио с мутациями в гене *Fgf8* (*acerebellar*, *ace*) обнаруживаются небольшие отические пузырьки, уменьшенные количества нейросенсорных клеток. Позднее это проявляется в образовании маленького отического ганглия, неправильной локализации сенсорных участков, особенно трёх гребешков и в существенной редукции количества волосковых клеток [40, 41]. Отмечается также существенное нарушение морфологии переднего и горизонтального полукружных каналов, но их гребешки распознаваемы. Кроме того, слегка уменьшены в размерах и вестибулярные мешочки, и их макулы. У мышей экспрессия гена *Fgf8* обычно наблюдается в вентромедиальной области отоциста, из которой вычлняются отический ганглий и презумптивный сенсорный эпителий, нарушенные у соответствующих мутантов [6].

Нарушения волосковых клеток

При делеции гена *Math1* (*mouse homologue of the Drosophila gene atonal*) отсутствуют распознаваемые волосковые клетки в улитке и вестибулярных органах мутантных мышей [10]. В развивающемся внутреннем ухе мышей ген *Pou4f3* (*POU class 4 homeobox 3*) (также известен как *Brn3a*) строго экспрессируется в постмитотических предшественниках просенсорных клеток, которые детерминированы к развитию в волосковые клетки улитки и вестибулярной системы. Целенаправленные мутации этого гена у мышей вызывают отсутствие волосковых клеток в ранний постнатальный период, это сопровождается вестибулярной дисфункцией и выраженной глухотой [80]. Мутантные мыши *ddl* (*dreidel*), которые не экспрессируют функционального белка Pou4f3 [29] и поэтому обнаруживают минимальные уровни мРНК *Gfi1* (*growth factor independent 1*) в волосковых клетках улитки и преддверия и не экспрессируют ген *Lhx3* (*LIM homeobox 3*) в волосковых клетках улитки, в результате обнаруживают сходный вальсирующий фенотип с выра-

женной глухотой и вестибулярной дисфункцией. При некоторых мутациях [21] оставшийся нормальным сенсорный эпителий гребешков и макулы эллиптического мешочка способен частично компенсировать дисфункцию сферического мешочка.

Необычна мутация в гене *Srrm4* (*Ser/Arg repetitive matrix 4*), обуславливающая мутантный фенотип *Bronx waltzer* (*bv*) мышей, связанный с дефектами развития наружных волосковых клеток улитки и волосковых клеток преддверия. Этот ген отвечает за сплайсинг некоторых мРНК, а у *bv* мышей пропускаются некоторые специфические экзоны, в результате нарушается функция некоторых белков. Так, были избыточно представлены среди 44 продуктов генов, чья экспрессия была в большинстве своем редуцирована в вестибулярных пятнах у *bv* мышей белки, регулируемые генами *Rest* и *Bhc80*, но не те, что регулируются геном *Mef2d* [49].

В ВА экспрессируются многие микроРНК [19]. Избыточная экспрессия синтезированных микроРНК miR-96 или miR-182 у эмбрионов рыбок данио вызывала удвоение отоцистов, появление эктопических или увеличенных сенсорных участков и добавочных волосковых клеток, тогда как морфогенез статоакустического ганглия повреждался в меньшей степени. Напротив, нокдаун miR-183, miR-96 и miR-182, вызываемый антисмысловыми олигонуклеотидами, приводил к снижению количества волосковых клеток во внутреннем ухе, уменьшению статоакустического ганглия, дефектам полукружных каналов и аномалиям органа задней части боковой линии у рыбок данио [44].

В Интернете существует база данных мутаций, вызывающих аномалии ВА мышей (Mammalian Phenotype Browser: <http://mousedb.com/searches/Phat.cgi?id=MP:0002623>). Эти данные демонстрируют, что во многих случаях потеря слуха сопровождается аномалиями ВА. Следовательно, обычно гены, ответственные за формирование, структуру и функцию волосковых клеток в органе слуха и равновесия, действуют одинаково и мутации соответствующих генов вызывают сходные структурные и функциональные аномалии в обоих органах, которые в одном случае ведут к потере слуха, а в другом — вальсирующему поведению мышей. Помимо упомянутых выше мутаций, затрагивающих волосковые клетки, нарушения стереоцилий волосковых клеток, например белков связок стереоцилий протокадерина, кадерины 23 и гармонина, нарушают слух и вестибулярную функцию. Так, мыши *av* (*ames-waltzer*), несущие спонтанную рецессивную мутацию протокадгерина *Pcdh15*, глухи, обнаруживают поведение кружения, трясение головой и гиперактивность [7]. Функциональный дефект приводил к дезорганизации стереоцилий в улитке и сферическом мешочке, что вызывало дисфункцию волосковых клеток. Сходным образом дефекты стереоцилий, связанные с мутациями гена *espin*, ведут к глухоте и нарушению баланса у мышей *jerker* и у человека [65]. По-

дробнее подобные нарушения были рассмотрены нами ранее [4].

Однако в ВА механотрансдукция в волосковых клетках осуществляется несколько по-другому, с использованием вместо подвижной текториальной мембраны малоподвижных желеобразных масс поверх стереоцилий, и отоконий в вестибулярных мешочках. Кроме того, в вестибулярных сенсорных органах сохраняются и функционируют киноцилии на волосковых клетках. Вестибулярные нарушения, связанные с дисфункцией вестибулярных киноцилий неизвестны.

