Жукова Анна Александровна
ассистент кафедры биологии медицинской Медицинской академии имени С.И. Георгиевского КФУ, г. Симферополь
anna_crimea09@mail.ru
Смирнова Светлана Николаевна
доцент кафедры биологии медицинской Медицинской академии имени С.И. Георгиевского КФУ, г. Симферополь
biologkrim@mail.ru
Лященко Ольга Игоревна
доцент кафедры биологии медицинской Медицинской академии имени С.И. Георгиевского КФУ, г. Симферополь
olgacrimea2014@mail.ru
Вохидова Нигина Анваровна
Студентка факультета «Лечебное дело» Медицинской академии имени С.И. Георгиевского КФУ, г. Симферополь
VAXIDOVANIGINA@gmail.com
Ангельчева Людмила Афанасьевна
Студентка факультета «Лечебное дело» Медицинской академии имени С.И. Георгиевского КФУ, г. Симферополь
angelcheva.llucy@mail.ru

Болезни геномного импринтинга

Аннотация. Данная статья посвящена заболеваниям геномного импринтинга. В статье рассмотрены вопросы, что такое геномный импринтинг, виды импринтинга, о механизмах функционирования и проявления геномного импринтинга. Проведена связь между феноменом геномного импринтинга и наследственными патологиями человека. Также проведена связь между импринтингом и гаметогенезом, рассмотрено влияние импринтированных генов на внутриутробное развитие плода и провизорных органов. Рассмотрены этиология и проявления некоторых заболеваний геномного импринтинга.

Ключевые слова: импринтинг, метилирование ДНК, пузырный занос, гиногения, андрогения.

Импринтинг (от англ. imprinting - запечатление) - запоминание признаков, поведения, ряда генов. Импринтинг рассматривается в психологии как признак поведенческой реакции, в иммунологии как феномен антигенного импринтинга и непосредственно как сам геномный импринтинг.

Геномный импринтинг – эпигенетический механизм, при котором экспрессия определенных генов определяется в зависимости от кого из родителей передался данный ген. Наследование признаков происходит пренебрегая законами Менделя. Импринтинг характерен для плацентарных млекопитающих, насекомых и цветковых растений, в то время как у рептилий и птиц он не наблюдается [1,2]. У плацентарных животных родительские гены оказывают действие в разной степени, но все они имеют одинаковую структуру развития (образованы посредством мейотического деления). Молекулярные механизмы импринтинга до конца неизучены. Так как импринтинг это эпигенетический механизм, то структура наследственной молекулы не меняется (последовательность ДНК сохраняется). Существует два типа эпигенетической регуляции в зависимости от действия на ДНК и хроматин: активизирующий хроматин (усиливает генную экспрессию) и дезактивирующий (подавляет экспрессию). Механизмы: метилирование нуклеотида с цитозином (ЦпГ - метилирование) и метилирование аденина (ЦпА - метилирование). Как известно ДНК состоит из четерех азотистых оснований: аденин, гуанин, тимин, цитозин, но также имеется пятое азотистое основание 5-

метилцитозин (m5C). Известно что около 1% всей геномной ДНК метилируется в CpG нуклеотидах. Для геномного импринтинга характерна кластерная локализация (на данный момент описано 8 кластеров). В каждом кластере имеется центр импринтинга «IC – INPRINTING CENTER» представляющий определенную последовательность ДНК функцией, которого является регуляция работы генов данного кластера. Отсутствие метилированного цитозина приводит к активации центра импринтинга, что дает возможность репликации ряда генов, впоследствии приводящих к различным заболеваниям. Импринтинг у человека проявляется в виде полного пузырного заноса. Если к зиготе перешли только мужские хромосомы, то развивается избыточный трофобласт, а эмбрион отсутствует или погибает. При наследовании только материнских хромосом, происходит недостаточное развитие ворсин хориона, приводящее к гибели зародыша погибает или развитию тератомы [3,4,5].

Механизм появления

Геномный импринтинг был обнаружен в результате исследований на мышах, целью которого являлось изучение партеногенеза у отдельных особей. Для этого в яйцеклетку мышей были подсажены или только женские хромосомы, или только мужские хромосомы. В ходе исследований было обнаружено, что внутриутробное развитие плода только с женским набором хромосом сопровождалось недоразвитием плаценты, снижением массы эмбриональных тканей. При развитии эмбриона только с мужским набором хромосом наблюдался избыточный рост трофобласта и сильно увеличенная плацента. Это еще раз подтвердило гипотезу «о родительском конфликте». Суть ее заключается в том, что материнские гены выступают в роли супрессора поступления питательных веществ в плаценту, и отцовские, выступают как экспрессоры плацентарного обмена, а также отвечает за нормальный рост плода.

