

ЭПИГЕНЕТИКА.

Доцент кафедры биологии

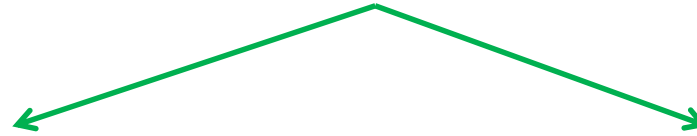
ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России

к.м.н. Кануникова Елена Александровна

В лекции используются материалы с курсов ПК
«Современные достижения медицинской генетики», 2013г.

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования
Министерства здравоохранения Российской Федерации», г.Москва.

Три класса исключений из менделевских закономерностей наследования



Гоносомное наследование:

- X-цепленное наследование
- голандрическое

Митохондриальное наследование

В основе данных отклонений лежат различия в генетическом вкладе родителей в генотип потомства

ГЕНОМНЫЙ ИМПРИНТИНГ

История вопроса

- Одной из ключевых проблем современной биологии является **проблема индивидуального развития.**

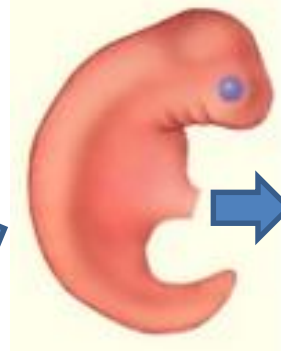
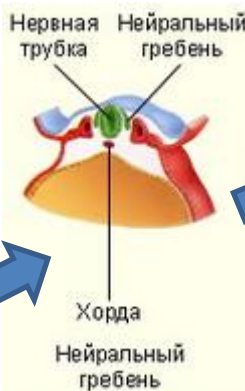
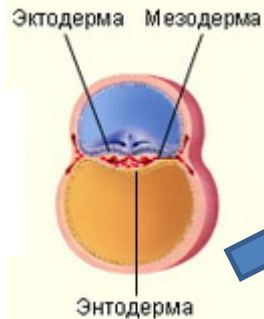
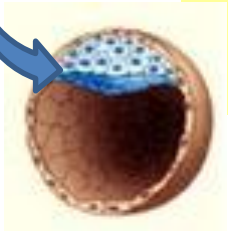
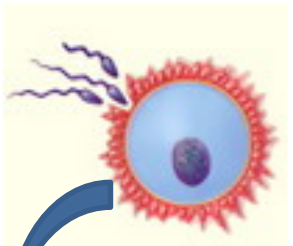
«Как из одной клетки-зиготы развивается организм, включающий огромное количество разнообразных, узко специализированных клеток?»

100 триллионов клеток

200 разных тканей

В геноме около 3 млрд пар нуклеотидов

30.000 – 40.000 генов



- В конце XIX в. В.Ру и А.Вейсман предложили гипотезу:
в разные клетки развивающегося организма попадает разная генетическая информация.

- Р. Гольдшмидт предложил теорию:
в основе дифференцировки клеток лежат разные скорости биохимических реакций, определяемые разными генами.

- Важнейшим этапом стала *концепция зародышевого развития К.Уоддингтона* на основе изменения экспрессии генов.

В 1942 г.

для описания изменений экспрессии генов
в ходе развития
он вводит термин "**эпигenetика**"
(«над генетический»)



эмбриологом
Конрад Холл
Уоддингтон
C. Waddington
(1905-1975)

Геном содержит информацию двух видов

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ информация

-
руководство по
созданию живого
организма

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ информация

-
как, где и когда
должна быть реализована
генетическая информация

ГЕН

Матричная РНК

Полипептид

Признак

В 2006 году американские учёные
Эндрю Файер и Крейг Мелло
получили **Нобелевскую премию**
в области физиологии и медицины
за **«открытие РНК-интерференции**
- эффекта гашения активности определённых генов»,
опубликованные в 1998 году.



Эндрю Файер
1959 г.р.

**Это были
Первые эпигенетики**



Крейг Мелло,
1960 г.р.

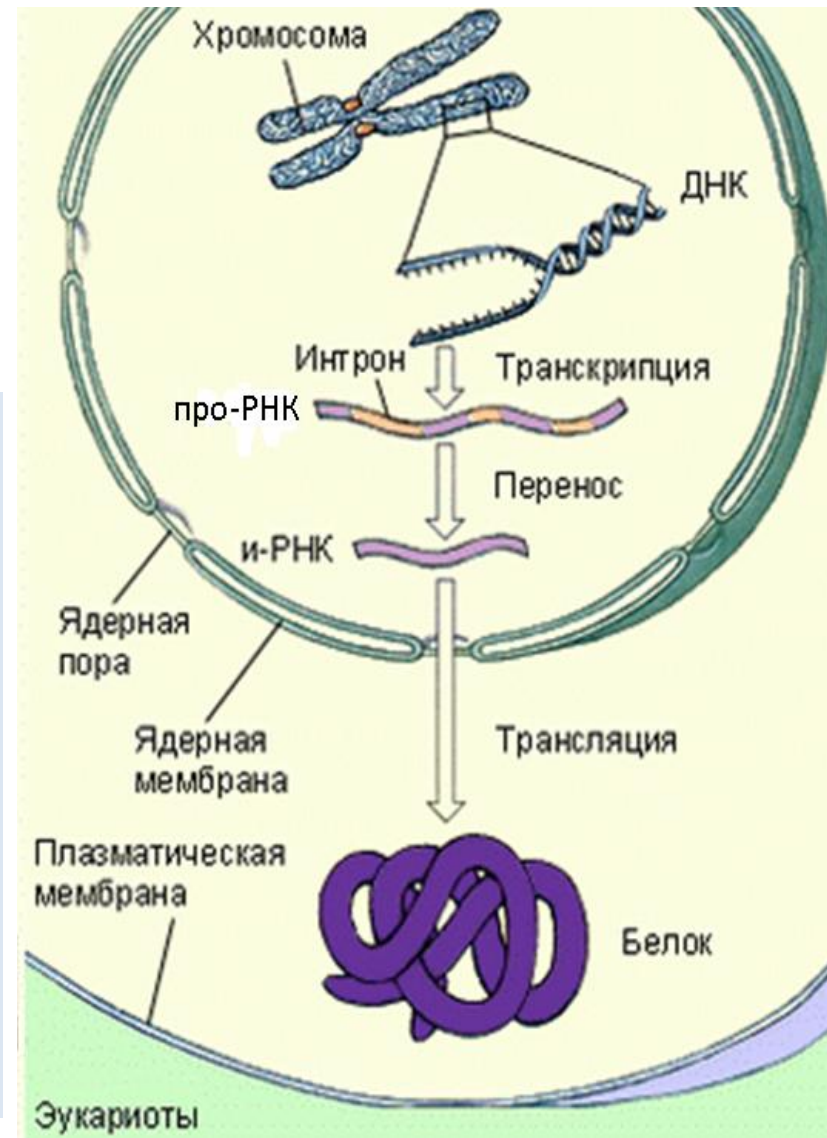
В узком смысле слово «эпигенетика» означает **модификацию генной экспрессии.**

Экспрессия генов

— это процесс реализации генетической информации в **белок** (биосинтез белка: транскрипция, трансляция).

Она **регулируется** на всех стадиях :

- Ремоделинг (модификация) хроматина: *гетеро- и эухроматин*
- Транскрипции
- Посттранскрипционных процессов
- Трансляции
- Посттрансляционных процессов



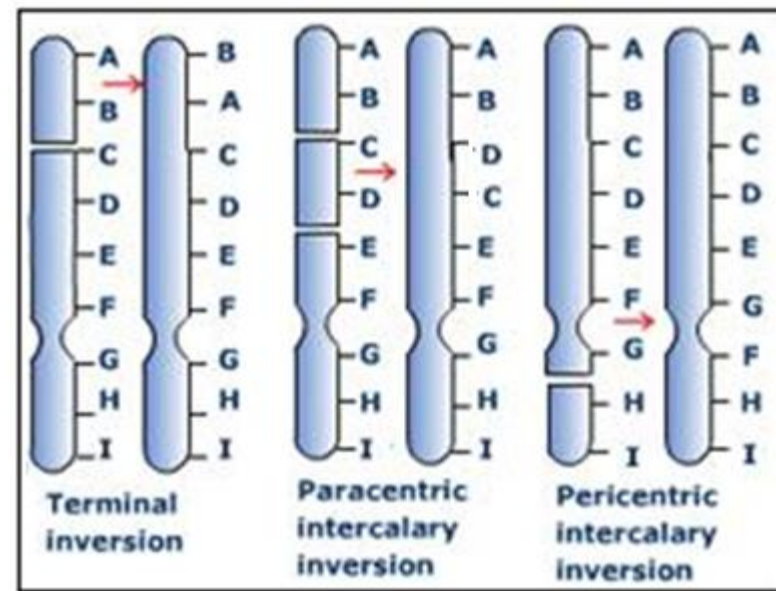
Эпигенетическая регуляция

- *наследственные и ненаследственные*
изменения в экспрессии гена

без структурных изменений
в его нуклеотидной последовательности.

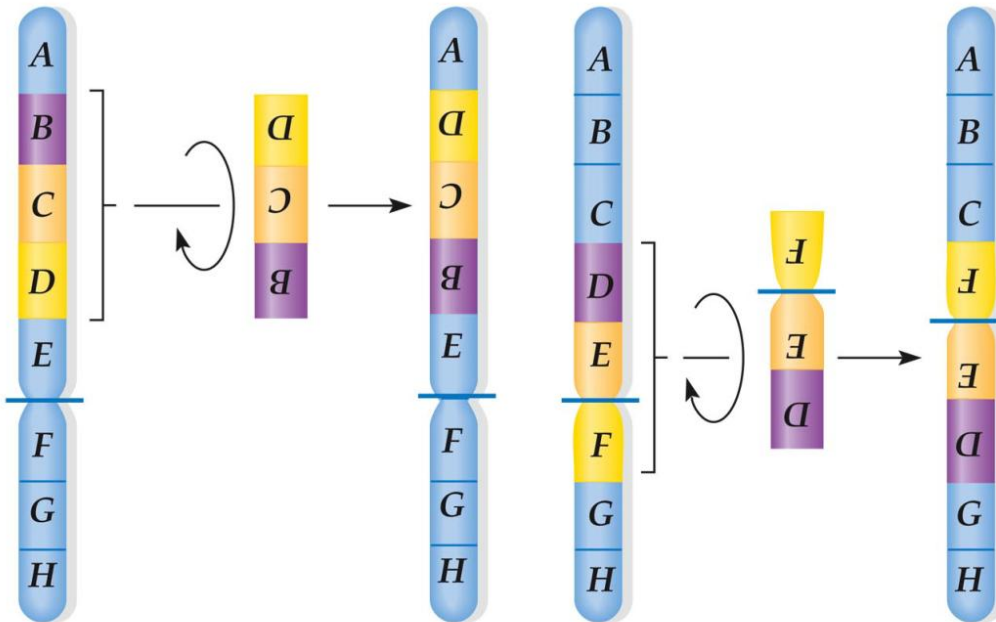
Проявление эпигенетической регуляции у человека