Нарушения образования отоконий (отолитов у рыб)

Отоконии являются биоминералами, образующимися только внутри эллиптического и сферического мешочков, они важны для восприятия силы тяжести и линейного ускорения [3]. Отоконии состоят из бикарбоната кальция и скрепляющего белка отоконина. В ходе эволюции позвоночных обнаруживается общая тенденция замещения ватеритовых (vaterite) и арагонитовых (aragonite) кристаллов на кристаллы кальцита [35]. У амфибий каркасным белком является отоконин-22, а у млекопитающих — отоконин-90. Он секретируется в эндолимфу поддерживающими клетками несенсорного эпителия, тогда как поддерживающие клетки сенсорного эпителия секретируют многочисленные небольшие пузырьки («глобулярные субстанции») с высокой концентрацией Ca^{2+} [70]. Мутантные мыши *headtilt (het)* характеризуются отсутствием отоконий и уродливыми эллиптическим и сферическим мешочками. У этих мутантов мутации затрагивают ген *Nox3 (NADPH-оксидазы 3)*. Следовательно, функция этого фермента необходима для морфогенеза отоконий [51]. NADPH-оксидазы обычно генерируют супероксид и другие реактивные виды кислорода (ROS). Интересно, что *otocopin-90* имеет два PLA2-подобных домена (PLA2 — phospholipase A), содержащих более 20 остатков цистеина [77]. Предполагается, что белокотоконин связывает фосфолипиды мембран пузырьков с глобулярными субстанциями и подвергается конформационному изменению, запуская с помощью ROS, продуцируемых при участии продукта гена *Nox3* и расположенных на плазматической мембране пузырьков. Это конформационное изменение открывает путь для закладки мест образования кристаллов кальцита из кальция, предоставляемого пузырьками, и ионами бикарбоната из эндолимфы.

Из 150 локусов у мышей, сцепленных с глухотой и/или вестибулярной дисфункцией, только три мутации *ilt (ilted)*, *thd (thunderhead)* и упомянутая выше *het* специфически затрагивают развитие отоконий, не вызывая нарушения слуха, морфогенез внутреннего уха или дегенерацию стереоцилий (www.jax.org/hmr/index.html/). Эти три мутантные линии мышей и одна у рыбок данио *bks (backstroke)*, несут мутацию в гене *Otop1 (otopetrin 1)* [32]. Мутанты несут одиночную точковую мутацию,

приводящую к замене аминокислот [34]. При этом паттерн пространственной и временной экспрессии белка *Oc90/95* остаётся неизменным у *ilt/ilt*-мутантов [70]. Нокдаун гена *Otop1* у мышей и рыбок данио также вызывает избирательное отсутствие отоконий/отолитов, как и у соответствующих мутантов.

Otop1 и *Otop1*-подобные паралоги, *Otop2* и *Otop3*, гомологичны генам *C. elegans* и *D. Melanogaster DUF270 (Drosophila proteinun known function)* [34]. *Otop1* вместе с *Otop2*, *Otop3* позвоночных и другими подобными белками у других животных составляют семейство Otopetrin Domain Protein (ODP). Это белки с 10 трансмембранными участками и с неизвестной функцией. Предполагается, что *Otop1* участвует во внеклеточной биоминерализации посредством регуляции внутриклеточного Ca^{2+} , контроля хранилищ Ca^{2+} в эндоплазматическом ретикулуме, специфического ингибирования пуринергического рецептора P2Y и регуляции притока внеклеточного кальция в ответ на АТФ, АДФ и УДФ [35]. Предполагается, что белок *Otop1* действует как сенсор концентрации внеклеточного кальция в эндолимфе вблизи поддерживающих клеток и реагирует на АТФ в эндолимфе увеличением уровней внутриклеточного кальция во время минерализации отоконий. Мутации затрагивают в основном трансмембранные участки белка *Otop1* и, по-видимому, влияют на проникновение белка отопетрина в мембрану и его ориентацию в ней. Располагаясь на поверхности отоконической мембраны, он, по-видимому, участвует в зарождении на ней биоминералов, взаимодействуя с белком отоконин-90 [32].

В геномах мыши и человека инвертированная последовательность (голова—хвост) tandemно расположенных генов *Otop2-Otop3* образует кластер с субтипом *USH1G* (Ushersyndrome — USH) гена *IG*, также называемого *SANS*. Мышиный ген *Ush1g* на хромосоме 11 и его ортолог *USH1G* на 17-й хромосоме человека, будучи мутантным, вызывают фенотип *js (Jacksonshaker)* у мышей и синдром *USH1G* соответственно. Ген *Ush1g* остаётся тесно сцепленным с *Otop2*-родственными последовательностями в течение всей эволюции позвоночных. У грызунов ген *Ush1g* вставлен в первый интрон *Otop2*, это приводит к отсутствию трансляции специфичных для грызунов первых экзонов 1a и 1b *Otop2*. Остаётся открытым вопрос, являются ли некодирующие последовательности внутри и вокруг *Ush1g-Otop2* локуса «функциональными границами», отделяющими эти гены один от другого, или они (что вполне возможно) контролируют их сочетанную регуляцию [35].

Подобно *ilt* и *mlh* мышам мутантные по *Pmca2 / (Plasma membrane Ca²⁺ ATPase)* имеют интактный эпителий сенсорных макул и покрывающие их желатинозные мембраны, но лишены отоконий в обоих мешочках [39]. В отличие от мутантов *ilt* и *mlh*, мутантные мыши *Pmca2* обнаруживают ряд аномалий структур органа Корти и выраженную глухоту.

Продолжительное воздействие медикаментозных средств, таких, как стрептомицин, приводит к образованию аномальных гигантских отоконий [69]. У рыбок данио с двойным нокаутом генов *Hmx2/Hmx3* также наблюдается появление слитых отолитов [22]. Охарактеризована рецессивная мутация у мышей *Slc26a4^{loop}* (*solute carrier protein26a4*), которая является рецессивной миссенс мутацией в гене *Slc26a4*, кодирующем белок пендрин [18]. Мутантные мыши *Slc26a4^{loop}* обнаруживают выраженную глухоту и аномальное вестибулярное поведение. Вместо многочисленных отоконий у них образуется один гигантский кальцитовый отолит в эллиптическом мешочке. В сферическом мешочке крупный отолит из карбоната кальция постепенно превращается в отолит из оксалата кальция. Эти минерализованные тела очень отличаются от отоконий дикого типа из кальция не только составом, но и формой, а также способом воздействия на желатинозную мембрану и волосковые клетки. Интересно, что эти уникальные патологические оксалатные ушные камни образуются только в сферическом мешочке мутантов *Slc26a4^{loop}*.

Таким образом, образование гигантских минералов у мутантов *Slc26a4^{loop/loop}* ведёт к тому, что некоторые волосковые клетки лишены какого-либо груза отоконий, тогда как другие волосковые клетки испытывают избыточное давление гигантских камней. Поэтому обе популяции волосковых клеток лишены своего нативного источника стимуляции и не могут выполнять свою жизненно важную роль в вестибулярной функции и перцепции. Более того, гигантские минералы у мышей *Slc26a4^{loop/loop}* не могут более ограничиваться отоконияльными мешочками. Эктопические гигантские камни были обнаружены и в других компонентах вестибулярной системы, таких, как полукружные каналы и их грешки.

