

Геномный импринтинг

ОДНОРОДИТЕЛЬСКАЯ ДИСОМИЯ

ОДНОРОДИТЕЛЬСКАЯ ДИСОМИЯ

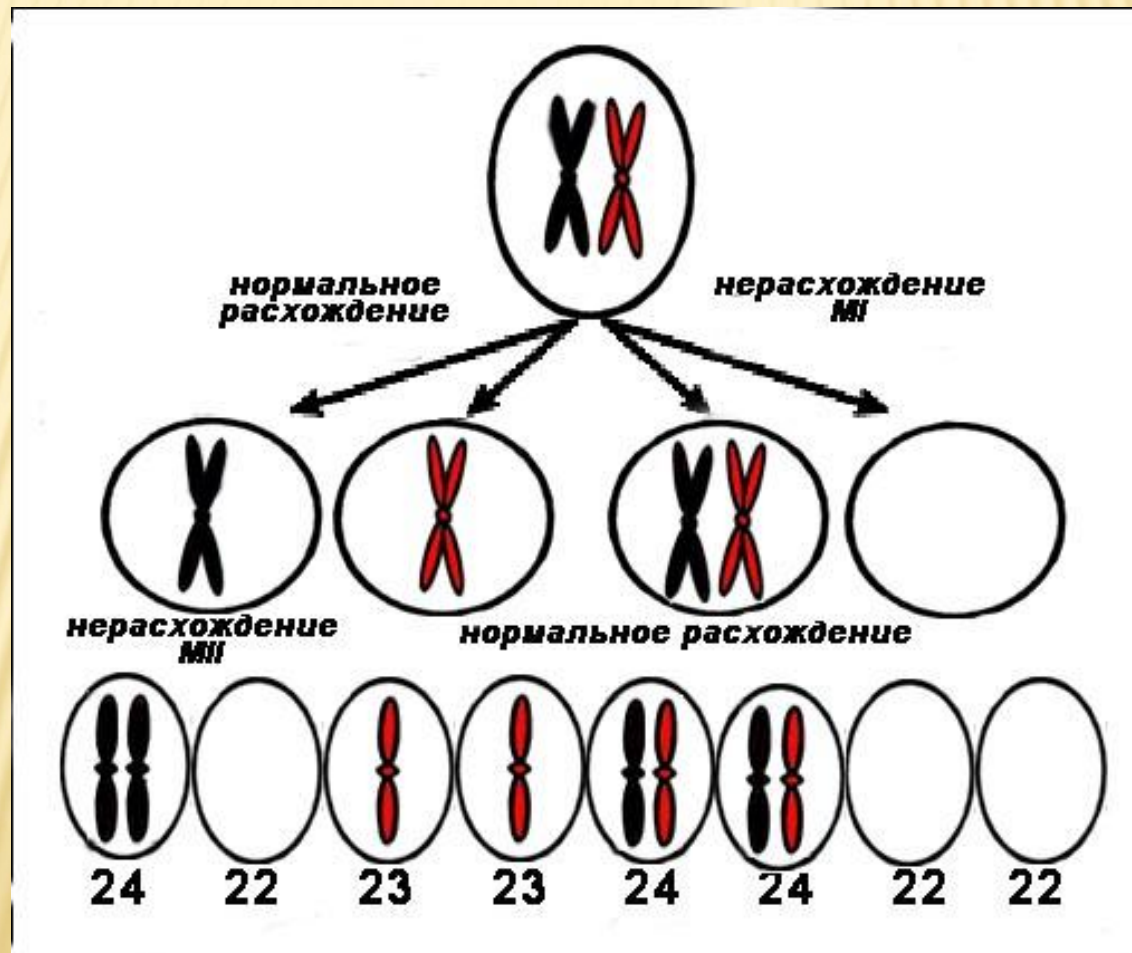
- ❑ Определение
- ❑ Механизмы образования
- ❑ Причины фенотипического проявления
- ❑ Геномный импринтинг
- ❑ Клинические примеры