1. эффекта положения генов



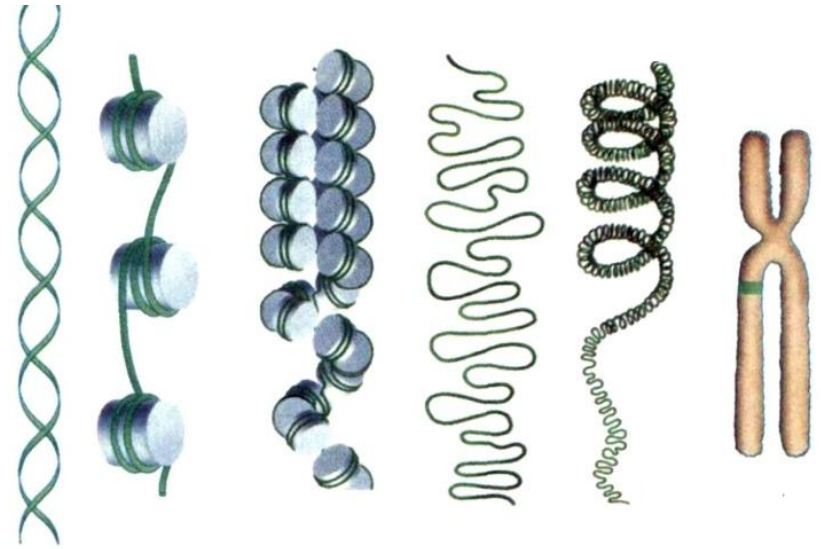
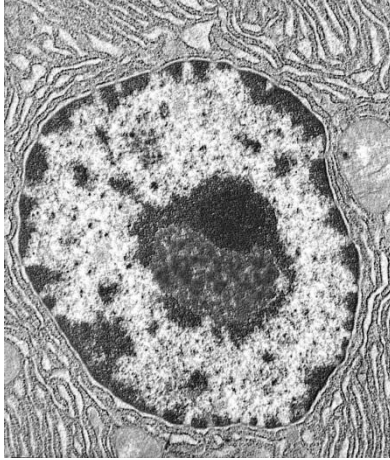
a) Paracentric inversion
(does not include centromere)

b) Pericentric inversion
(includes centromere)

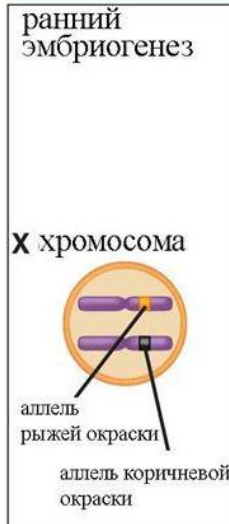
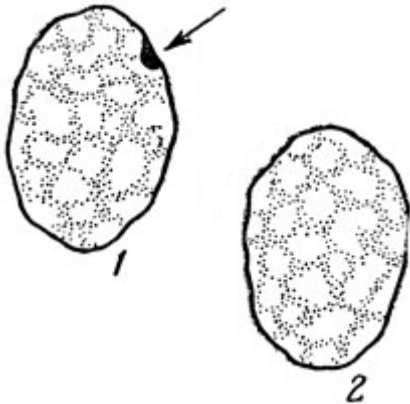


**Хромосомные
инверсии**

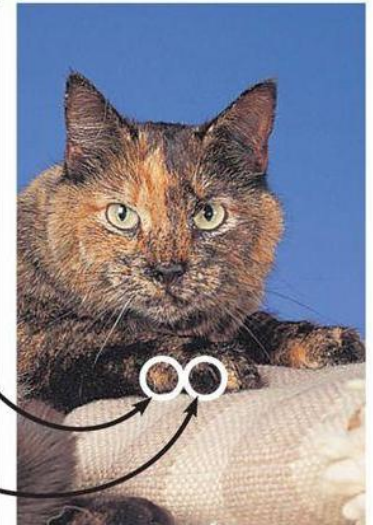
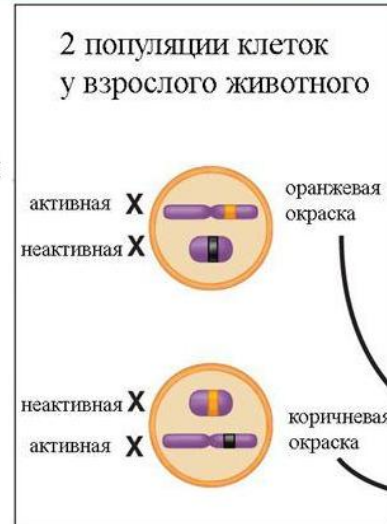
2. Ремоделинг хроматина: гетеро- и эухроматин



3. Инактивация X-хромосомы



деление клеток и случайная инактивация X хромосом



4. Геномный импринтинг

Термин предложил *Х. Кроуз* для описания элиминации отцовских хромосом у насекомых.

Imprint – отпечаток, метка

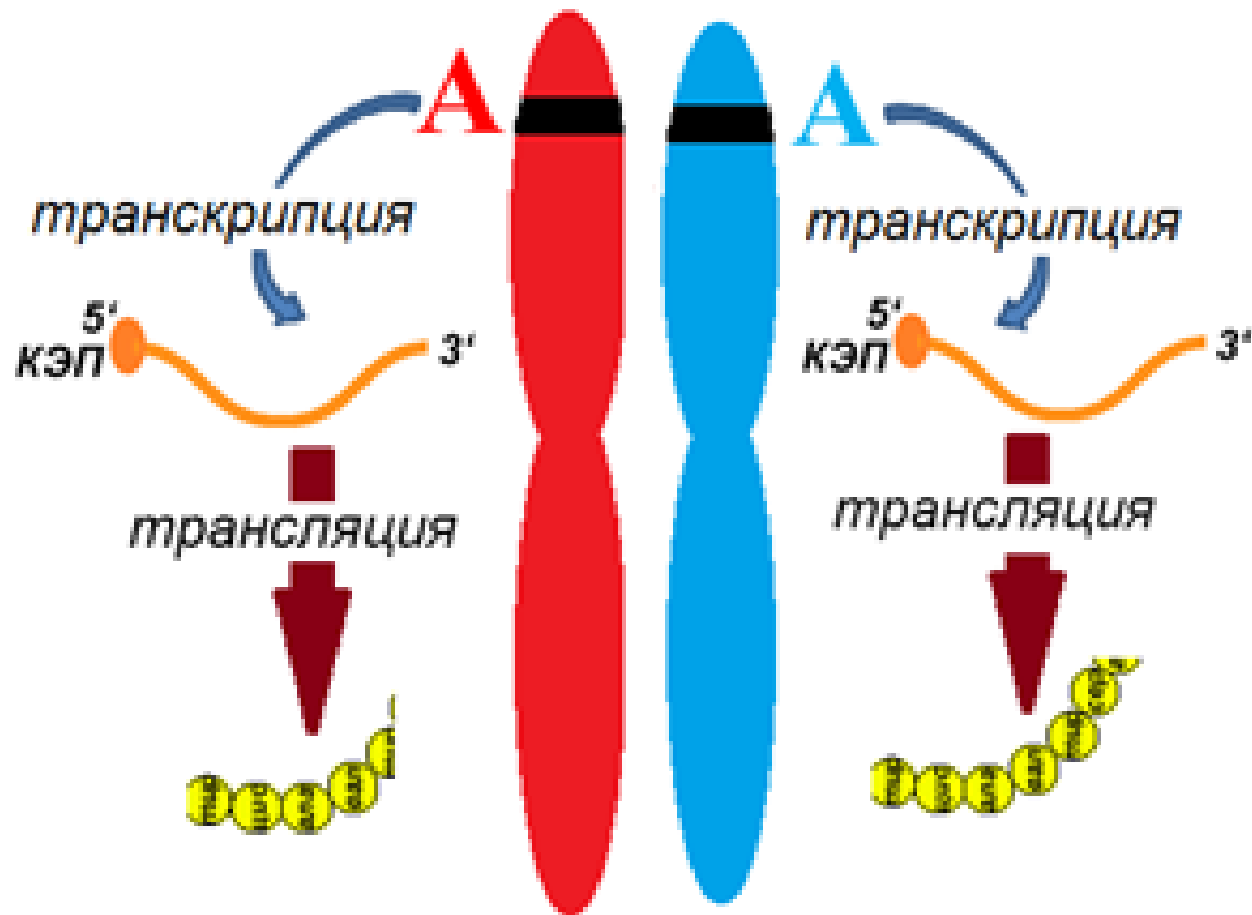
Геномный импринтинг - эпигенетический механизм регуляции экспрессии гомологичных генов в процессе развития организма **в зависимости от родительского (материнского или отцовского) происхождения гена, хромосомы или генома.**

P: ♀ 44A XX x ♂ 44A XY

G: (22A X) (22A X) (22A Y)

F: 44A XX 44A XY
 ♀ ♂

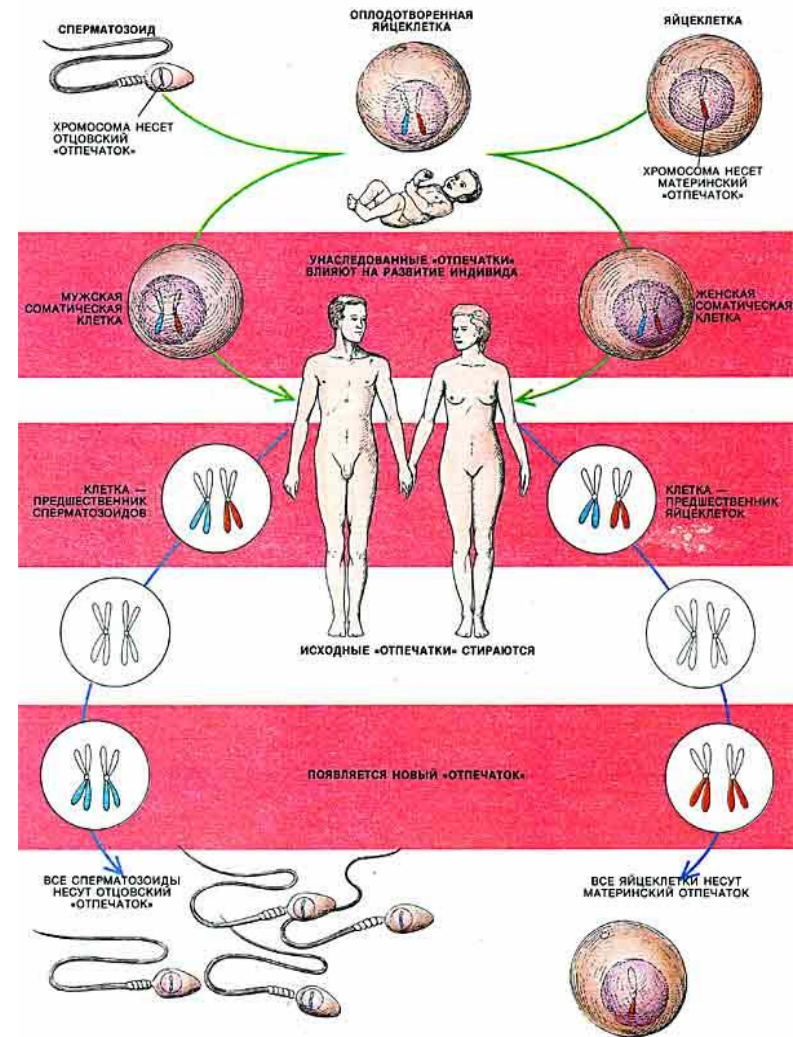
Реализация двойной дозы генов



В некоторых участках генома, —
экспрессируется
только один аллель
(*отцовский или материнский*),
т.е. наблюдается
моноаллельная экспрессия
импринтированных генов —.

Совокупность модификаций,
которые по-разному
«маркируют» родительские
аллели - называется
эпигенотип (импринт)

— известно около 100 импринтированных генов —

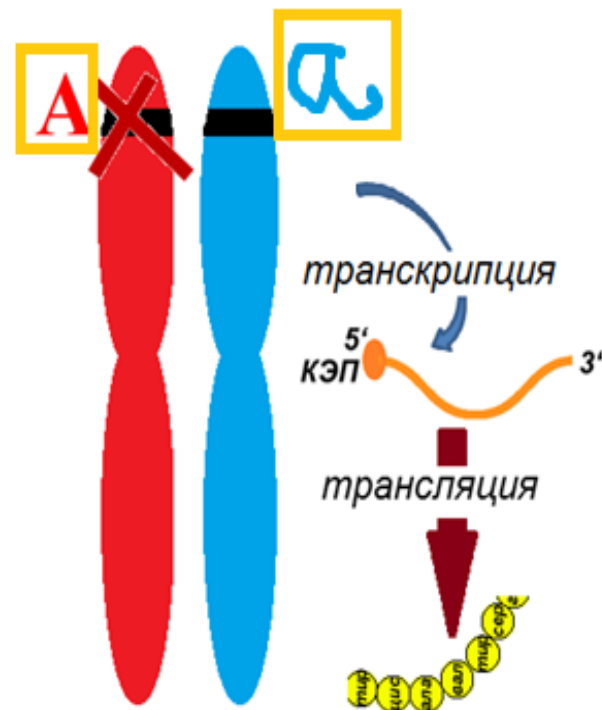


Второй аллель, вследствие наличия на нем некоего «ОТПЕЧАТКА», импринтирован (т.е. выключен или подавлен) и не экспрессируется.