Истощение компонентов органической и неорганической частей может приводить к разным дефектам отоконий. Например, делеция гена ионного канала *PMCA2* Ca^{2+} , ключевого игрока в установлении гомеостаза кальция в эндолимфе, ведёт к отсутствию отоконий [39]. Напротив, делеция гена отоконина-90, матричного белка отоконий млекопитающих, ведёт к образованию гигантских минералов кальция, лишённых основной органической фракции отоконий [81]. Контроль соответствующих уровней pH является критическим для сборки и стабилизации минералов. Белок пендрин может также участвовать в формировании отоконий путем поставки ионов HCO_3^- в эндолимфу, что важно для образования кристаллов кальция (CaCO_3) отоконий [64, 67]. Предполагается, что нарушение активности белка пендрина у мутантов *Slc26a4^{loop/loop}* ведёт к разным уровням подкисления в каждом из двух мешочков. Следовательно, анатомические и гистологические различия между эллиптическим и сферическим мешочками, вместе с pH-чувствительными белками, которые дифференциально экспрессируются в их сенсорных макулах, могут быть ключом к

пониманию механизма, лежащего в основе сложной патологии. Стержневая структура гигантских кальцитовых минерализованных тел у мутантов *Slc26a4^{loop/loop}* указывает на то, что эти гигантские камни формируются из одного стержневого зародыша (nucleation core) вследствие продолжающегося роста скорее, чем в результате слияния тысяч зрелых частиц отоконий.

В целом, 12 разных генов с неизвестной функцией, вызывающие дефекты только отолитов, были описаны у рыбок данио [14, 24, 46, 56, 79]. Мутанты, лишённые отолитов в эллипсоидном мешочке с обеих сторон, теряют способность к балансу и моторной координации, они не ощущают силы тяжести и погибают во время личиночного развития.

Мутации, нарушающие гомеостаз эндолимфы

Верхушки волосковых клеток омываются эндолимфой, которая имеет высокое содержание K^+ и низкое — Na^+ , тогда как их базолатеральная поверхность омывается перилимфой с противоположным содержанием катионов. Установлено, что спинномозговая жидкость на 80% формирует перилимфу барабанной лестницы улитки посредством кохлеарного водопровода (рисунок). Экспрессия гена пендрина, обнаруживаемая в клетках наружной бороздки улитки, в переходных вестибулярных клетках и клетках эндолимфатического мешочка, участвует в обеспечении состава эндолимфатической жидкости. Вызываемые внешними раздражителями потенциалы рецепторов стереоцилий генерируются за счёт притока ионов K^+ из эндолимфы в волосковые клетки. Эти ионы K^+ затем секретируются через базолатеральную мембрану во внеклеточное пространство и перилимфу.

Несколько генов кодируют белки, которые участвуют в циркуляции ионов K^+ . Это, прежде всего, гены *Kcne1*, *Kcnq1* и *Kcnq4*, которые кодируют каналы калиевых ионов, и ген *Slc26a4*, который кодирует транспортёр анионов.

Гены *Kcne1*, *Kcnq1* и *Kcnq4* кодируют субъединицы активируемых низким электрическим напряжением калиевых каналов. Они открываются в ответ на деполяризацию волосковых клеток и облегчают избирательный отток K^+ через плазматическую мембрану. Каждый канал состоит из четырёх α - и нескольких β -субъединиц. Формирующие пору α -субъединицы достаточны для образования функциональных каналов, а β -субъединицы предопределяют уникальные свойства каналов.

Вестибулярные тёмные клетки секретируют K^+ в эндолимфу только с помощью K^+ каналов, состоящих из *Kcnq1* (α) и *Kcne1* (β) субъединиц. Нокаутные или мутантные мыши *Kcnq1* или *Kcne1* обладают классическим waltzer-подобным фенотипом с тяжёлой потерей слуха и вестибулярными симптомами [42, 43, 57]. Маргинальные клетки сосудистой стенки кортиева канала и вестибулярные тёмные клетки были неспособны секретиро-

вать ионы K^+ , что приводило к вторичной дегенерации нейроэпителлия, включая волосковые клетки, и к коллапсу эндолимфатического пространства. Полукружные каналы выглядели истонченными. Сходным образом эндолимфатическое пространство спадалось у пациентов с синдромами Jervell и Lange—Nielsen и Romap—Ward, формами синдрома удлинённого QT, связанных с мутациями *KCNE1*. В то время как белок *Kcnc1* является сердцевинной каналом, белок *Kcne1* необходим для его доставки в плазматическую мембрану, так как вестибулярные тёмные клетки у нокаутных мышей *Kcne1* эктопически экспрессировали *Kcnc1* в своей цитоплазме, а не как обычно — в своих апикальных мембранах.

Kcnc4 является α -субъединицей M-типа K^+ канала. каналы M-типа являются очень медленными зависимыми от напряжения K^+ -каналами. *Kcnc4* обнаружен в базолатеральных частях мембраны волосковых клеток улитки [9] и преддверия [58] мышей. Получены две мышинные модели с мутантными *Kcnc4*: гомозиготные нокаутные мыши и мыши knock-in с точковой мутацией, которая имитирует доминантно негативную мутацию у людей. Они характеризуются потерей слуха, однако не выявлено вестибулярных симптомов в обеих мышинных моделях, хотя *Kcnc4* строго экспрессируется в вестибулярных волосковых клетках мышей дикого типа [30]. Нокаутные по калиевому каналу мыши *Kcnj10* не генерируют внутриулитковый потенциал и обладают пониженными эндолимфатическим объёмом и концентрацией K^+ .