ОДНОРОДИТЕЛЬСКАЯ ДИСОМИЯ

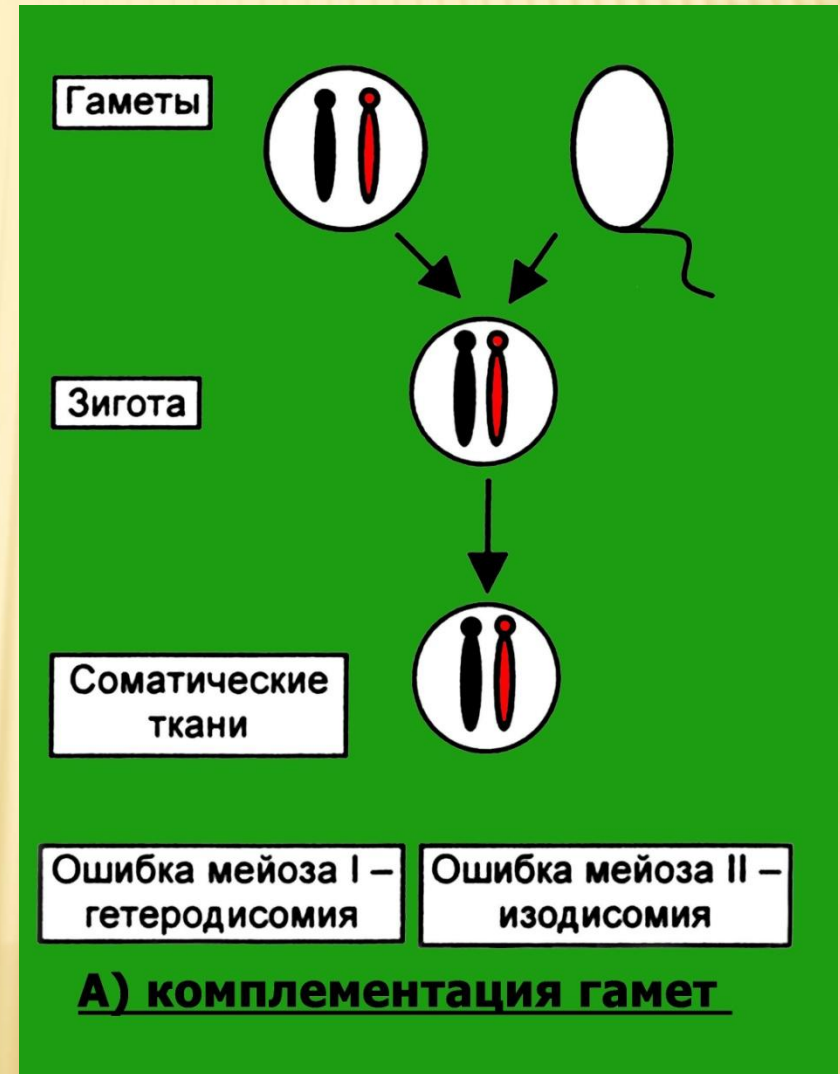
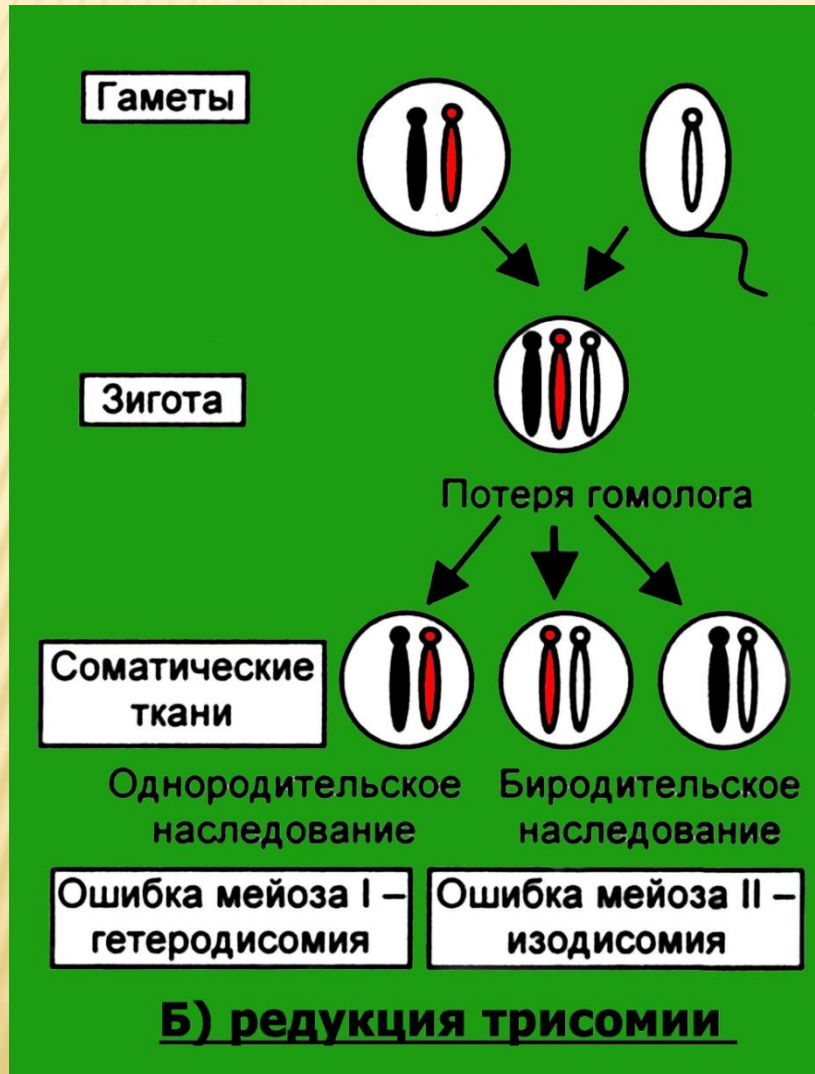
- ❑ наличие в кариотипе двух гомологичных хромосом одного родительского происхождения (материнского или отцовского)
- ❑ upd (**u**niparental **d**isomy),
mat (maternal), pat (paternal)
- ❑ 47 вариантов ОРД: 44 для 22 аутосом (материнская и отцовская), 3 для половых хромосом - upd(X)mat, upd(X)pat, upd(XY)
- ❑ гетеродисомия, изодисомия

