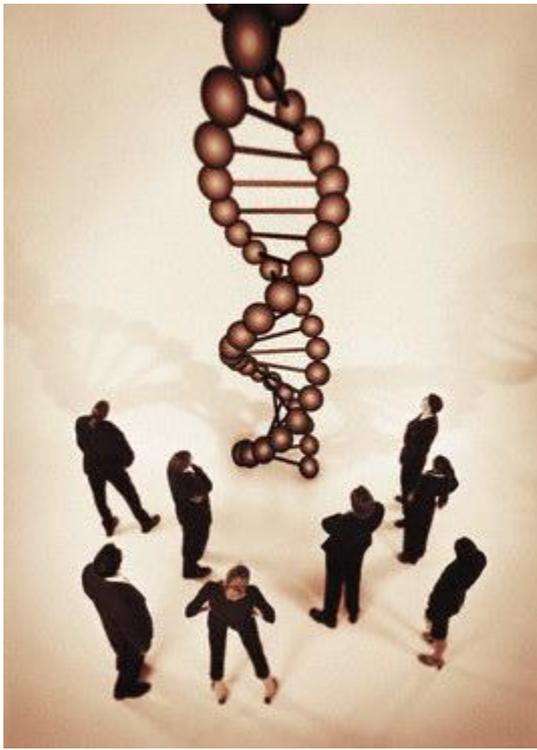


## Лекция 8



# ЭПИГЕНЕТИКА. Геномный импринтинг.

# Три класса исключений из менделевских закономерностей наследования



**Гоносомное наследование:**

- X-цепленное наследование
- голандрическое

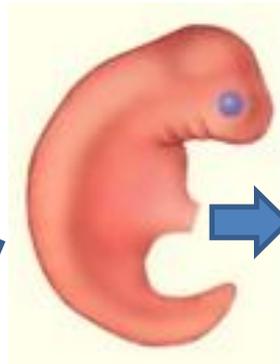
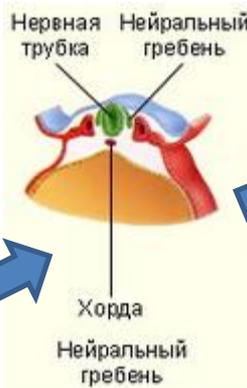
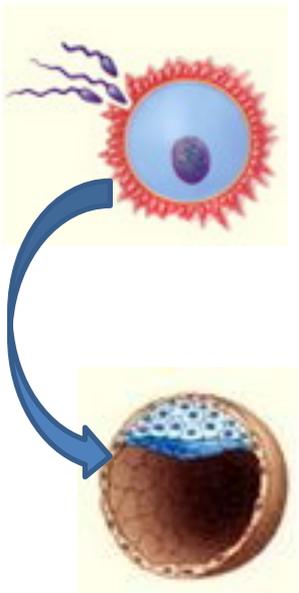
**Митохондриальное наследование**

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

**ГЕНОМНЫЙ ИМПРИНТИНГ**

- Одной из ключевых проблем современной биологии является **проблема индивидуального развития**.
- Основной вопрос этой проблемы:

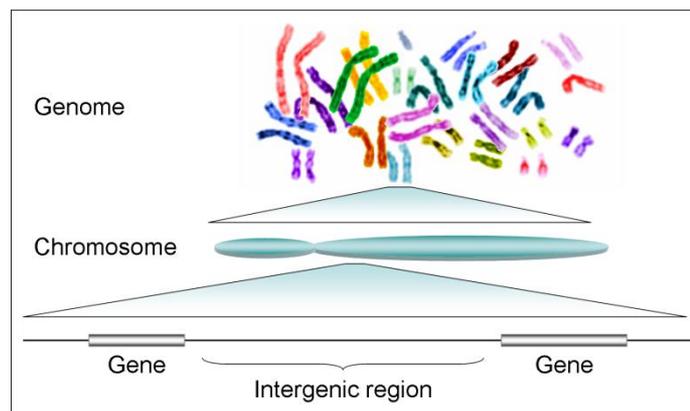
**«Каким образом из одной оплодотворенного яйца развивается организм, включающий огромное количество разнообразных, узко специализированных клеток?»**



В нашем организме **100 триллионов** ( $10^{14}$ ) **клеток**.  
Которые формируют около **200 разных тканей**  
Все они имеют **единый геном** - совокупность наследственного материала клетки  
В геноме около **3 млрд пар нуклеотидов**  
**30.000 – 40.000 генов** (ранее считалось 100.000), а  
белков в 1,5-2 раза больше



*? Но почему клетки разных тканей имеют специфическую структуру и функции*



# История вопроса

- В конце XIX в. В.Рун и А.Вейсман предложили гипотезу наследственно неравного деления: **в разные клетки развивающегося организма попадает разная генетическая информация.**
- Р.Гольдшмидт (1927г) предложил теорию физиологической генетики: **в основе дифференцировки клеток лежат разные скорости биохимических реакций, определяемые разными генами.**
- **Конрад Холл Уоддингтон (C. Waddington): концепция зародышевого развития на основе изменения экспрессии генов.**

# 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

Термин "**эпигенетика**" =  
"**эпигенез**" и "**генетика**".