Семейство SLC26 (solute carrier protein 26) обменников анионов включает интегральные белки с 10—12 трансмембранными доменами, которые могут транспортировать некоторые анионы. Каждый член этого семейства имеет отличительное сродство и специфичность в отношении каждого из анионов. Два члена SLC26 оказались ассоциированы с потерей слуха у людей: SLC26A4/pendrin и SLC26A5/prestin. Как было установлено, пендрин транспортирует анионы йодида, хлорида, соли муравьиной кислоты нитрата [63, 64]. Во внутреннем ухе мышей пендрин обнаруживается в апикальных частях мембран клеток, покрывающих эндолимфатические полости, это расценивается как участие его в гомеостазе эндолимфы. Нокаутные мыши *Slc26a4* / (*Pds*) обнаруживают waltzer-подобную вестибулярную дисфункцию и полную глухоту. У них наблюдается дилатация эндолимфатического протока, полукружных каналов, улитки и сферического мешочка, уменьшение отоконий в макулах и дегенерация волосковых клеток [21]. Эта дилатация, как полагают, вторична по отношению к изменённым осмотическим условиям и увеличенному объёму эндолимфатической жидкости. Волосковые клетки начинают дегенерировать. В преддверии отолиты и отолитовые мембраны также подвергаются деструкции [21]. Функциональные эксперименты выявили, что мыши *Pds* / постепенно

теряют внутриулитковый потенциал. Тем не менее, эндолимфатическая концентрация K^+ и экспрессия каналов *Kcnc1*/*Kcne1* были нормальными. Следовательно, пендрин может выполнять роль по поддержанию внутриулиткового потенциала, не затрагивая секрецию K^+ . Во внутреннем ухе, как указывалось выше, пендрин функционирует как канал $Cl^- HCO_3^-$, который обеспечивает секрецию ионов HCO_3^- в эндолимфатическое пространство и одной из важнейших его ролей может быть поддержание pH в эндолимфе. Ca^{2+} каналы (*Trpv5* и *Trpv6*) в эпителиальных клетках преддверия и улитки резорбируют ионы кальция из эндолимфы и ингибируются с помощью низкого pH эндолимфы. Эти каналы обычно поддерживают низкую концентрацию Ca^{2+} в эндолимфе. Нокаутные по пендрину мыши обнаруживают более низкий pH и более высокую концентрацию Ca^{2+} в эндолимфе, это приводит к снижению трансэпителиального потенциала в эллиптическом мешочке. Более высокий уровень Ca^{2+} в эндолимфе может ингибировать сенсорную трансдукцию и способствует дегенерации волосковых клеток. Ионный состав эндолимфы, скорее всего, является и ключевым регулятором проникновения аминогликозидных антибиотиков в волосковые клетки, как это демонстрируют мутантные по *Slc4a1b* рыбы данио.

Предполагается, что ген *Foxi1* (*winged helix/forkhead1*, известный также как *Fkh10*) индуцирует экспрессию пендрина [33]. Его мутации вызывают эндолимфатическую водянку и вследствие этого — дисморфогенез эндолимфатического протока и мешочка.

Мутации в Na-K-Cl-котранспортере *Slc12a2* лежат в основе фенотипа мышей *shaker-with-syndactylism*, с поведением кружения, сходным с тем, что наблюдается у мышей *Pds*. Мутантные мыши неспособны продуцировать эндолимфу. Эндолимфатические компартменты спадаются к моменту рождения [16].

Гены *Gjb2* и *Gjb6* кодируют белки щелевых соединений connexin 26 (*Cx26*) и connexin 30 (*Cx30*), тогда как ген *Cldn14* (*claudin 14*) кодирует белок плотных соединений. Они обеспечивают взаимосвязь клеток и делают возможным быстрый транспорт широкого круга ионов и малых молекул (включая нуклеотиды, siRNAs и инозитол фосфаты) между соединёнными клетками. У мутантных мышей волосковые клетки и поддерживающие их клетки начинают погибать. Кортиев канал спадается. Ретикулярная пластинка на апикальной поверхности сенсорного эпителия, которая представлена плотными соединениями между волосковыми клетками и поддерживающими их клетками, разрушается. Снижается концентрация K^+ и внутриулитковый потенциал. Следовательно, *Cx26* щелевые соединения необходимы для рециклинга K^+ во внутреннем ухе. Однако при нокауте *Cx26* в его преддверии экспрессия была нормальной и эти мыши не обнаруживали вестибулярных дефектов, несмотря на сообщения эндолимфатических пространств двух систем. Недав-

но было установлено, что *Gjb2*-мутации затрагивают проницаемость щелевых соединений для инозитол трифосфата скорее, чем для K^+ .

Плотные соединения большинства апикальных соединений в эпителиальных клетках служат в качестве главного ион-фильтрующего барьера. Плотные соединения состоят, по крайней мере, из трёх типов трансмембранных белков: occludin, claudins и членов семейства AMJ (junction adhesion molecule). Claudin-14 был обнаружен в плотных соединениях между волосковыми клетками и поддерживающими клетками и между соседними поддерживающими клетками. *Cldn14*-нулевые мыши имеют нормальный внутриулитковый потенциал, но глухи. Не обнаруживаются фенотипические отклонения в преддверии. Так как claudin-14 обладает более высокой проницаемостью для K^+ , чем для Na^+ , он может быть необходим для поддержания собственно ионного состава перилимфатической жидкости, окружающей базолатеральную поверхность волосковых клеток.

Мыши *Va* (*varitint-waddler*) содержат мутацию гена, кодирующего micolipin 3 (*Mcoln3*) [17]. Они глухи и имеют классический кивательный гиперкинез головы и поведение кружения, характерные для вестибулярных дефектов [68]. Белок *Mcoln3* обнаруживает сходство последовательностей с членами белков сверхсемейства TRP (transient receptor potential), включающих механорецепторные ионные каналы.

Мыши, лишённые *Erbp2*-рецепторной тирозин киназы в тёмных клетках вестибулярной системы, обнаруживают поведение кружения, связанное с вестибулярной дисфункцией и имеют истончённые полукружные каналы и пониженную продукцию эндолимфы в ампулах [15]. Улитка у таких животных, по-видимому, не затрагивается. Спонтанная мутация *jbg* (*jitterbug*), которая ведет к нарушению слуха и вестибулярной дисфункции у мышей, картирована в гене *Clic5* (*chloride intracellular channel 5*). *Clic5* принадлежит к семейству хлорных внутриклеточных каналов. Во внутреннем ухе мышей он специфически выявляется в базальной части стереоцилий волосковых клеток улитки и преддверия.