МЕХАНИЗМЫ ОБРАЗОВАНИЯ ОРД

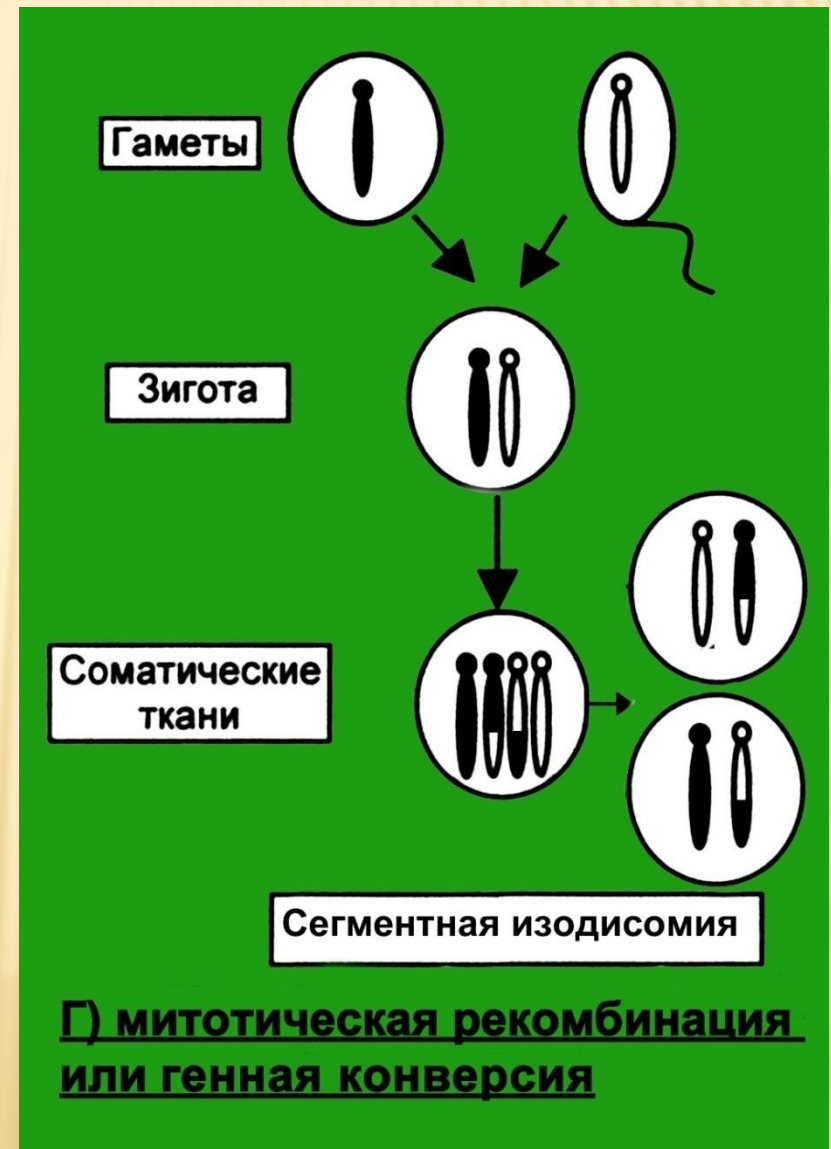
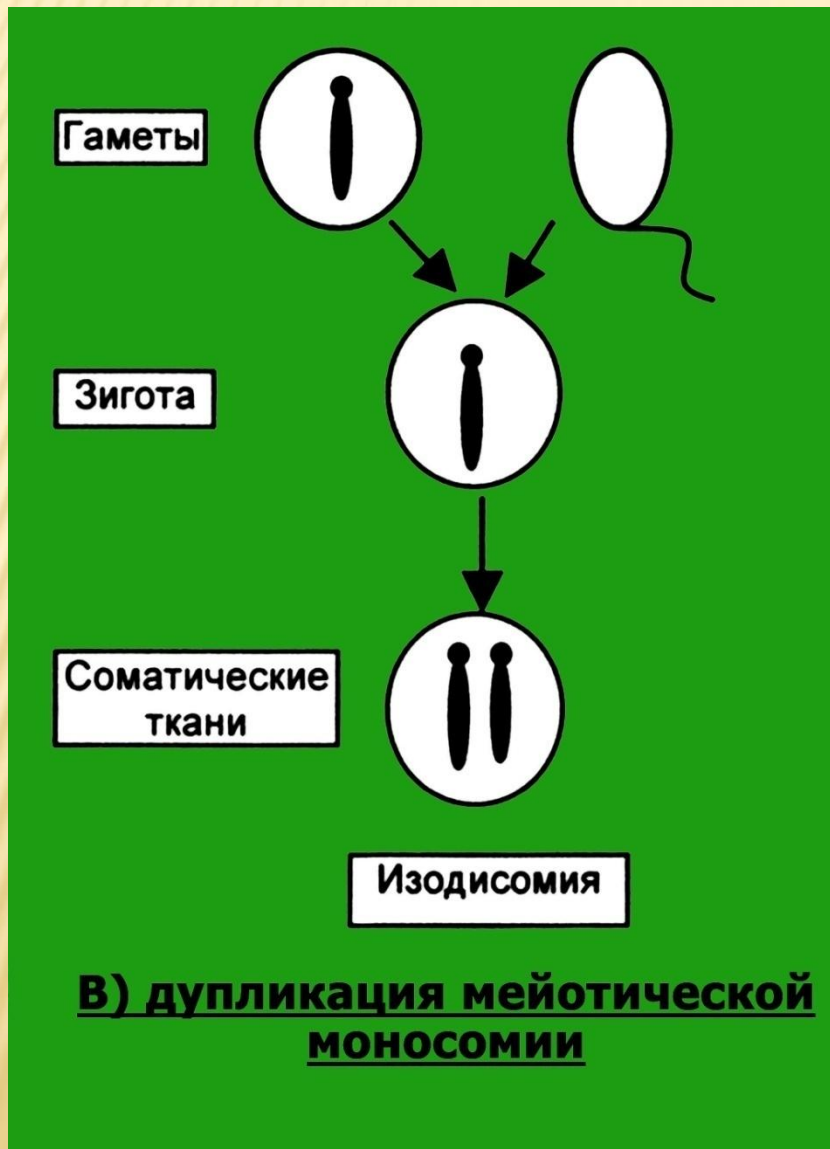
Нерасхождение хромосом в мейозе