Современными исследованиями выявлено, неблагоприятные факторы окружающей среды (курение, алкоголь, наркотики и т.д.), особенности питания матери в период беременности, возраст родителей и вспомогательные репродуктивные технологии могут влиять на геномный импринтинг детей. Так было показано, что этиловый спирт и его метаболиты непосредственно влияют на эпигенетические механизмы, вызывая нарушение метилирования ДНК [6,7]. Также было выявлено, что механизмы метилирования импринтированных генов чувствительны к влиянию голода в ближайший период, предшествующий зачатию ребенка [4,8,9]. Воздействие неблагоприятных факторов вызывает накопление в ДНК метилированных нуклеотидов и хромосомных мутаций, и так как эпигенетические механизмы передаются эмбриону в первообразном состоянии не подвергаясь рекомбинации, то в последующем это приводит к различным повреждениям генома. В процессе гаметогенеза метилированные ДНК сохраняются во всех соматических клетках. В гонадах происходит стирание первичных паттернов, унаследованных от родителей, и начинается закладка новых импринтов вскоре после рождения у женщин на стадии формирования ооцитов первого порядка, а у мужчин сперматоцитов первого порядка. Таким образом, организм на геномном уровне защищает себя от пагубного накопления «генетического груза». Мутации генов, отвечающих за функции плаценты приводят к ее энергетическому дисбалансу, изменению площади соприкосновения плаценты, плотности плацентарных кровеносных сосудов, транспортных механизмов расходования глюкозы, а также в постнатальном периоде это может привести к изменению ухода за детенышами, секреции молока на уровне обмена веществ. Соматические клетки постепенно избавляются от продуктов импринтинга, удаляются старые последовательности гистонов и сами молекулы.

Но в каждом механизме происходит сбой и в эволюции человека в результате появляются болезни [1].

На данный момент о импринтированных генах известно, что:

1. Большое количество импринтированных генов не являются ЗРК-кодирующими. Для многих из них механизм функционирования неизвестен.

2. Огромное количество онкогенов и генов подавляющих развитие опухолей являются импринтированным. Передача генов является возможной от обоих родителей.
3. Импринтированные генов влияют на метаболизм, работу щитовидной железы, выработку инсулина, а также непосредственно влияют на скорость роста плода и плаценты.

Аномалией геномного импринтинга является пузырный занос – дегенерация ворсин хориона. Различают в свою очередь полный и частичный пузырный занос. Для полного пузырного заноса характерно андрогенетическое происхождение, то есть возникает при оплодотворении безъядерной яйцеклетки двумя спермиями. При этом эмбрион и амнион не формируются, но характерно возрастание ворсин хориона, гиперплазия трофобласта. При дальнейшем разрастании ворсин хориона возможно образование опухолей – хорионэпителиом. Неполный пузырный занос образуется в результате оплодотворения яйцеклетки двумя сперматозоидами. Различия этих двух стадий состоит в том, что при частичном пузырном заносе отсутствует риск развития харионэпителиомы. А в случае двойного набора женских хромосом наблюдается хаотичный рост эмбриональных тканей – гиногения. Таким образом мы видим что мужские гены осуществляют вклад в трофобласт «питание», а материнские в зародышевые структуры.

Для хромосомного уровня геномного импринтинга характерны однородительские дисомии (ОРД), изменение структуры участков хромосом несущих импринтированные локусы. Более ярко геномный импринтинг выражен в ОРД и был предложен в 1980 году Энгелем. Различают гетеродисомию и изодисомию. При гетеродисомии в диплоидном наборе две гомологичные хромосомы одного родителя, с различными последовательностями ДНК, а при изодисомии наблюдается идентичные последовательности ДНК. Различают основные 3 механизма формирования ОРД:

1. Упрощение (редукция) одной из 3-х гомологичных хромосом в трисомной зиготе.
2. Дупликация одной хромосомы, полученной от родителя.
3. Слияние односомной гаметы с дисомной.

   Геномный импринтинг является причиной следующих наследственных заболеваний человека:

СИНДРОМ СИЛЬВЕРА-РАССЕЛА. Причиной развития данного заболевания является однородительская дисомия седьмой хромосомы. Заболевание начинает развиваться внутриутробно, на 6-7 неделях беременности. При этом заболевании наблюдается задержка роста, отставание в массе, недоразвитость наружных половых органов, ассиметрия головы, маленькое треугольное лицо с большим лбом и увеличение мозгового черепа. Частота заболевания составляет 1 на 20 000 новорожденных.