Наследственные нарушения вестибулярной функции у человека

Нарушения нормального функционирования вестибулярной системы могут возникать в любом возрасте, имея на то самые разные причины [1, 26, 70], в том числе и генетические нарушения [72].

Связанная с возрастом дегенерация отоконий встречается довольно часто, поэтому возрастает риск появления свободно плавающих частиц [31, 61]. Смещение отоконий или их оторванных частиц вне их нативной позиции может приводить к тяжёлой вестибулярной дисфункции у человека. Доброкачественные пароксизмальные позиционные головокружения (ДППГ) затрагивают свыше 9% популяции старых людей старше

65 лет [20, 50]. Предполагается генетическое предопределение ДППГ. Ген *BRV1* (*benign recurrent vertigo*) картирован в хромосоме 6p (<http://omim.org/entry/193007>). Другой локус ДППГ *BRV2* был идентифицирован на хромосоме 22q12 (<http://omim.org/entry/613106>). Разработано лечение, позволяющее перемещать частицы из полукружных каналов в преддверие лабиринта и таким образом купировать головокружения [52].

Эндолимфатический проток и мешочек обычно содержат лишь небольшие количества эндолимфы и не окружены перилимфатическим пространством (рисунок). Болезнь Меньера является вестибулярным расстройством в результате аномально большого количества эндолимфы во внутреннем ухе. Точная причина болезни Меньера не известна. Водянка эндолимфатического протока и мешочка может быть вызвана у модельных объектов генетическими нарушениями поддержания баланса эндолимфы. Предполагается, что болезнь имеет мультифакторную этиологию. Обнаруживается определённая связь болезни Меньера с областью-кандидатом на хромосомах 12p, 14 и 5. Иногда в качестве гена-кандидата болезни Меньера рассматривается ген *antiquitin* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12116217>) или *cochlin* (<http://omim.org/entry/603196>). Эта болезнь может встречаться при генетически обусловленных синдромах, таких, как синдром Пендреда и *branchio-otorenal* синдром. Она также может быть связана с анатомическими проблемами, такими, как «дисплазии Мондини», когда внутреннее ухо развивается не полностью.

Синдром зияния верхнего полукружного канала характеризуется образованием фистулы лабиринта, вследствие чего происходит истечение жидкости из внутреннего уха в полость среднего. Нарушается система гидродинамики, а затем и состояние сенсорных клеток канала. При обнаружении фистулы производится её пластика. Генетическая предрасположенность может объяснить, почему часть височной кости истончается, делается более ломкой и чувствительной к физическим травмам и медленной эрозии. Генетика этого синдрома не изучена, но среди исследованных пациентов у одного найдена мутация в гене *cochlin*.

Синдром Пендреда

В отличие от мышей *Slc26a4^{loop/loop}*, у которых поражение характеризуется образованием одиночных гигантских отоконий и нарушениями вестибулярной функции, мутации в гене человека *SLC26A4* ведут к несиндромальной форме глухоты (DFNB4) и синдромальной форме глухоты с увеличением щитовидной железы (Pendred syndrome) [66]. Для пациентов с синдромом Пендреда характерно радиологически обнаружимое специфическое увеличение вестибулярного водопровода (эндолимфатического протока и мешочка) [55]. Синдром вызывается мутациями в гене *PDS*. Ген располо-

жен на хромосоме 7q22-q31 и кодирует хлорид-иодидный транспортёр, который экспрессируется в щитовидной железе, внутреннем ухе и почках. Ген содержит 21 экзон и кодирует гликопротеин пендрин (780 аминокислот) с 11 или 12 трансмембранными доменами. Активность пендриновых каналов в группе переходных клеток эллиптического мешочка обеспечивает секрецию HCO_3^- для поддержания нормального уровня кислотности (pH 7.42) эндолимфатической жидкости. Неясно, почему мутации *SLC26A4* в гене *PDS* не вызывают серьёзных нарушений вестибулярной функции, хотя они нарушают образование эндолимфы.

Сходная ситуация несоответствия животных моделей наблюдается и для гена *otopetrin*. Установлено, что геномный контекст гена *OTOP1* у человека существенно отличается от такового у мышей и рыбок данио. У модельных животных тандем генов *Otop2-Otop3* физически образует кластер (голова—хвост) с геном *Ush Ig*. Этот кластер, по-видимому, сохраняется и у человека, поскольку у человека гомологи гена *OTOP1*, гены *OTOP2* и *OTOP3*, картированы в регионах-кандидатах, ответственных за глухоту DFNA26 и синдром Ушера USH1G соответственно [35]. Ген *USH1G* является одним из пяти генов USH типа 1. У пациентов с мутациями в гене *USH1G* наблюдаются врождённая глухота, вестибулярная дисфункция и потеря зрения (пигментный ретинит), поскольку экспрессия *Otop1*, *Otop2* и *Otop3* обнаруживается и в сетчатке мыши и человека. К сожалению, пока неизвестны детали связи синдрома Ушера *USH1G* с мутациями в генах *OTOP2* и *OTOP3* и неясно, имеются ли при данном синдроме нарушения при образовании отоконий.

Итак, генетическая обусловленность нарушений вестибулярных функций у человека пока исследована недостаточно. В будущем, безусловно, будут найдены наследственные формы нарушений вестибулярной функции. В этом направлении ведутся активные поиски.

Список литературы

1. Лучихин Л.А. Вестибулярная проблема — аналитический обзор публикаций за 70 лет // Вестник оториноларингологии. — 2006. — №5. — С. 48—52.
2. Мглинец В.А. Генетика развития вестибулярной системы // Медицинская генетика (в печати).
3. Мглинец В.А. Генетика морфогенеза внутреннего уха позвоночных // Медицинская генетика — 2010. — №9 (5). — С. 3—11.
4. Мглинец В.А. Нейросенсорная глухота. 2. Генетические нарушения стероцилий волосковых клеток // Медицинская генетика (в печати).
5. Acampora D., Merlo G.R., Paleari L. et al. Craniofacial, vestibular and bone defects in mice lacking the Distal-less-related gene *Dlx5* // Development. — 1999. — Vol. 126. — P. 3795—3809.
6. Adamska M., Herbrand H., Adamski M. et al. FGFs control patterning of the inner ear but are not able to induce the full ear program // Mech. Dev. — 2001a. — Vol. 109. — P. 303—313.