МЕХАНИЗМЫ ОБРАЗОВАНИЯ ОРД



МЕХАНИЗМЫ ОБРАЗОВАНИЯ ОРД



РИСК ОБРАЗОВАНИЯ ОРД

- *возраст матери (upd mat встречается в три раза чаще, чем upd pat)*
- *носители структурно аномальных хромосом, включая семейные сбалансированные реципрокные и робертсоновские транслокации, изохромосомы, инверсии, маркерные хромосомы*
- *носители мозаичных трисомий*
- *плоды с пренатально подтвержденным диагнозом ограниченного плацентарного мозаицизма*
- *больные с моногенным рецессивным заболеванием или гетерозиготным носительством мутантного гена у одного из родителей*

ПРИЧИНЫ ФЕНОТИПИЧЕСКОГО ПРОЯВЛЕНИЯ ОРД

❖ Переход в гомозиготное состояние рецессивных мутантных аллелей (изодисомия)

J.Spence et al. Uniparental disomy as a mechanism for human genetic disease//Am.J.Hum.Genet. V.42. P.217-226.- первое описание ОРД по хромосоме 7mat у девочки с муковисцидозом.

В настоящее время описано около 30 ОРД у больных с рецессивными моногенными болезнями

❖ Геномный импринтинг (гетеродисомия, изодисомия)

- Эпигенетический механизм регуляции экспрессии гомологичных генов в процессе развития организма в зависимости от родительского происхождения гена, хромосомы или генома
- Эпигенотип – совокупность модификаций генов, которые обеспечивают моноаллельную экспрессию импринтированных генов на хромосомах отцовского и материнского происхождения
- Импринтированный ген экспрессируется только с одного аллеля.