СИНДРОМ БЕКВИТА-ВИДЕМАНА. Причиной развития данного заболевания является дисомия 11-ой отцовской хромосомы. Для этого заболевания характерны следующие признаки: большой рост, макроглоссия, омфалоцеле и гигантизм. После восьми лет рост замедляется. Также, для этого заболевания характерен рост отдельных частей тела, что приводит к ассиметрии

тела, которая распростроняется и на внутренние органы – спланхномегалия, умеренная микроцефалия или гидроцефалия. Велика вероятность образования опухолей. Частота заболевания составляет 1 на 15 000.

СИНДРОМ ПРАДЕРА-ВИЛЛИ. Причиной развития данного заболевания является микроделеция 15-ой материнской хромосомы, а именно 7 генов в 15-ой хромосоме на участке 15Q12 отсутствуют. Для этого заболевания характерны: избыточный вес, отставание в росте, гипогонадизм, умственная отсталость, нарушение координации, затрудненная речь, уровень интеллекта ниже среднего, внутриутробно наблюдается слабое шевеление плода. К году формируется гиперфагия, продолжительность жизни 25-30 лет. Частота заболевания составляет 1 на 20 000.

СИНДРОМ ЭНГЕЛЬМАНА, СИНДРОМ «СЧАСТЛИВОЙ КУКЛЫ», СИНДРОМ СЧАСТЛИВОЙ МАРИОНЕТКИ, СИНРОМ ПЕТРУШКИ. Причиной развития данного заболевания является микроделеция 15-ой отцовской хромосомы. Проявляется в постнатальном периоде в течении 6-12 месяцев жизни. Заболевание сопровождается дефектом психического развития, увеличение нижней челюсти, высунутым языком, частым приступом смеха, редко растущие зубы, хлопанье в ладоши и специфическое выражение лица.частота заболевания составляет 1 на 20 000 [1,2].

Список литературы.

1. Назаренко С. А. Однородительские дисомии и болезни геномного импринтинга / Назаренко С. А., Саженова Е. А. — Томск: Печатная мануфактура, 2004.
2. Another case of imprinting defect in a girl with Angelman syndrome who was conceived by intracytoplasmic semen injection / Orstavik K. H., Eiklid K., van der Hagen C. B. [et al.] // Am. J. Hum. Genet. — 2003. — Vol. 72, N 1. — P. 218-219.
3. Пендина А.А. Болезни геномного импринтинга / А.А. Пендина, О.А. Ефимова, Т.В. Кузнецова, В.С. Баранов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. - №1. – С. 73-80.
4. Абатуров А.Е. Влияние экзогенных факторов на геномный импринтинг / А.Е. Абатуров, М.С. Мороз // Здоровье ребенка. – 2016. - № 5 (73). – С. 170-176.
5. Azzi S. Degree of methylation of ZAC1 (PLAGL1) is associated with prenatal and post-natal growth in healthy infants of the EDEN mother child cohort / S. Azzi, T.C. Sas, Y. Koudou et al. // Epigenetics. — 2014. — 9(3). — 338-45. doi: 10.4161/epi.27387
6. Bailey L.B. Biomarkers of Nutrition for Development-Folate Review / Bailey L.B., Stover P.J., McNulty H. et al. // J. Nutr. — 2015 Jul. — 145(7). — 1636S-1680S. doi: 10.3945/jn.114.206599.
7. Gueant J.L. Folate and fetal programming: a play in epigeno-mics?/ J.L. Gueant, F. Namour, R.M. Gueant-Rodriguez, J.L. Da-val // Trends Endocrinol Metab. — 2013 Jun. — 24(6). — 279-89. doi: 10.1016/j.tem.2013.01.010.
8. . Haggarty P. Folate in pregnancy and imprinted gene and repeat element methylation in the offspring / P. Haggarty, G. Hoad, D.M. Campbell et al. //Am. J. Clin. Nutr. — 2013 Jan. — 97(1). — 94-9. doi: 10.3945/ajcn.112.042572.

9. Loke Y.J. Association of maternal and nutrient supply line factors with DNA methylation at the imprinted IGF2/H19 locus in multiple tissuesofnewborn twins/Y.J. Loke, J.C. Galati, R. Morley etal.//Epi-genetics. — 2013 Oct. — 8(10). — 1069-79. doi: 10.4161/epi.25908.

10. Masuyama H., Hiramatsu Y. Effects of a high-fat diet exposure in utero on the metabolic syndrome-like phenomenon in mouse offspring through epigenetic changes in adipocytokine gene expression // Endocrinology. — 2012 Jun. — 153(6). — 2823-30. doi: 10.1210/en.2011-2161.

11. 34. McCullough L.E. Maternal B vitamins: effects on offspring weight and DNA methylation at genomically imprinted domains / L.E. McCullough, E.E. Miller, M.A. Mendez et al. // Clin Epi-genetics. — 2016 Jan 22. — 8. — 8. doi: 10.1186/s13148-016-0174-9.