7. Alagramam K.N., Murcia C.L., Kwon H.Y. et al. The mouse Ames waltzer hearing-loss mutant is caused by mutation of *Pcdh15*, a novel protocadherin gene // Nat. Genet. — 2001. — Vol. 27. — P. 99—102.
8. Asamura K., Abe S., Imamura Y. et al. Type IX collagen is crucial for normal hearing // Neuroscience. — 2005. — Vol. 132. — P. 493—500.
9. Beisel K.W., Rocha-Sanchez S.M., Yamoah E.N. et al. Differential expression of *KCNQ4* in inner hair cells and sensory neurons is the basis of progressive high-frequency hearing loss // J. Neurosci. — 2005. — Vol. 25 (40). — P. 9285—9293.
10. Bermingham N.A., Hassan B.A., Price S.D. et al. *Math1*: An essential gene for the generation of inner ear hair cells // Science. — 1999. — Vol. 284. — P. 1837—1841.
11. Bober E., Rinkwitz S., Herbrand H. Molecular Basis of Otic Commitment and Morphogenesis: A Role for Homeodomain-Containing transcription Factors and Signaling Molecules // Current Topics in Developmental Biology. — 2003. — Vol. 57. — P. 151—175.
12. Bok J., Chang W., Wu D.K. Patterning and morphogenesis of the vertebrate inner ear // Int. J. Dev. Biol. — 2007. — Vol. 51. — P. 521—533.
13. Chang W., Nunes F.D., De Jesus-Escobar J.M. et al. Ectopic noggin blocks sensory and nonsensory organ morphogenesis in the chicken inner ear // Dev. Biol. — 1999. — Vol. 216. — P. 369—381.
14. Colantonio J.R., Vermont J., Wu D. et al. The dynein regulatory complex is required for ciliary motility and otolith biogenesis in the inner ear // Nature. — 2009. — Vol. 457 (7226). — P. 205—209.
15. Cowan C.A., Yokoyama N., Bianchi L.M. et al. EphB2 guides axons at the midline and is necessary for normal vestibular function // Neuron. — 2000. — Vol. 26. — P. 417—430.
16. Delpire E., Lu J., England R. et al. Deafness and imbalance associated with inactivation of the secretory Na-K-2Cl co-transporter // Nat. Genet. — 1999. — Vol. 22. — P. 192—195.
17. Di Palma F., Belyantseva I.A., Kim H.J. et al. Mutations in *Mcoln3* associated with deafness and pigmentation defects in varitint waddler (Va) mice // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2002. — Vol. 99. — P. 14994—14999.
18. Dror A.A., Politi Y., Shahin H. et al. Calcium Oxalate Stone Formation in the Inner Ear as a Result of an *Slc26a4* Mutation // J. Biol. Chem. — 2010. — Vol. 285 (28). — P. 21724—21735.
19. Elkan-Miller T., Ulitsky I., Hertzano R. et al. Integration of Transcriptomics, Proteomics, and MicroRNA Analyses Reveals Novel MicroRNA Regulation of Targets in the Mammalian Inner Ear // PLoS ONE. — 2011. — Vol. 6 (4). — P. e18195.
20. Epley J.M. Positional vertigo related to semicircular canalithiasis // Otolaryngol. Head Neck Surg. — 1995. — Vol. 112. — P. 154—161.
21. Everett L.A., Belyantseva I.A., Noben-Trauth K. et al. Targeted disruption of mouse *Pds* provides insight about the inner-ear defects encountered in Pendred syndrome // Hum. Mol. Genet. — 2001. — Vol. 10. — P. 153—161.
21. Fasquelle L., Scott H.S., Lenoir M. et al. *Tmprss3*, a transmembrane serine protease deficient in human DFNB8/10 deafness, is critical for cochlear hair cell survival at the onset of hearing // J. Biol. Chem. — 2011. — Vol. 286 (19). — P. 17383—17397.
22. Feng Y., Xu Q. Pivotal role of *hmx2* and *hmx3* in zebrafish inner ear and lateral line development // Dev. Biol. — 2010. — Vol. 339 (2). — P. 507—518.
23. Fritzsche B., Beisel K.W. Molecular conservation and novelties in vertebrate ear development // Current Topics in Developmental Biology. — 2003. — Vol. 57. — P. 2—44.
24. Gap C., Wang G., Amack J.D., Mitchell D.R. *Odal6/Wdr69* Is Essential for Axonemal Dynein Assembly and Ciliary Motility During Zebrafish Embryogenesis // Dev. Dyn. — 2010. — Vol. 239. — P. 2190—2197.