Например,

если импринтирован (выключен) материнский ген, то экспрессируется (работает) отцовский аллель

Р ♀ AA × ♂ aa
♀ ♂
F. Aa



Такой способ регуляции работы генов свидетельствует

- о НЕЭКВИВАЛЕНТНОМ вкладе родителей в геном потомков
- фенотипические признаки, контролируемые импринтированными локусами, могут проявляться не только в результате мутации генов, но и нарушения эпигенетической регуляции их экспрессии.

P



G



F



Установление **мужского** или **женского** эпигенотипа и выключение аллелей при моноаллельной экспрессии

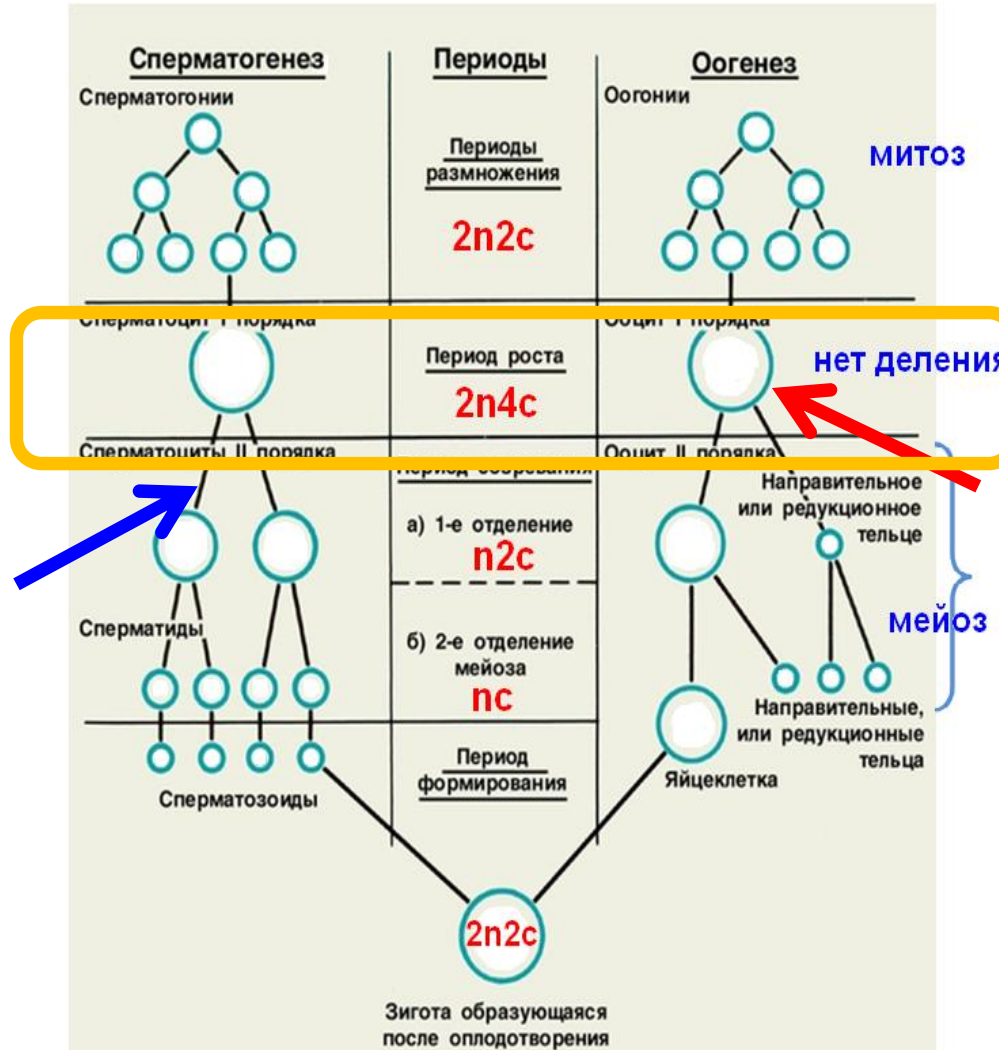
происходит на **этапах образования гамет**



Установление мужского эпигенотипа

происходит на стадии сперматоцита I порядка

до наступления (или во время) профазы I мейоза

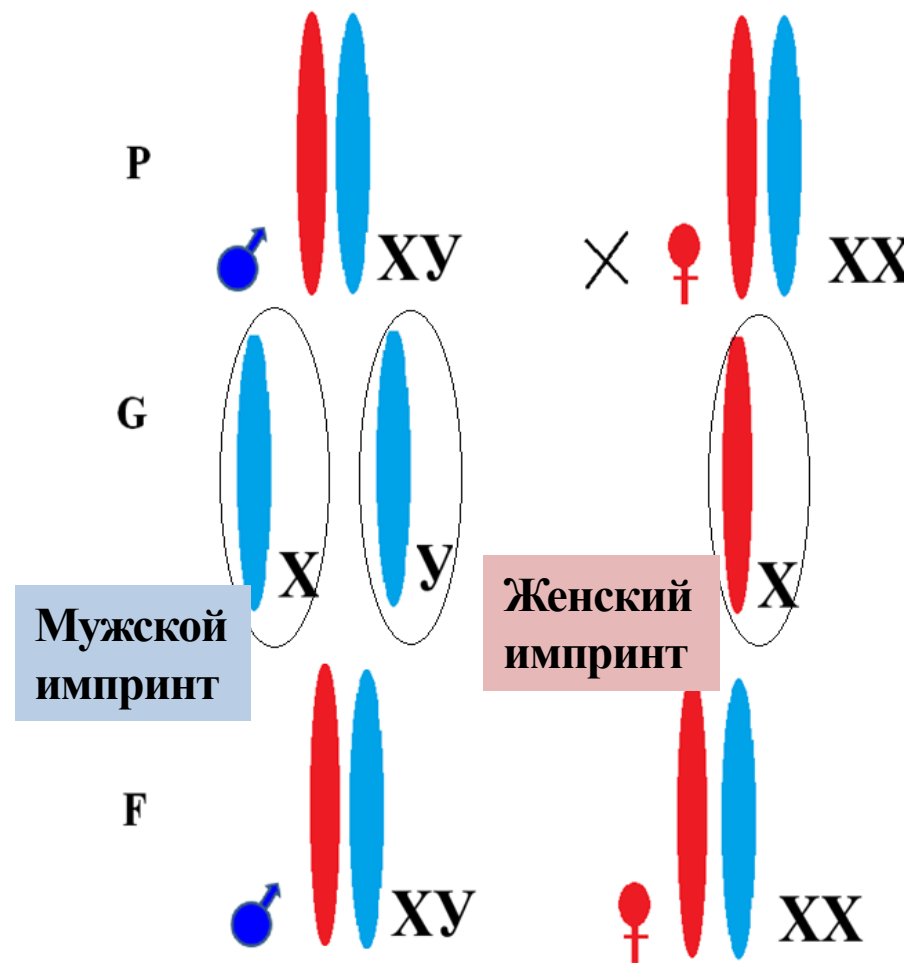


В овогенезе установление нового импринта происходит на стадии **роста ооцита I порядка**



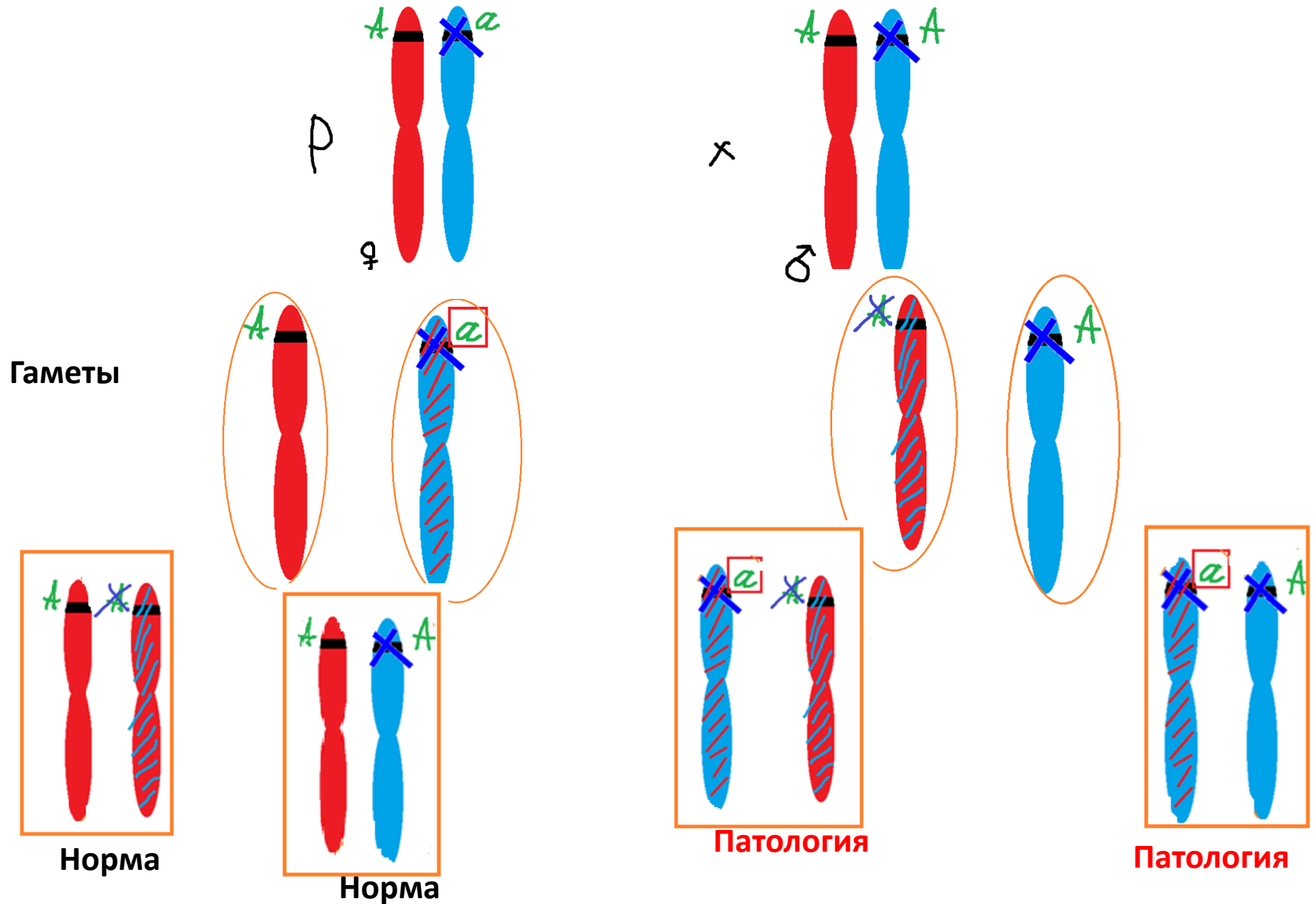
В основе

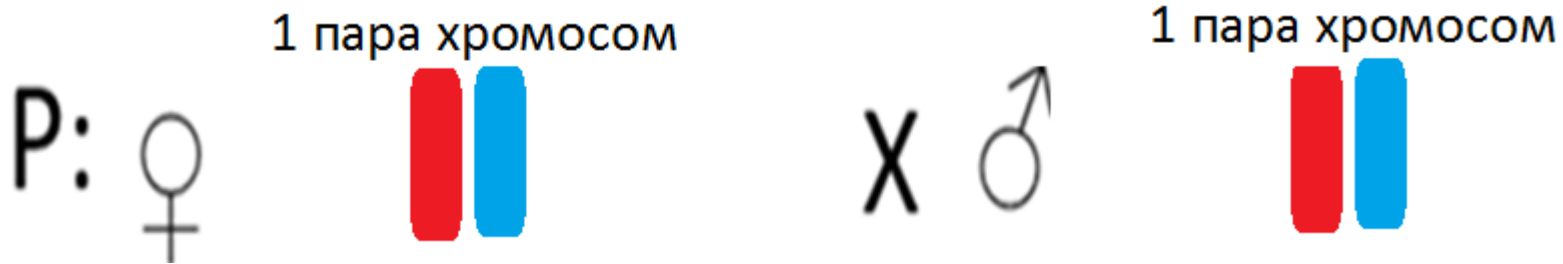
эпигенетической «маркировки» — лежат специфические структурно-функциональные изменения отдельных участков хромосом, которые приводят к стойким функциональным различиям экспрессии гомологичных генов у потомства.