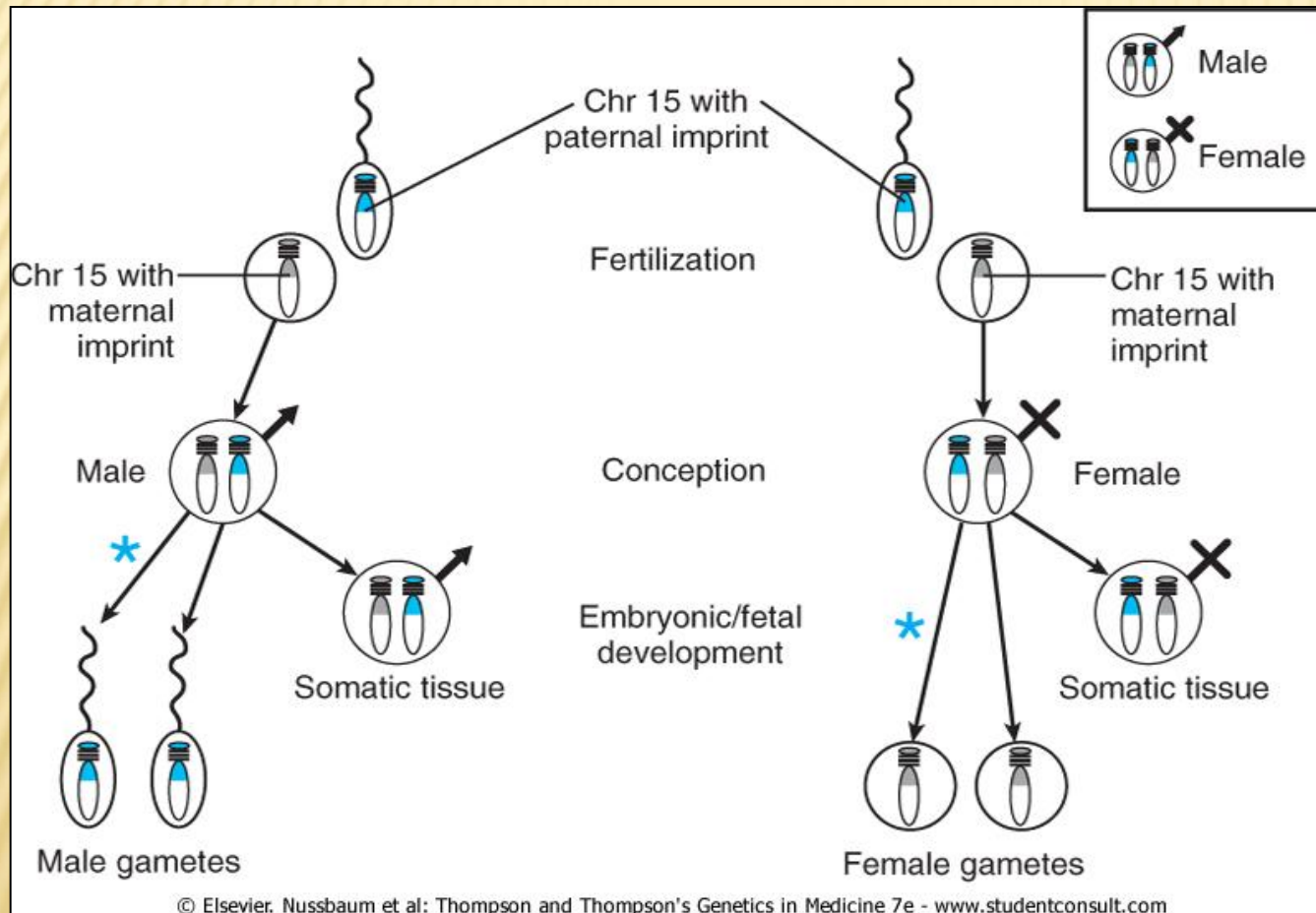
Уровни эпигенетической регуляции

1. ДНК (геном)	<u>метилирование</u> , повторяющиеся последовательности, мутации отдаленных регуляторных элементов
2. РНК (транскриптом)	регуляторные мотивы пре-мРНК, антисмысловые РНК, нетранслирующиеся РНК, микро РНК, дхцечпочечные РНК
3. Белки (протеом)	<u>метилирование/деметилирование</u> лизина 4 и 9 гистона H3, <u>ацетилирование/деацетилирование</u> гистонов

МЕХАНИЗМЫ ИНАКТИВАЦИИ ГЕНА В РЕЗУЛЬТАТЕ МЕТИЛИРОВАНИЯ

- **Метилирование цитозина нарушает ДНК-белковые взаимодействия , препятствует связыванию транскрипционных факторов**
- **Метилированные районы ДНК специфически связывают транскрипционные репрессоры**
- **Метилирование ДНК влияет на структуру хроматина**

ГЕНОМНЫЙ ИМПРИНТИНГ



Хромосомы половых клеток индивида приобретают «отпечаток» его пола. Потомство получает один набор хромосом с отцовской, а другой с материнской маркировкой. При прохождении гаметогенеза хромосомы репрограммируются в соответствии с полом особи

ФЕНОТИПИЧЕСКОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ГЕНОМНОГО ИМПРИНТИНГА НА УРОВНЕ ГЕНОМА



Андрогенез:

46,XX pat -
истинный
пузырный занос

Гиногенез:

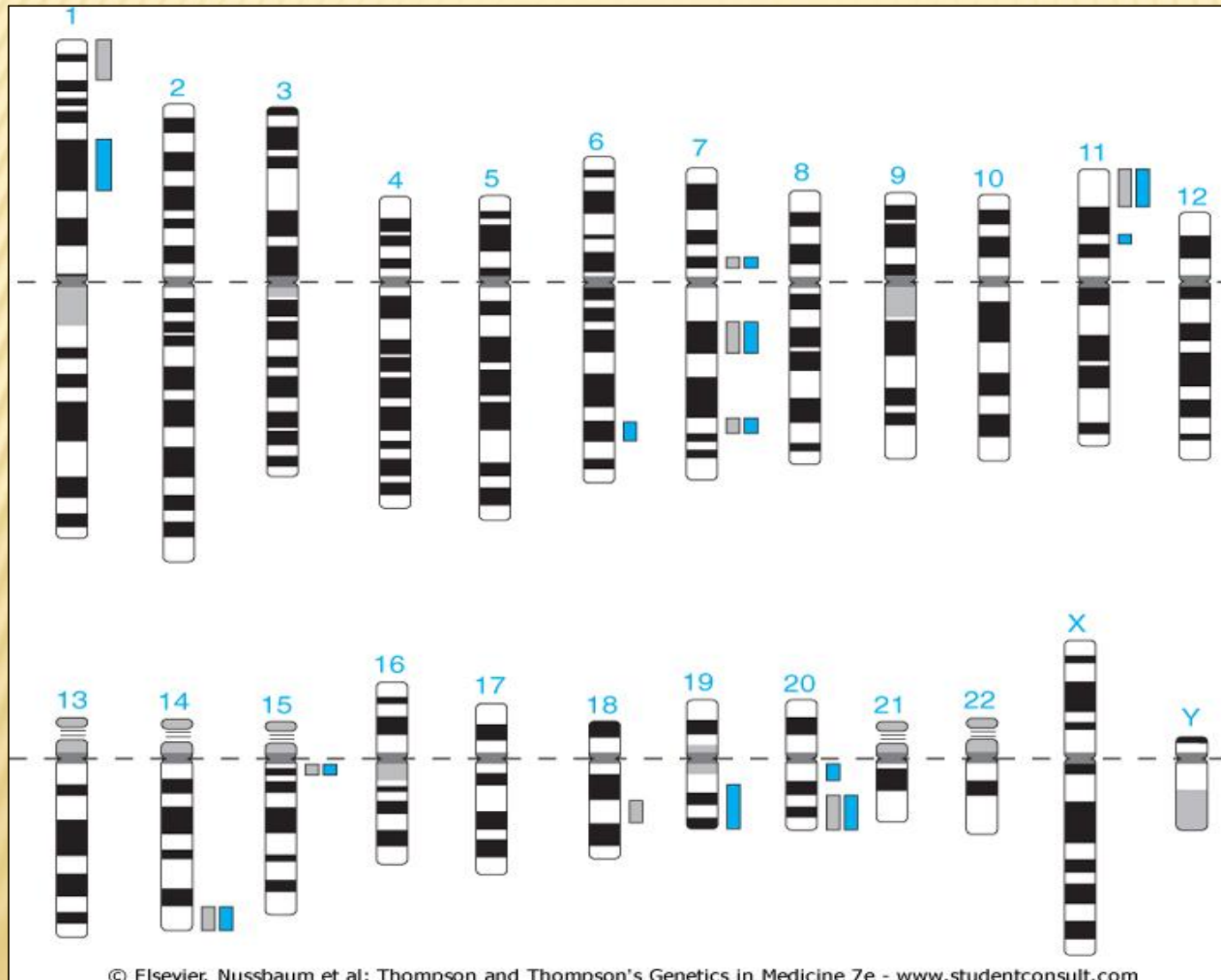
46,XX mat -
эмбриональная
опухоль
(*тератома*)

Триплоидия:

Андроид (2 $npat$ +1 $nmat$) – частичный пузырный занос, большая голова, маленькое тело, синдактилия, СЗРП;

Гиноид (2 $nmat$ +1 $npat$) – плацента недоразвита, эмбрион представлен недифференцированной клеточной массой.

ПРИЧИНЫ ФЕНОТИПИЧЕСКОГО ПРОЯВЛЕНИЯ ОРД



**Известно более
70
импринтированных
генов**

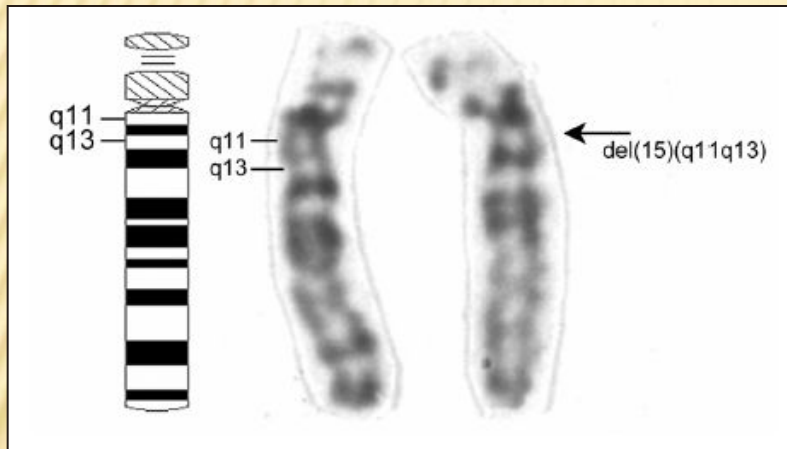
**Ожидается
от 100 до 200
импринтированных
генов**

ФЕНОТИПИЧЕСКОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ГЕНОМНОГО ИМПРИНТИНГА НА УРОВНЕ ХРОМОСОМ

ОРД	Проявление
upd(2)mat	Признаки дисэмбриогенеза, отставание в развитии
upd(6q23-24)pat	Неонатальный диабет
upd(7p)mat (ген GRB 10)	Синдром Сильвера-Рассела
upd(11p15.5)pat	Синдром Видеманна-Беквита
upd(14)mat	Задержка моторного и физического развития, лицевые дисморфии, сколиоз, преждевременное половое созревание, умственная отсталость
upd(14)pat	Сильная умственная отсталость, скелетно-мышечные аномалии
upd(16)mat	Малый вес при рождении и врожденные аномалии
upd(20)pat	Псевдогипопаратироз