25. Gerlach L.M., Hutson M.R., Germiller J.A. et al. Addition of the BMP antagonist, noggin, disrupts avian inner ear development // *Development*. — 2000. — Vol. 127. — P. 45–54.
26. Gurovskiy N.N., Bryanov I.I., Yegorov A.D. Changes in the vestibular function during space flight // *Acta Astronaut.* — 1975. — Vol. 2 (3–4). — P. 207–216.
27. Hadrys T., Braun T., Rinkwitz-Brandt S. et al. Nkx5.1 controls semicircular canal formation in the mouse inner ear // *Development*. — 1998. — Vol. 125. — P. 33–39.
28. Haugas M., Lillevali K., Hakanen J., Salminen M. Gata2 Is Required for the Development of Inner Ear Semicircular Ducts and the Surrounding Perilymphatic Space // *Dev. Dyn.* — 2010. — Vol. 239. — P. 2452–2469.
29. Hertzano R., Montcouquiol M., Rashi-Elkeles S. et al. Transcription profiling of inner ears from Pou4f3 (ddl/ddl) identifies Gfi1 as a target of the Pou4f3 deafness gene // *Hum. Mol. Genet.* — 2004. — Vol. 13 (18). — P. 2143–2153.
30. Holt J.R., Stauffer E.A., Abraham D., Gerleroc G.S.G. Dominant-Negative Inhibition of M-Like Potassium Conductances in Hair Cells of the Mouse Inner Ear // *J. Neurosci.* — 2007. — Vol. 27 (33). — P. 8940–8951.
31. House M.G., Honrubia V. Theoretical Models for the Mechanisms of Benign Paroxysmal Positional Vertigo // *Audiol. Neurootol.* — 2003. — Vol. 8. — P. 91–99.
32. Hughes I., Binkley J., Hurle B.B. Identification of the Otopetrin Domain, a conserved domain in vertebrate otopetrins and invertebrate otopetrin-like family members // *BMC Evolutionary Biology*. — 2008. — Vol. 8. — P. 41.
33. Hulander M., Kiernan A.E., Blomqvist S.R. et al. Lack of pendrin expression leads to deafness and expansion of the endolymphatic compartment in inner ears of Foxi1 null mutant mice // *Development*. — 2003. — Vol. 130. — P. 2013–2025.
34. Hurle B., Ignatova E., Massironi S.M. et al. Non-syndromic vestibular disorder with otoconial agenesis in tilted/mergulhador mice caused by mutations in otopetrin 1 // *Hum. Mol. Genet.* — 2003. — Vol. 12 (7). — P. 777–789.
35. Hurle B., Marques-Bonet T., Antonacci F. et al. Lineage-specific evolution of the vertebrate Otopetrin gene family revealed by comparative genomic analyses // *BMC Evolutionary Biology*. — 2011. — Vol. 11. — P. 23.
36. Kiernan A.E., Ahituv N., Fuchs H. et al. The Notch ligand Jagged1 is required for inner ear sensory development // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2001. — Vol. 98. — P. 3873–3878.
37. Kiernan A.E., Pelling A.L., Leung K.K. et al. Sox2 Is Required for Sensory Organ Development in the Mammalian Inner Ear // *Nature*. — 2005. — Vol. 434 (7036). — P. 1031–1035.
38. Kohlhasse J., Wischermann A., Reichenbach H. et al. Mutations in the SALL1 putative transcription factor gene cause Townes–Brocks syndrome // *Nat Genet.* — 1998. — Vol. 18. — P. 81–83.
39. Kozel P.J., Friedman R.A., Erway L.C. et al. Balance and hearing deficits in mice with a null mutation in the gene encoding plasma membrane Ca²⁺-ATPase isoform 2 // *J. Biol. Chem.* — 1998. — Vol. 273. — P. 18693–18696.
40. Kwak S.J., Phillips B.T., Heck R., Riley B.B. An expanded domain of fgf3 expression in the hindbrain of zebrafish valentino mutants results in mis-patterning of the otic vesicle // *Development*. — 2002. — Vol. 129. — P. 5279–5287.
41. Leger S., Brand M. Fgf8 and Fgf3 are required for zebrafish ear placode induction, maintenance and inner ear patterning // *Mech. Dev.* — 2002. — Vol. 119. — P. 91–108.
42. Lee M.P., Ravenel J.D., Hu R.J. et al. Targeted disruption of the Kvlqt1 gene causes deafness and gastric hyperplasia in mice // *J. Clin. Invest.* — 2000. — Vol. 106. — P. 1447–1455.
43. Letts V.A., Valenzuela A., Dunbar C. et al. A new spontaneous mouse mutation in the Kcne1 gene // *Mamm. Genome*. — 2000. — Vol. 11. — P. 831–835.
44. Li H., Kloosterman W., Fekete D.M. MicroRNA-183 family members regulate sensorineural fates in the inner ear // *J. Neurosci.* — 2010. — Vol. 30 (9). — P. 3254–3263.
45. Ma Q., Anderson D.J., Fritsch B. Neurogenin1 null mutant ears develop fewer, morphologically normal hair cells in smaller sensory epithelia devoid of innervation // *J. Assoc. Res. Otolaryngol.* — 2000. — Vol. 1. — P. 129–143.
46. Malicki J., Schier A.F., Solnica-Krezel L. et al. Mutations affecting development of the zebrafish ear // *Development*. — 1996. — Vol. 123. — P. 275–283.
47. Merlo G.R., Paleari L., Mantero S. et al. The Dlx5 homeobox gene is essential for vestibular morphogenesis in the mouse embryo through a BMP4-mediated pathway // *Dev. Biol.* — 2002. — Vol. 248. — P. 157–169.
48. Morsli H., Tuorto F., Choo D. et al. Otx1 and Otx2 activities are required for the normal development of the mouse inner ear // *Development*. — 1999. — Vol. 126. — P. 2335–2343.
49. Nakano Y., Jahan I., Bonde G. et al. A Mutation in the Srrm4 Gene Causes Alternative Splicing Defects and Deafness in the Bronx Waltzer Mouse // *PLoS Genet.* — 2012. — Vol. 8 (10). — e1002966.
50. Oghalai J.S., Manolidis S., Barth J.L. et al. Unrecognized benign paroxysmal positional vertigo in elderly patients // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 2000. — Vol. 122. — P. 630–634.
51. Paffenholz R., Bergstrom R. A., Pasutto F. et al. Vestibular defects in head-tilt mice result from mutations in Nox3, encoding an NADPH oxidase // *Genes & Dev.* — 2004. — Vol. 18. — P. 486–491.
52. Parnes L.S., Agrawal S.K., Atlas J. Diagnosis and management of benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) // *CMAJ*. — 2003. — Vol. 169. — P. 681–693.
53. Pauley S., Wright T.J., Pirvola et al. Expression and function of FGF10 in mammalian inner ear development // *Dev. Dyn.* — 2003. — Vol. 227. — P. 203–215.
54. Ponnio T., Burton Q., Pereira F.A. The nuclear receptor Nor-1 is essential for proliferation of the semicircular canals of the mouse inner ear // *Mol. Cell. Biol.* — 2002. — Vol. 22. — P. 935–945.
55. Reardon W., Mahoney C.F., O'Trembath R. et al. Enlarged vestibular aqueduct: a radiological marker of Pendred syndrome, and mutation of the PDS gene // *Oxford J. Med.* — 2000. — Vol. 93 (2). — P. 99–104.
56. Riley B.B., Moorman S.J. Development of utricular otoliths, but not saccular otoliths, is necessary for vestibular function and survival in zebrafish // *J. Neurobiol.* — 2000. — Vol. 43. — P. 329–337.
57. Rivas A., Francis H.W. Inner ear abnormalities in a Kcnq1 (Kvlqt1) knockout mouse: a model of Jervell and Lange–Nielsen syndrome // *Otol. Neurotol.* — 2005. — Vol. 26 (3). — P. 415–424.
58. Rocha-Sanchez S.M., Morris K.A., Kachar B. et al. Developmental expression of Kcnq4 in vestibular neurons and neurosensory epithelia // *Brain Res.* — 2007. — Vol. 1139. — P. 117–125.
59. Robledo R.F., Lufkin T. Dlx5 and Dlx6 homeobox genes are required for specification of the mammalian vestibular apparatus // *Genesis*. — 2006. — Vol. 44. — P. 425–437.
60. Romand R., Sapin V., Dolle P. Spatial distributions of retinoic acid receptor gene transcripts in the prenatal mouse inner ear // *J. Comp. Neurol.* — 1998. — Vol. 393. — P. 298–308.
61. Ross M.D., Peacor D., Johnsson L.G., Allard L.F. Observations on normal and degenerating human otoconia // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* — 1976. — Vol. 85. — P. 310–326.