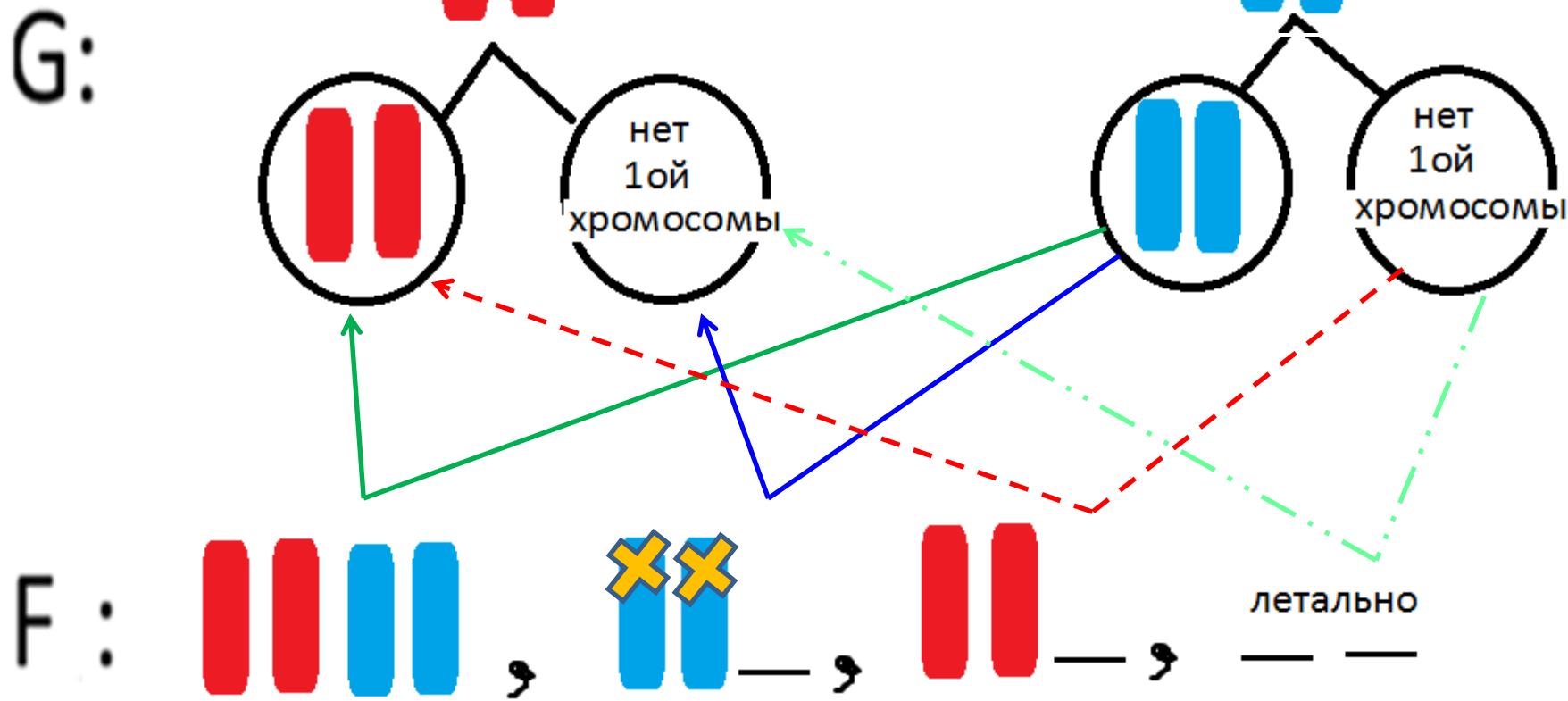
В результате этих процессов происходит «стирание» отпечатков родителей и установление «новых» отпечатков (в зрелых половых клетках)

Экспрессии только с материнской хромосомы,
т.е. на **отцовском гене «импринт»** - и ген не работает





установка «НОВЫХ» отпечатков



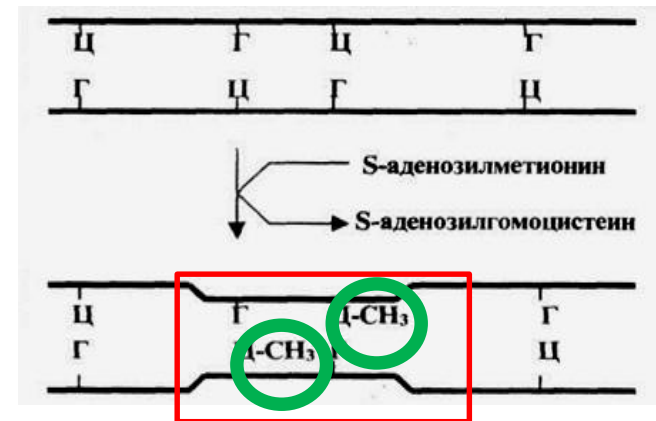
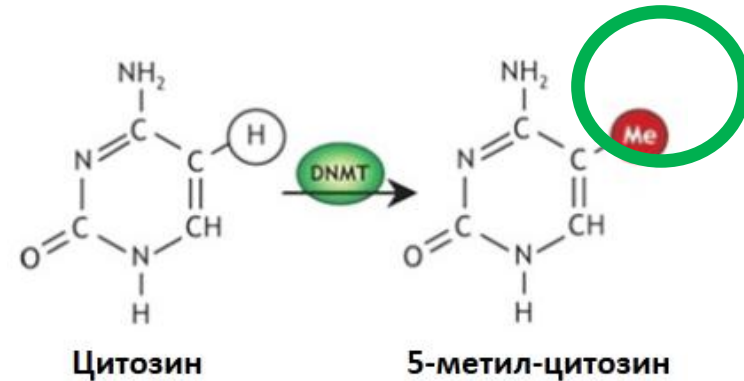
Основную роль в этом процессе играют специфические для особей разного пола реакции

метиляции ДНК, которое устанавливается в ходе гаметогенеза и выключает транскрипцию генов.

Модели смены эпигенотипа хромосом в гаметогенезе

1. Переключение эпигенотипа только в той хромосоме, которая унаследована от родителя противоположного пола;
2. «стирание» эпигенотипа на обеих родительских хромосомах с последующей установкой нового импринта, соответствующего данному полу.

Метилирование ДНК



Изучение геномного импринтинга у млекопитающих началось в начале 80-х годов XXв.

после **опытов на мышах**, проведенных **Дж.МакГратом, Д.Солтером и М.Сурани.**

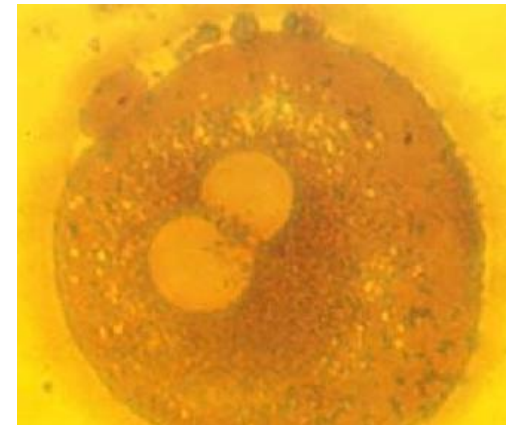
Развитие нового организма начинается с **оплодотворения** яйцеклетки сперматозоидом.



Происходит **восстановление** диплоидного набора хромосом ($2n$)

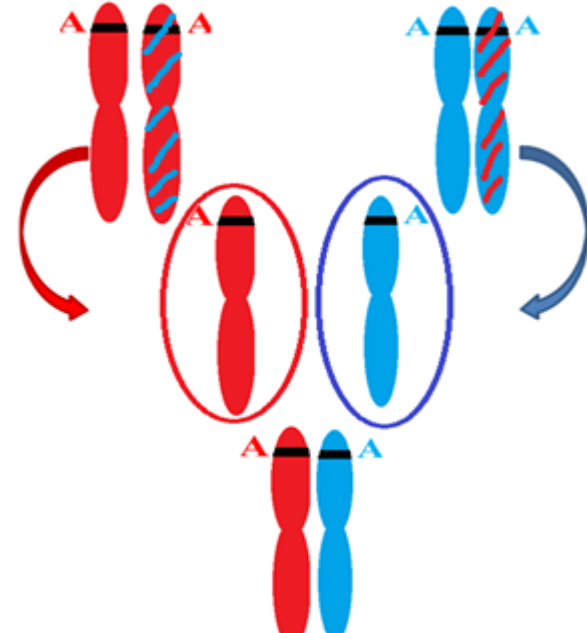
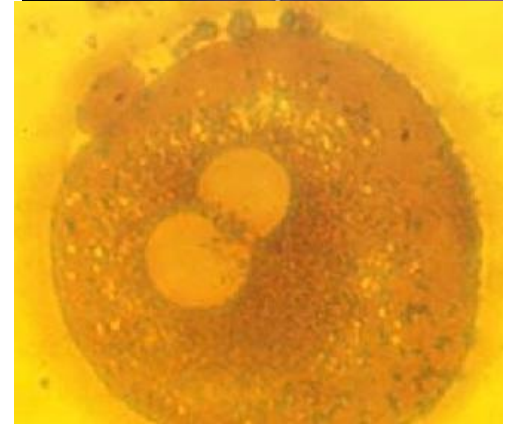
За счет слияния «**мужского**» и «**женского**» **пронуклеусов**

Мужской и женский пронуклеусы считаются **генетически эквивалентными**

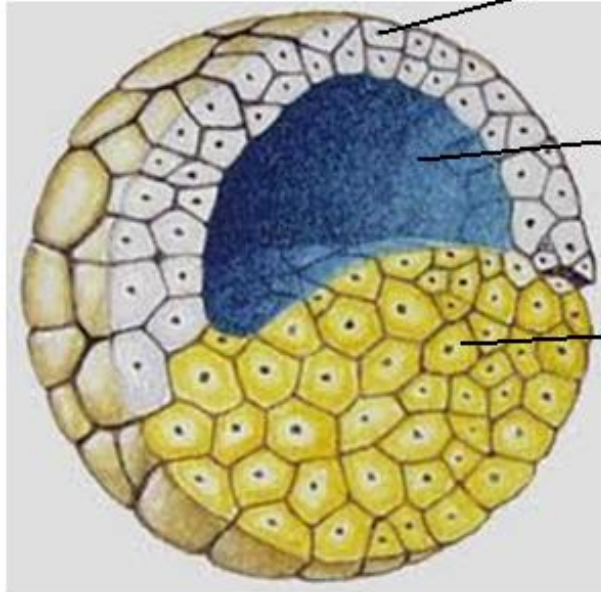


НО исследования показали, что между этими пронуклеусами **имеются функциональные различия.**

Эксперименты на мышах позволили создать и проследить развитие зародышей с двумя гомологичными хромосомными наборами от одного родителя.