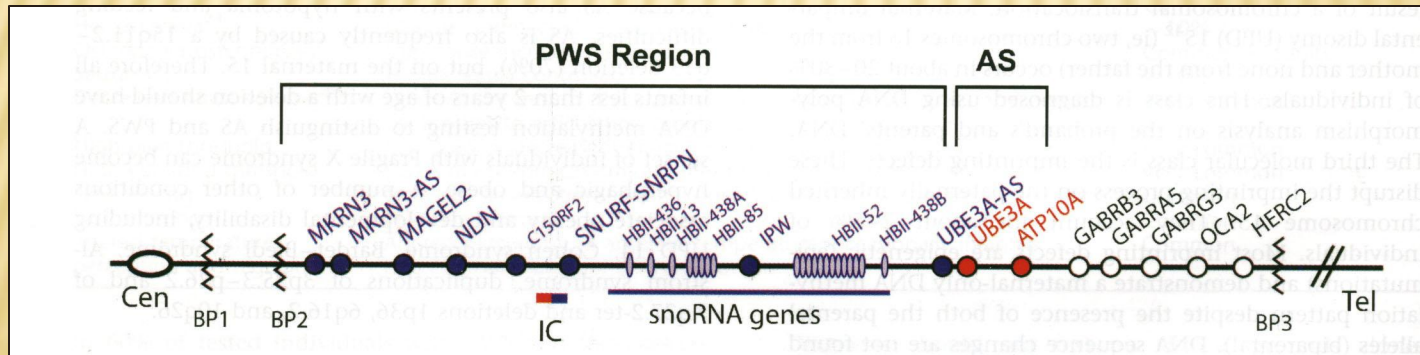
ФЕНОТИПИЧЕСКОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ГЕНОМНОГО ИМПРИНТИНГА НА УРОВНЕ ХРОМОСОМ

Хромосома 15



$\text{del}(15)(q11q13)\text{pat}$ – синдром Прадера-Вилли

$\text{del}(15)(q11q13)\text{mat}$ – синдром Ангельмана



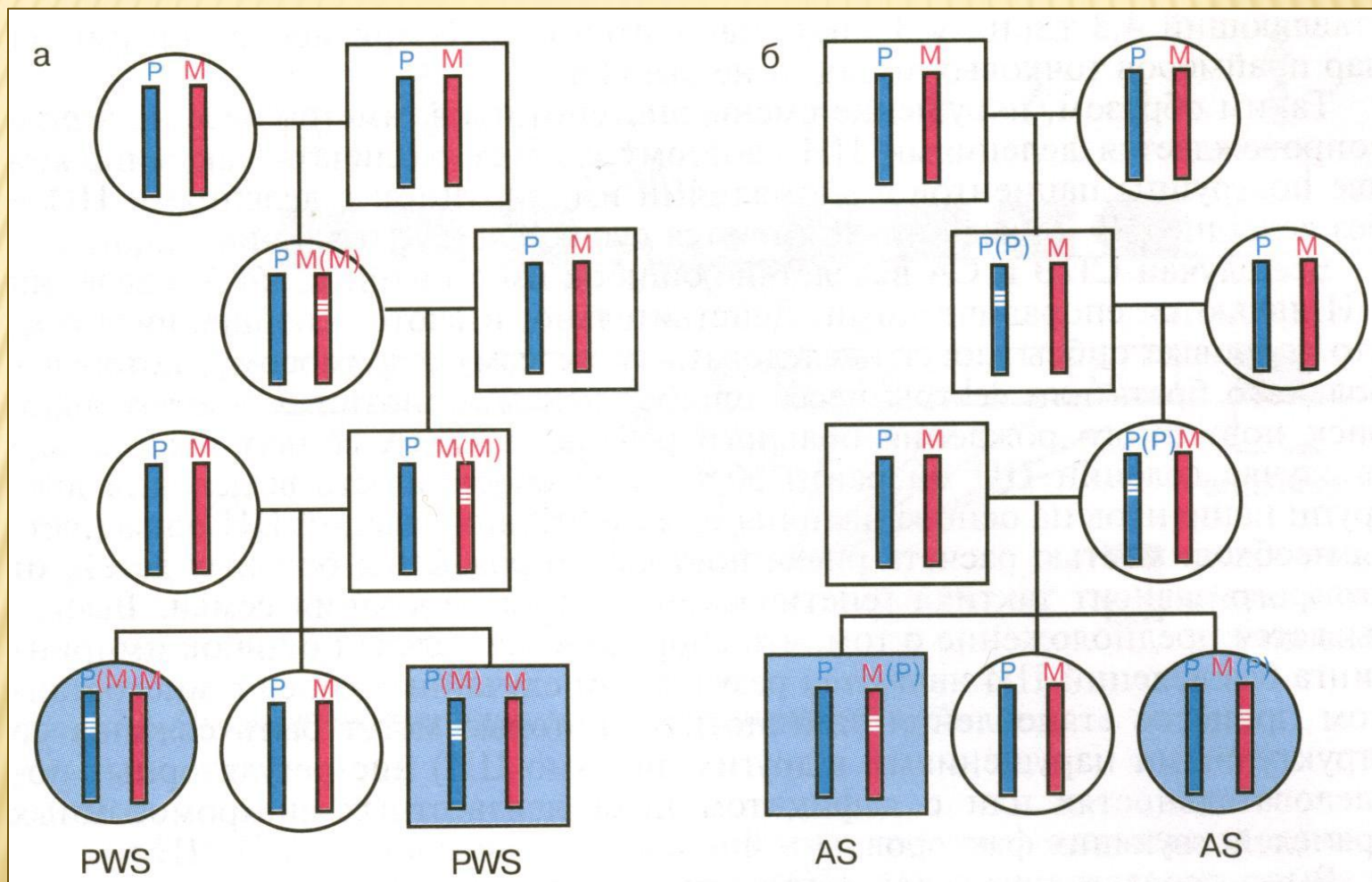
СИНДРОМ ПРАДЕРА-ВИЛЛИ

(PWS, OMIM 176270)