62. Salminen M., Meyer B.I., Bober E., Gruss P. Netrin 1 is required for semicircular canal formation in the mouse inner ear // *Development*. — 2000. — Vol. 127. — P. 13–22.
63. Scott D.A., Wang R., Kreman T.M. et al. The Pendred syndrome gene encodes a chloride-iodide transport protein // *Nat. Genet.* — 1999. — Vol. 21 (4). — P. 440–443.
64. Scott D.A., Karniski L.P. Human pendrin expressed in *Xenopus laevis* oocytes mediates chloride/formate exchange // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* — 2000. — Vol. 278. — P. 207–211.
65. Sekerkova G., Richter C.-P., Bartles J.R. et al. Roles of the Espin Actin-Bundling Proteins in the Morphogenesis and Stabilization of Hair Cell Stereocilia Revealed in CBA/CaJ Congenic Jerker Mice // *PLoS Genet.* — 2011. — Vol. 7 (3). — e1002032.
66. Sheffield V.C., Kraiem Z., Beck J.C. et al. Pendred syndrome maps to chromosome 7q21-34 and is caused by an intrinsic defect in thyroid iodine organification // *Nat. Genet.* — 1996. — Vol. 12. — P. 424–426.
67. Soleimani M., Greeley T., Petrovic S. et al. Pendrin: an apical Cl⁻/OH⁻/HCO₃⁻ exchanger in the kidney cortex // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* — 2001. — Vol. 280. — F356–F364.
68. Steel K.P. Varitint-waddler: a double whammy for hearing // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2002. — Vol. 99. — P. 14613–14615.
69. Takumida M., Zhang D.M., Yajin K., Harada Y. Formation and fate of giant otoconia of the guinea pig following streptomycin intoxication // *Acta Otolaryngol.* — 1997. — Vol. 117. — P. 538–544.
70. Thalmann R., Ignatova E., Kachar B. et al. Development and maintenance of otoconia: Biochemical considerations // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2001. — Vol. 942. — P. 162–178.
71. ten Berge D., Brouwer A., Korving J. et al. Prx1 and Prx2 in skeletogenesis: Roles in the craniofacial region, inner ear and limbs // *Development* — 1998. — Vol. 125. — P. 3831–3842.
72. Todt I., Hennies H.C., Basta D., Ernst A. Vestibular dysfunction of patients with mutations of Connexin 26 // *NeuroReport*. — 2005. — Vol. 16 (11). — P. 1179–1181.
73. Tsai H., Hardisty R.E., Rhodes C. The mouse slalom mutant demonstrates a role for *Jagged1* in neuroepithelial patterning in the organ of Corti // *Hum. Mol. Genet.* — 2001. — Vol. 10. — P. 507–512.
74. Van Camp G., Smith R. Hereditary Hearing Loss Homepage. On World Wide Web URL: <http://dnalab-www.uia.ac.be/dnalab/hhh/>.
75. Wang W., Van De Water T., Lufkin T. Inner ear and maternal reproductive defects in mice lacking the *Hmx3* homeobox gene // *Development*. — 1998. — Vol. 125. — P. 621–634.
76. Wang W., Chan E.K., Baron S., Van De Water T. *Hmx2* homeobox gene control of murine vestibular morphogenesis // *Development*. — 2001. — Vol. 128. — P. 5017–5029.
77. Wang Y., Kowalski P.E., Thalmann I. et al. Otoconin-90, the mammalian otoconial matrix protein, contains two domains of homology to secretory phospholipase A2 // *Proc. Natl. Acad. Sci.* — 1998. — Vol. 95. — P. 15345–15350.
78. Wassarman K.M., Lewandoski M., Campbell K. et al. Specification of the anterior hindbrain and establishment of a normal mid/hindbrain organizer is dependent on *Gbx2* gene function // *Development*. — 1997. — Vol. 124. — P. 2923–2934.
79. Whitfield T.T., Riley B.B., Chiang M.Y., Phillips B. Development of the zebrafish inner ear // *Dev. Dyn.* — 2002. — Vol. 223. — P. 427–458.
80. Xiang M., Gan L., Li D. et al. Essential role of POU-domain factor *Brn-3c* in auditory and vestibular hair cell development // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1997. — Vol. 94. — P. 9445–9450.
81. Zhao X., Yang H., Yamoah E. N., Lundberg Y. W. Gene targeting reveals the role of *Oc90* as the essential organizer of the otoconial organic matrix // *Dev. Biol.* — 2007. — Vol. 304. — P. 508–524.
82. Zou D., Erickson C., Kim E.-H. et al. *Eyel1* gene dosage critically affects the development of sensory epithelia in the mammalian inner ear // *Hum. Mol. Genet.* — 2008. — Vol. 17 (210). — P. 3340–3356.

Genetic disorders of vestibular system

Mglinets V.A.

Research Centre for Medical Genetics,
115478, Moscow, ul. Moskvorechye, 1, Russia, e-mail: mglinetz@med-gen.ru

Some genetic disorders of vestibular apparatus in animal models are considered in this review. These disorders mainly affect the formation or the entire vestibular system, or the semicircular canals, as well as spherical sac, elliptical sac or endolymphatic sac. Disorders may also involve neural or sensory components of the vestibular apparatus. Disorders of formation and functioning of otoconia and vestibular endolymph are also considered. Some vestibular disorders in humans are discussed.

Key words: vestibular system, genetic disorders