Бластоциста



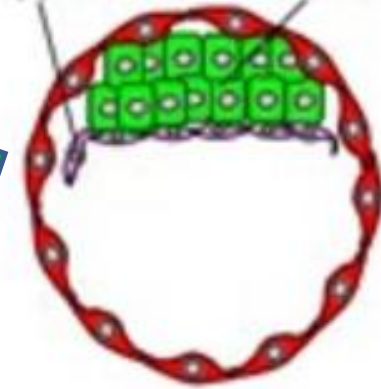
Трофобласт

Образование хориона

Бластоцель

Эмбриобласт

Hypoblast Epiblast



Гипобласт -

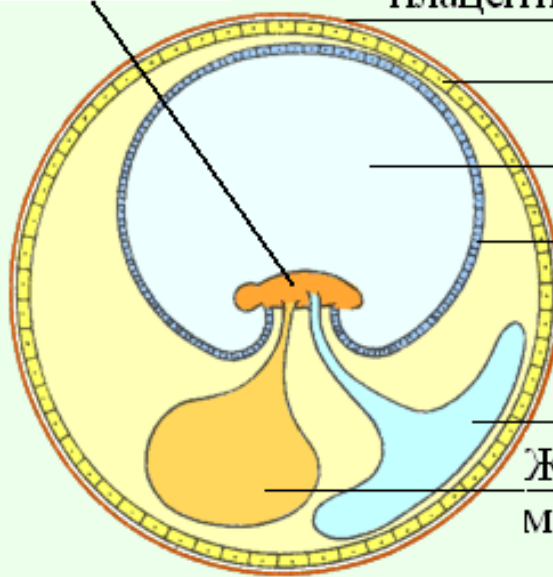
образование
желточного
мешка.

Эпибласт

- зародышевые листки
- внезародышевые оболочки:
 - амнион,
 - аллантоис

Зародыш

Материнская ткань
плаценты



Хорион

Амниотическая
полость

Амнион

Аллантоис

Желточный
мешок

ЗАРОДЫШ

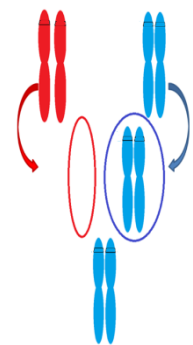
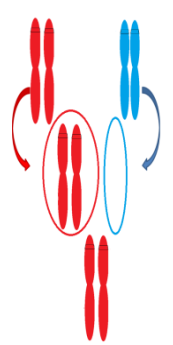
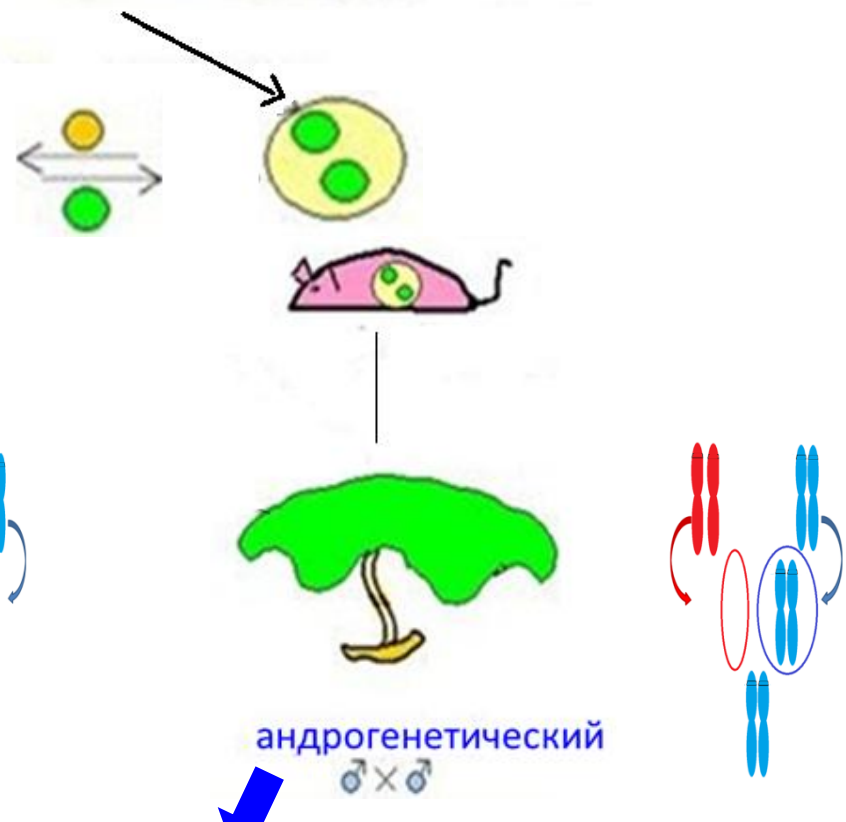
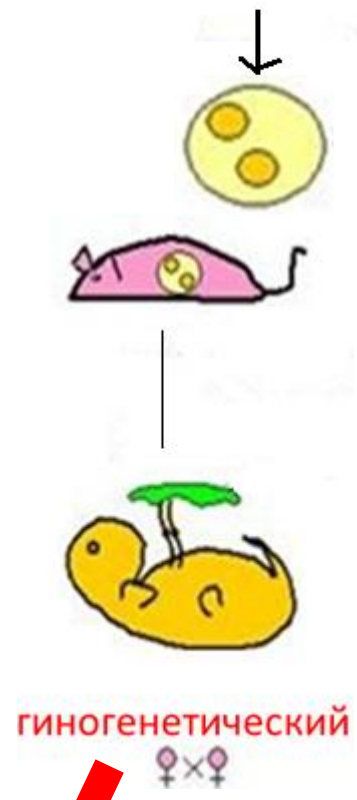
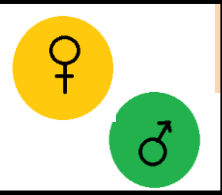
+

Внезародышевые оболочки

=

Нормальное развитие

Пересадка пронуклеусов у мышей



Гиногенетические зиготы - нормальное развитие эмбриональных структур и плохое - зародышевых мембран и плаценты.

Андрогенетические зиготы - нормальное развитие зародышевых мембран и плаценты, практически нет развития эмбриональных структур.

Уровни проявления эпигенетической патологии у человека

- 1. Геномный уровень - импринтинга целого генома**
- 2. Хромосомный уровень (организменный) :
однородительские диссомии (ОРД)**
- 3. Генный уровень - нарушение функции
импринтированных генов
- болезни импринтинга.**

Импринтинга целого генома

1. Тератома

(эмбриональная опухоль)

Исход **гино**генетической зиготы

- хорошо развит эмбрион (все три эмбриональных слоя)
- и отсутствие плацентарной ткани



2. Истинный пузырный занос

Исход **андро**генетической зиготы

- хорошо развивается плацента (из-за бурного разрастания трофобласта),
- нет эмбриональных структур

Пузырный занос



3. Триплоидия

Гиноид

Андроид

Триплоидия

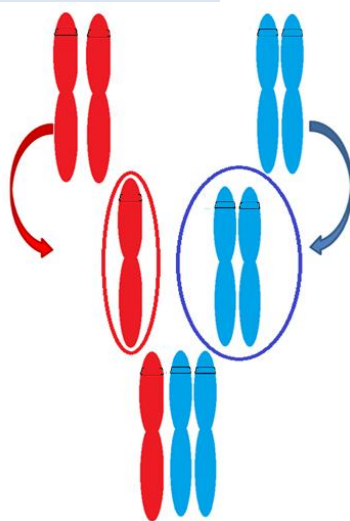
Андроид

Причина: **2n - отец** + n - мать

Проявление:

- большая кистозная плацента,
- у плода:
 - большая голова,
 - маленькое веретенообразное тело,
 - синдактилия,
 - отставание в росте и развитии.

Если плод рождается, то, как правило, есть мозаицизм.

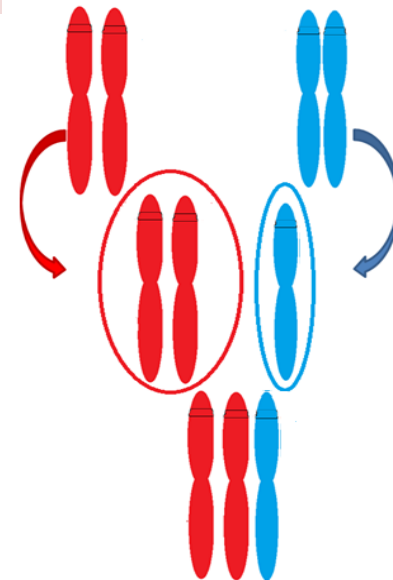


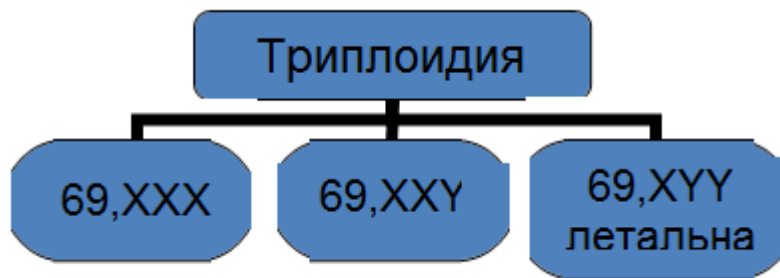
Гиноид

Причина: **2n - мать** + n - отец

Проявление:

- недоразвитая плацента,
клеточная масса,
- эмбрион и плод не развивается.





**Новорожденные с кариотипами
69,XXX (верхний ряд) и 69,XXY (нижний ряд)**

Источник: Schinzel A. Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man: Second revised and expanded edition. – Walter de Gruyter: Berlin – New York. 2001. – 966 p.

Механизмы формирования триплоидии

- диспермное оплодотворение 50-65%
- слияние диплоидной и гаплоидной гамет 20-35%
- эндорепликация одного из родительских геномов в диплоидной зиготе

Основные клинические проявления

- небольшой вес
- широкий задний родничок с недоразвитыми затылочными и теменными костями черепа
- расщелина неба
- синдактилия 3 и 4 пальцев рук
- пороки сердца

Тетраплоидия

92,XXXX

92,XXYY

92,XYYY
летальна

Механизмы формирования тетраплоидии

- нарушение цитокинеза при дроблении бластомеров
- слияние двух диплоидных гамет
- оплодотворения яйцеклетки тремя гаплоидными сперматозоидами



Основные клинические проявления

- внутриутробная задержка развития
- гипотония
- лицевые аномалии (выступающий лоб, микрофтальмия, низко посаженные уши, расщелина неба)
- пороки сердца
- нарушения психомоторного развития

Организменный (хромосомный) уровень импринтинга:
однородительская диссомия (ОРД)

ОРД - наследование обеих копий целой хромосомы или ее части от одного родителя (при отсутствии соответствующего генетического материала от другого родителя).