- описан в 1956г.
- частота встречаемости 1:10 000
- неонатальная гипотония
- ожирение
- умственная отсталость
- лицевые дисморфии
- гипогонадизм

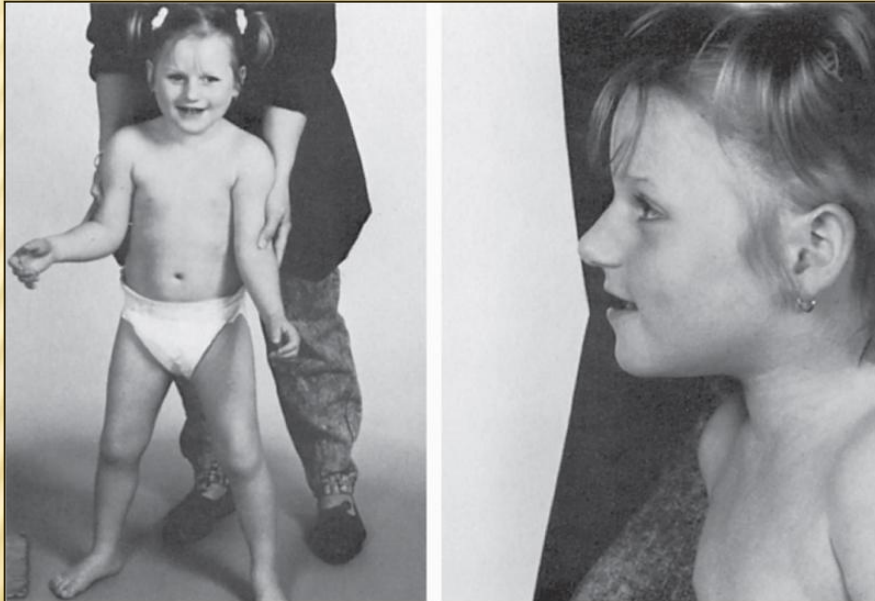


МУТАЦИИ ЦЕНТРА ИМПРИНТИНГА



СИНДРОМ АНГЕЛЬМАНА

(AS, OMIM 105830)



© Elsevier, Nussbaum et al: Thompson and Thompson's Genetics in Medicine 7e - www.studentconsult.com

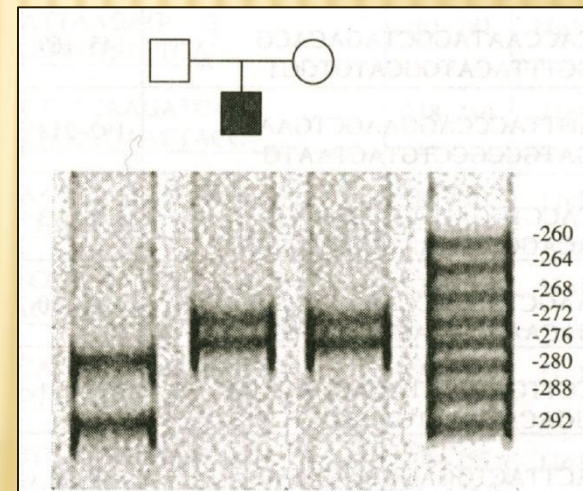
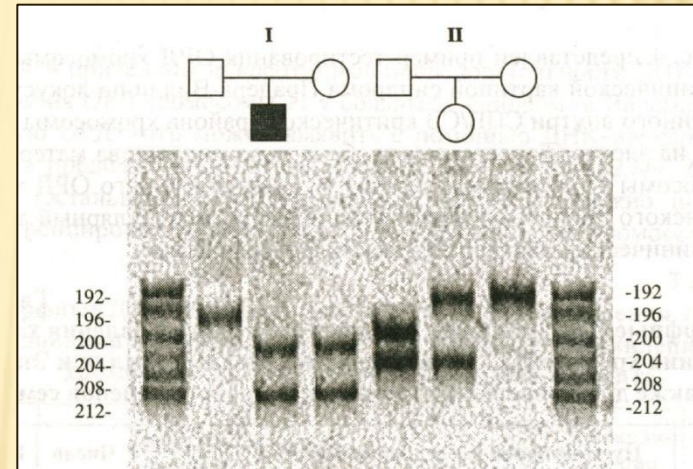
- описан в 1965г.
- частота встречаемости 1:20 000
- большая нижняя челюсть
- умственная отсталость
- отсутствие речи
- эпилепсия
- приступы неконтролируемого смеха
- «кукольные» стереотипные движения



ДИАГНОСТИКА МИКРОЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ И ОРД



Молекулярно-цитогенетическая диагностика (FISH)



Молекулярная диагностика