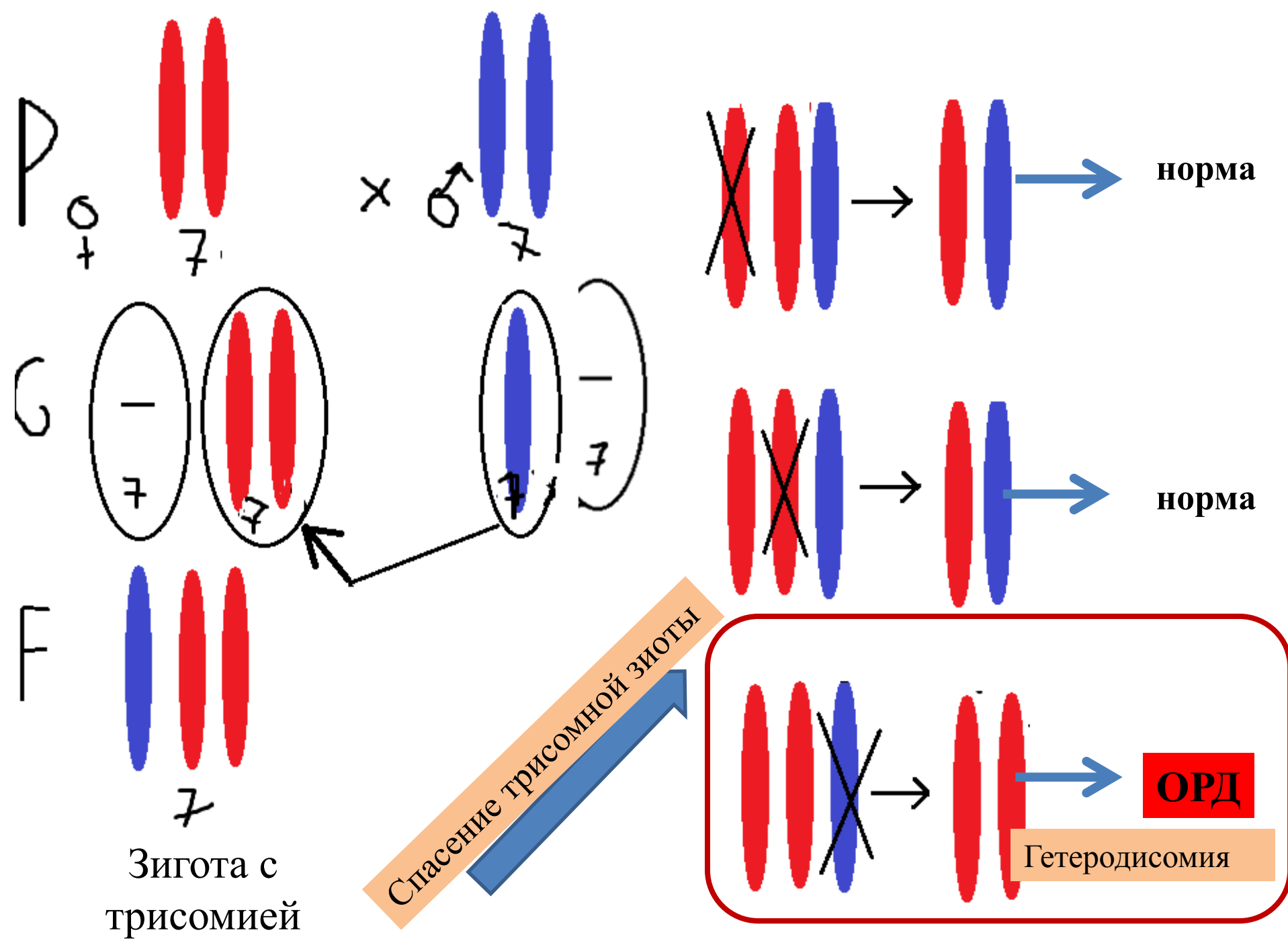
Это **качественный**, а не количественный хромосомный дисбаланс

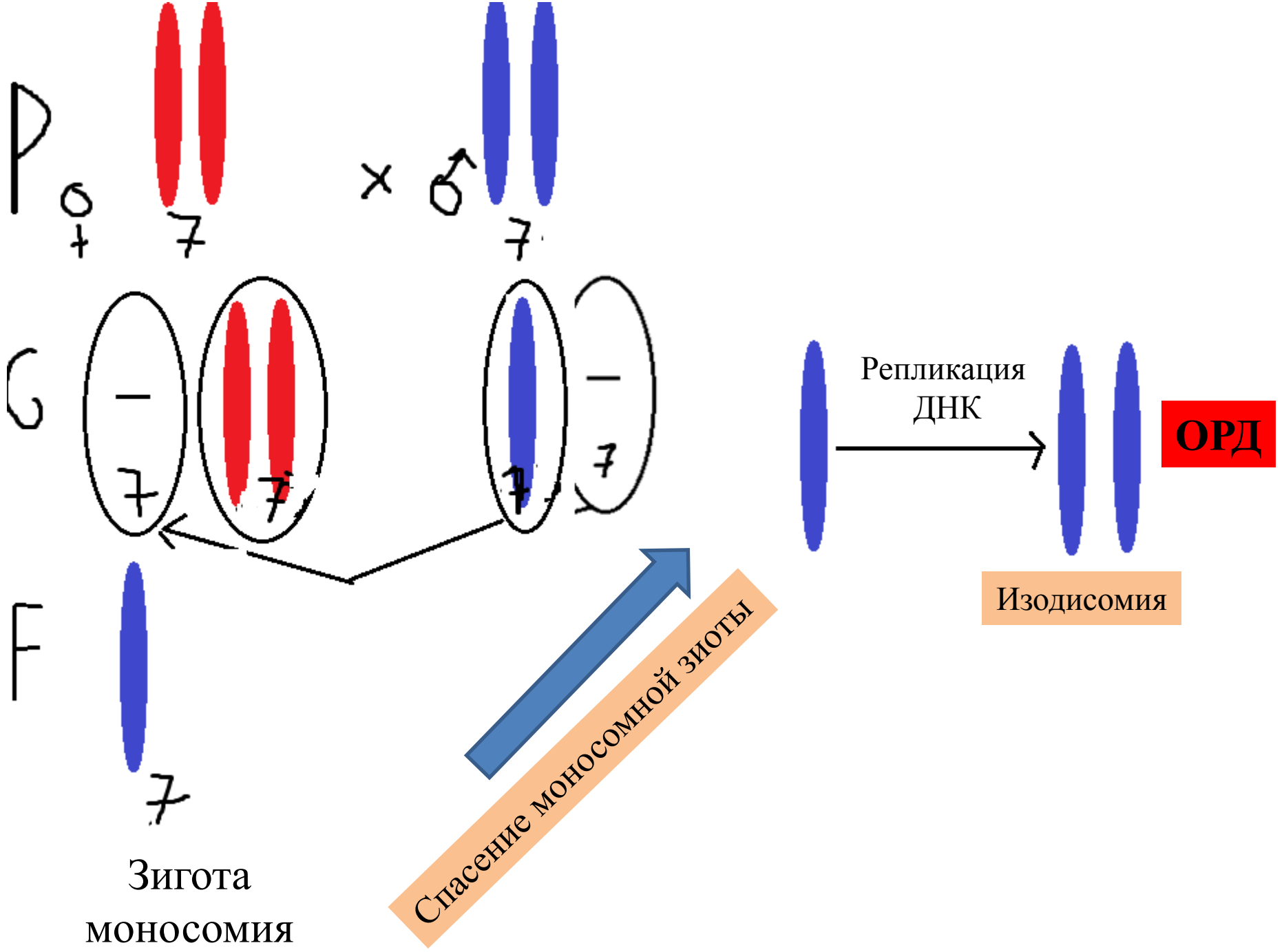
Гетеродисомия

Коррекция
трисомии до дисомии,
происходящая из-за
не расхождение хромосом
в I мейотическом делении.

Изодисомия

Коррекция
моносомии до дисомии,
при не расхождение
хромосом во II мейотическом
делении
Приводит к гомозиготизации





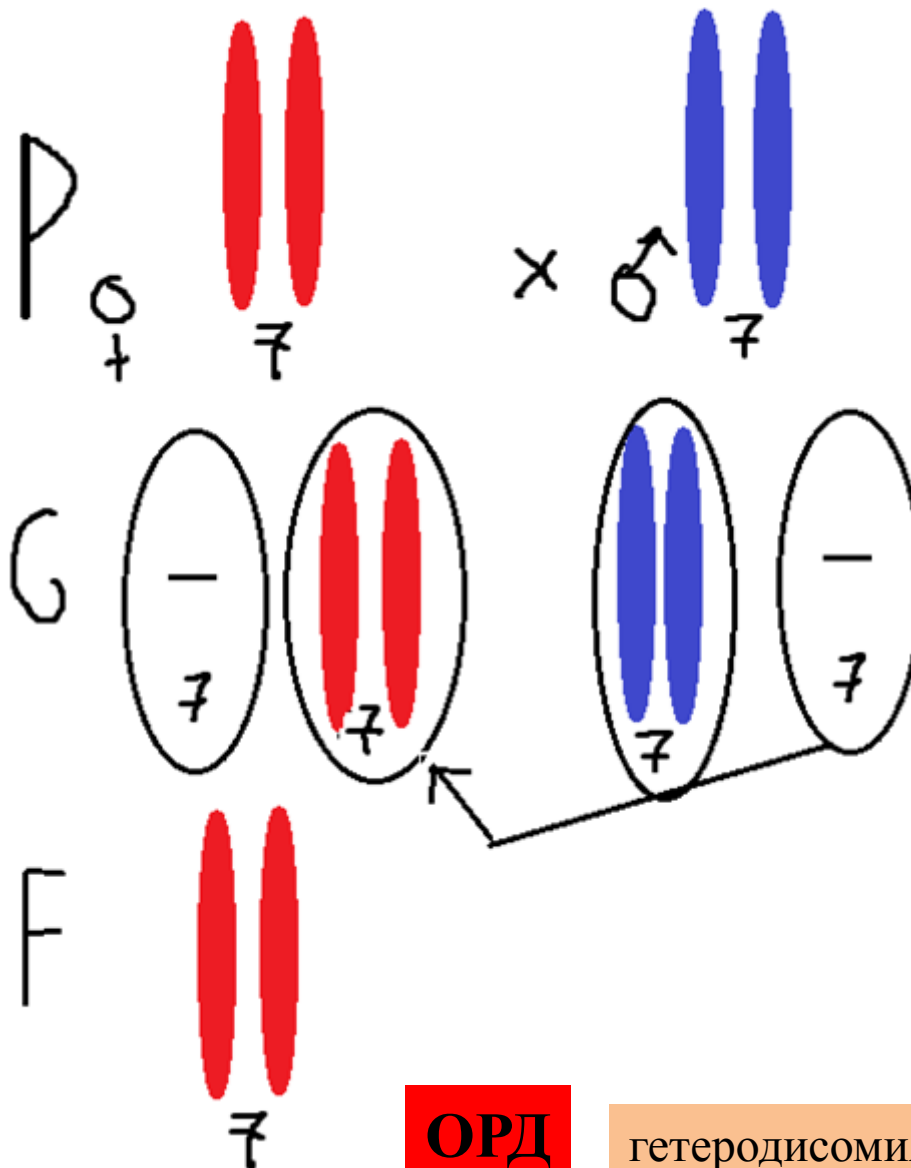
МОНОСОМИЯ

Спасение МОНОСОМНОЙ ЗИГОТЫ

Изодисомия

ОРД

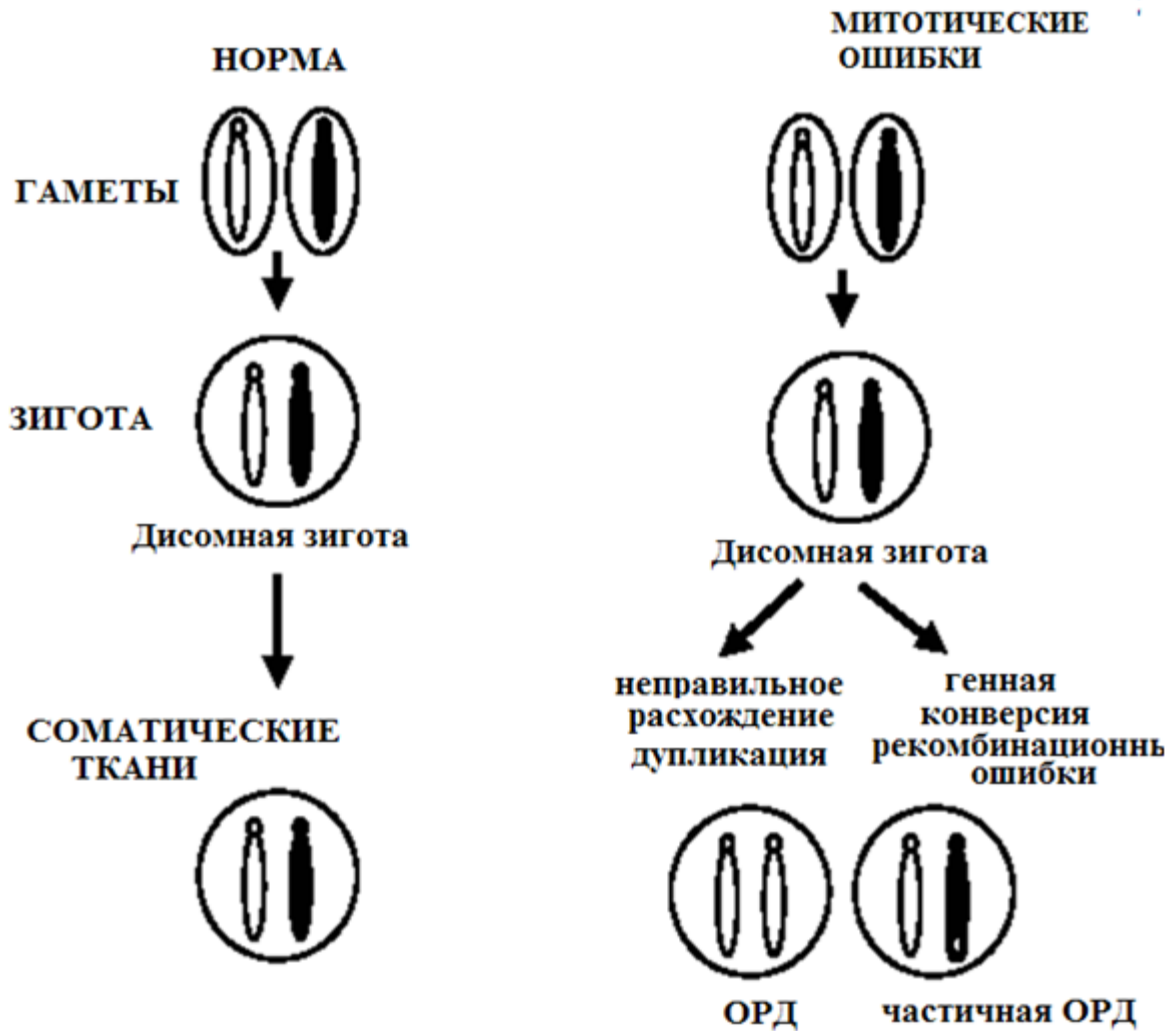
Комплементация гамет



ОРД

гетеродисомия

Митотические ошибки



Разные хромосомы вносят различный вклад в нормальное развитие плода.

Например, у мышей

- Дисомии по 1, 3, 4, 8, 9, 10, 13, 15, 16, 18 и 19 **не вызывали отклонений** от нормального развития мышинных эмбрионов,
- а по 2, 6, 7, 11, 17 **сопровождались отклонениями** от нормального развития и гибелью плода

Болезни импринтинга

- это заболевания в основе которых лежат нарушения функции импринтированных участков генома

лучше изучены на мышах.

- *Но известна гомология по **700** локусам между хромосомами человека и мышей.*
- Импринтированные гены и их транскрипты обнаружены на многих хромосомах человека –
1, 5, 6, 7, 11, 13, 15, 19, 20 и X.

Известно уже более 30 таких болезней

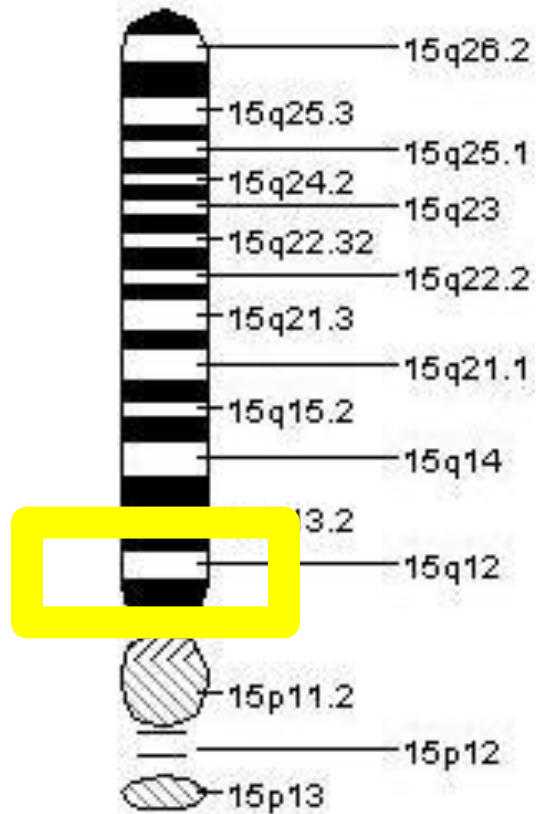
Т а б л и ц а 6.1. Предполагаемые «болезни импринтинга» у человека

Заболевание	Хромосома	Происхождение
Синдром Адамса—Оливера . Болезнь Альцгеймера		Материнское Отцовское
Синдром Энжельмена	15	Материнское
Атопия	11	То же
Церебеллярная атаксия		Отцовское
Расщелина губы		То же
Врожденный порок сердца		Материнское
Семейные опухоли клубочков	11	Отцовское
Синдром ломкой хромосомы X	X	Материнское
Синдром Гольденхара		То же
Хорея Гентингтона (ювенильная форма)	4	Отцовское
Идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз	.	То же
Злокачественная гипертермия	19	Материнское
Миотоническая дистрофия (врожденная)	19	То же
Нарколепсия	6	» »
Дефекты невральной трубки		Отцовское
Нейрофиброматоз I	17	Материнское
Нейрофиброматоз II	22	То же

Поликистоз почек (два локуса)	16 и ?	Материнское и отцовское
Поликистоз яичников		Материнское
Синдром Прадера—Вилли	15	Отцовское
Псориаз		То же
Псевдопсевдогипопаратиреоз	20	Материнское
Спиноцеребеллярная атаксия		Отцовское
Туберозный склероз		Материнское
Синдром Видемана—Беквита	11	То же
Билатеральная спорадическая ретинобластома	13	» »
Агенезия почек, аномалии лица	16	» »
Синдром лицевых аномалий, микрокрании, аномалий респираторного тракта, гепатомегалии	14	Отцовское
Синдром Сильвера—Рассела	7	Материнское
Синдром умственной отсталости, низкого роста, преждевременного полового созревания	14	То же

Синдром Прадера - Вилли

Патология
ОТЦОВСКОЙ
хромосомы



Синдром Ангельмана (Энжельмена)

Патология
материнской
хромосомы

15 q11-q13



Активный ген СА



Неактивный ген СА (импринт)



Активный ген СПВ



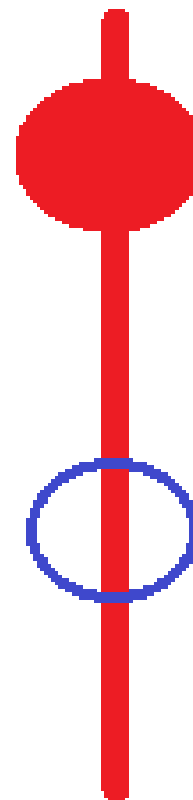
Неактивный ген СПВ (импринт)

В норме у здорового человека наблюдается **моноаллельная экспрессия** генов СА и СПВ в следствие наследуемого геномного импринтинга (эпигенетическая наследственность).

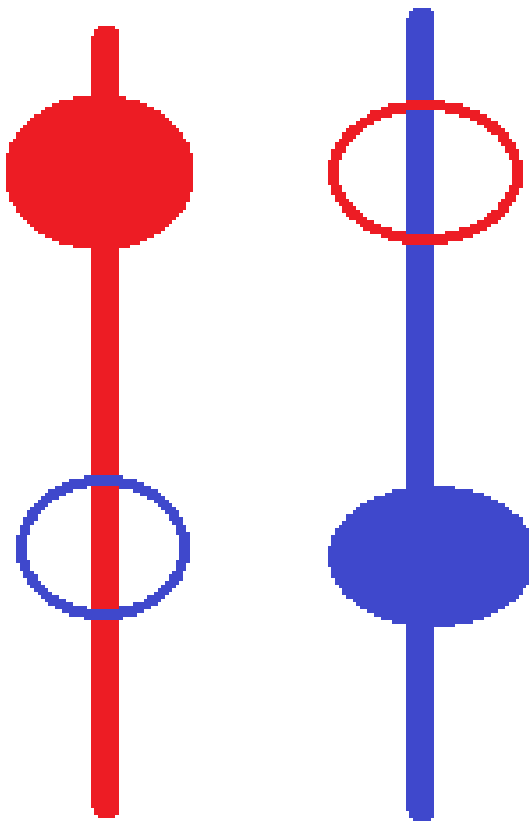
Ген СА – активен и экспрессируется на материнской хромосоме

Ген СПВ – активен и экспрессируется на отцовской хромосоме

Ген
СА



Ген
СПВ



Синдром Ангельмана

впервые описан в 1965 г. под названием синдрома «счастливой куклы».



Неврологические проявления:

- тяжелая задержка умственного и моторного развития,
- **Атаксия** (беспорядочное движение; нарушение согласованности движений различных мышц при условии отсутствия мышечной слабости),
- гипотония,
- судорожная готовность,
- гиперрефлексия и гиперкинезия,
- приступы неконтролируемого смеха,
- хлопанье в ладоши.

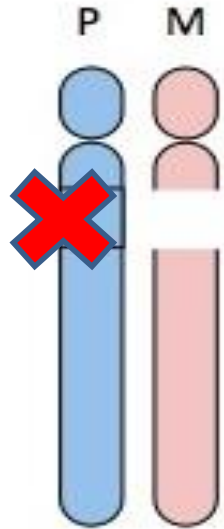
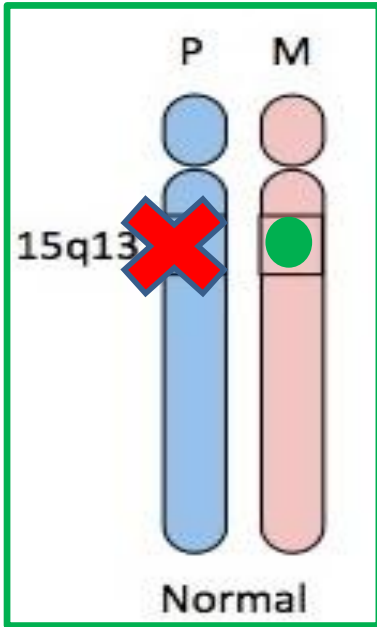
Признаки дизэмбриогенеза



Причины, приводящие к СА.

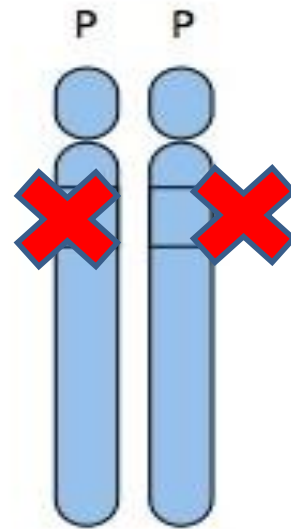
✗ импринт (аллель «выключен»)

● активный (экспрессируется)



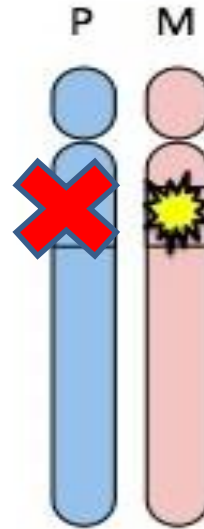
Maternal deletion (65-75%)

интерстициальная **делеция** критического района хромосомы 15q11-q13 на материнской хромосоме.



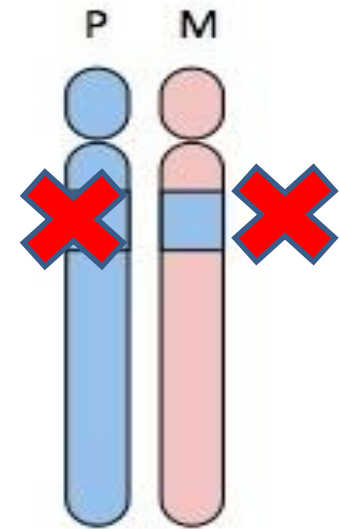
Paternal UPD (3-7%)

ОРД (отцовская) Нет материнского аллеля



UBE3A Mutation (5-11%)

Мутации в генах-кандидатах (м.б. до 20%)



Imprinting Defects (3%)

Мутации центра импринтинга (не прошла «пере маркировка»)

Формируется функциональная **нуллисомия**

Мутации в генах-кандидатах



Делеций и ОРД не обнаружено,
но имеются фенотипические эффекты данных заболеваний
В таких семьях встречаются повторные случаи таких больных



Ген-кандидат СПВ -
SNRPN

В результате исследований
15-ой хромосомы были обнаружены
(близко расположенные) **ГЕНЫ-КАНДИДАТЫ**

Гены-кандидат СА – UBE3A, ATP1 C, GABRB3

Гены-кандидаты вовлечены в патогенез данных болезней и
поэтому в случаях мутаций генов-кандидатов наблюдается
клиническая картина либо СПВ, **либо СА**

Мутации центра импринтинга

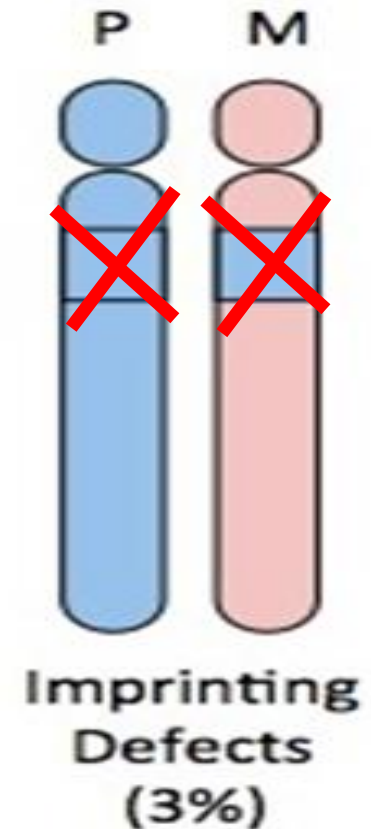
ЦЕНТРОМ ИМПРИНТИНГА (ИС, ЦИ)



обеспечивает
«стирание» отпечатков родителей
и пере маркировку



Мутация «ЦИ» приводит к ошибкам импринтинга
– не происходит «стирание» отпечатков предшествующих
поколений, что нарушает нормальную экспрессию генов данной
области.



Подходы к лечению: Ведется поиск механизмов «запуска» «выключенных» генов

Т а б л и ц а 6.2. Корреляция генотип—фенотип при синдроме Энжел-льмена

Симптом	<i>Del</i> <i>15q11—q13</i> (70—75 %)	ОРД (2—3 %)	Мутации «импринтинга» (3—4 %)
Тяжелая умственная отсталость	+	+	+
Отсутствие речи	+	+	+
Атаксия	+	+	+
Судороги	+	+	+
Пароксизмы смеха	+	+	+
Гиперактивность	+	+	+
Аномалии ЭЭГ	+	+	+
Характерное лицо	+	+	+
Гипопигментация	+	+	—

Т а б л и ц а 6.3. Корреляция генотип—фенотип при синдроме Пра-
дера—Вилли

Симптом	<i>Del</i> <i>15q11—q13</i> (70—75 %)	ОРД (20—25 %)	Мутации «импринтинга» (3—4 %)
Мышечная гипотония	+	+	+
Ожирение	+	+	+
Полифагия	+	+	+
Характерное лицо	+	+	+
Умственная отсталость	+	+	+
Гипогонадизм	+	+	+
Акромикрия	+	+	+
Низкий вес при рождении	-	+	-
Низкий рост при рождении	-	+	-
Гипопигментация	+	+	-

Синдром Прадера - Вилли

Портрет
Евгении
Мартинес
Валеджо.

Девочке 6 лет,
вес 54 кг.

1680г
Музей Прадо,
Мадрид

"La Monstrua" vestida



"La Monstrua" desnuda



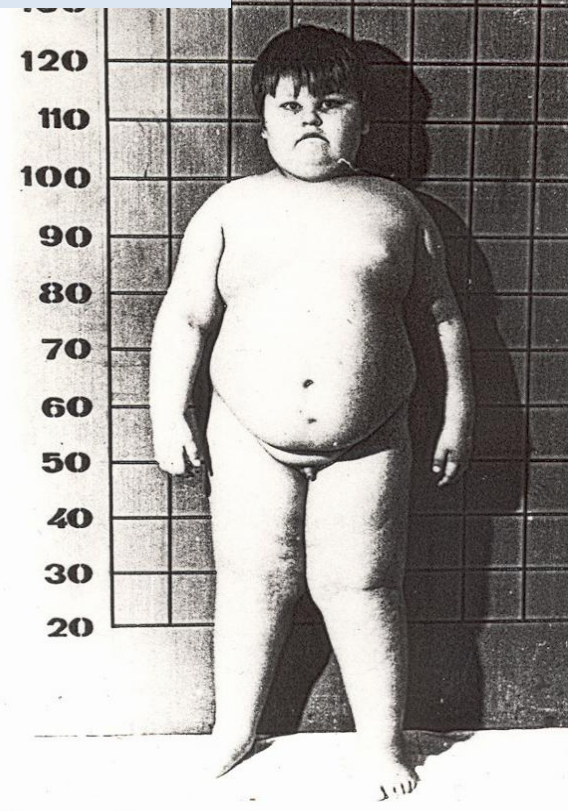
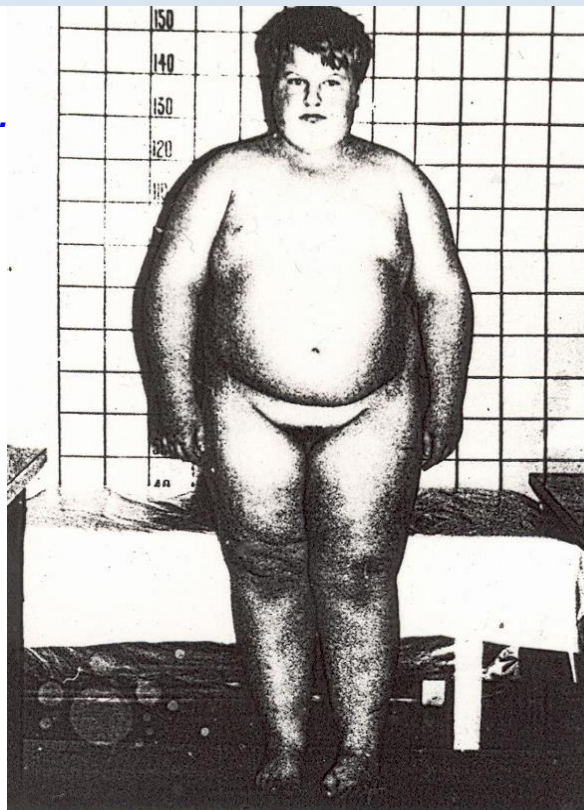
CARREÑO DE MIRANDA, Juan (1614-1685) Eugenia Martínez Valdejo

Синдром Прадера - Вилли

III

Частота синдрома в популяции 1:10-20 тыс.

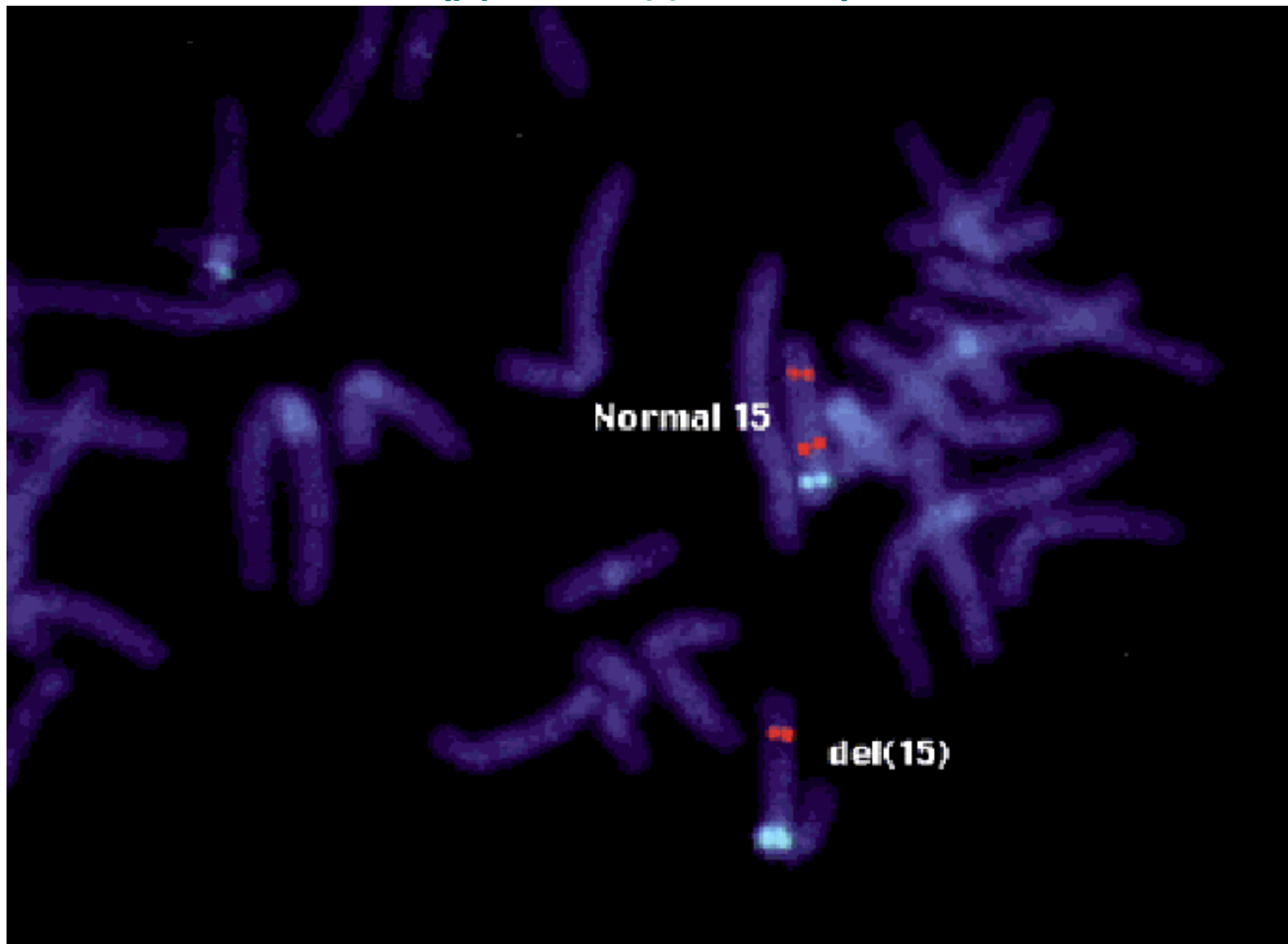
- Ожирение,
- мышечная гипотония,
- низкий рост,
- гипогонадизм
- умственная отсталость различной степени выраженности



Признаки дизэмбриогенеза:

- долихоцефалия,
- гипертелоризм,
- эпикант,
- микрогнатия,
- высокое небо,
- миндалевидный разрез глазных щелей,
- диспластичные ушные раковины,
- аномалии дерматоглифики

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИКРОДЕЛЕЦИЙ ХРОМОСОМЫ 15q11.2 ПРИ
СИНДРОМАХ ПРАДЕРА-ВИЛЛИ И АНГЕЛЬМАНА МЕТОДОМ FISH
(ДНК-зонд SNRPN).**



Связь геномного импринтинга с другими наследственными заболеваниями

При *хорее Гентингтона и спино-мозжечковой атаксии I типа* заболевание возникает раньше и протекает тяжелее, если унаследованные гены имеют **отцовское** происхождение

При *нейрофиброматозе I и II типов миотонической дистрофии* заболевание имеет более раннее начало и тяжелое течение при унаследовании мутантных генов **от матери**

Значение геномного импринтинга выявлено и для этиологии *опухолевого роста*. Т.к. нарушается экспрессия генов.

Феномен геномного импринтинга и мультифакториальные болезни

Например

- четко выраженный **отцовский** импринт обнаружен при **атопическом дерматите**,
 - а **материнский** – при **бронхиальной астме** и атопии у детей.
-
- При **инсулинзависимом** сахарном диабете – более высокая вероятность **отцовского импринта**.
 - У детей с неонатальным сахарным диабетом обнаружена ОРД **отцовского** происхождения (11p15)

Спасибо за внимание!