Термин "**эпигенез**" (от греч. epi – после, сверх, над и genesis – возникновение, происхождение) был предложен У. Гарвеем (1651) и означал учение о зародышевом развитии организмов как процессе, осуществляемом путём серии последовательных новообразований.



C. Waddington  
(1905-1975)

Термин "**эпигенетика**" введен в *1942* г.  
эмбриологом **Конрадом Холлом Уоддингтоном**,  
для описания **изменений экспрессии генов**  
**в ходе развития**

**Эпигенетика** – раздел биологии, который изучает  
причинно-следственные взаимодействия между  
генами и их продуктами, и как они реализуются в  
определенные фенотипы.

**В 1990 г. Робин Холлидей** дал более конкретное определение эпигенетики. «Исследование механизмов временного и пространственного контроля генной активности в сложных организмах».

**В 1992 г. Брайан Холл** определил эпигенетику, как «сумму генетических и негенетических факторов, воздействующих на клетки в целях селективного контроля экспрессии генов, которые позволяют увеличить фенотипическое разнообразие в процессе развития».

Еще более узкое определение эпигенетики было предложено в **1996 г. Руссо и соавт.:** «исследование митотически и/или мейотически наследуемых изменений в экспрессии генов, которые нельзя объяснить изменениями в ДНК»

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

Это были  
**Первые эпигенетики**



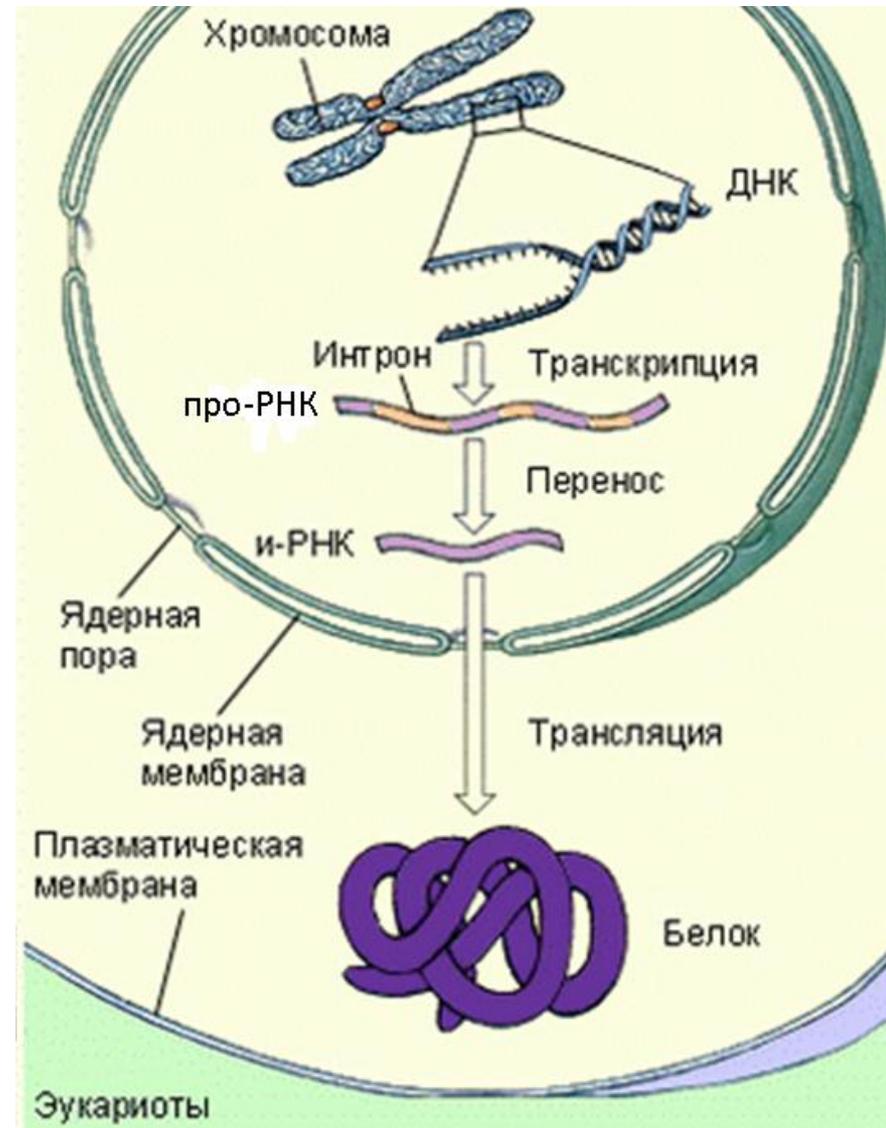
Крейг Мелло

# Экспрессия генов

— это процесс, в ходе которого наследственная информация, заключенная в структуре гена, реализуется в функциональный продукт: РНК или белок.

Экспрессия генов может **регулироваться** на всех стадиях процесса:

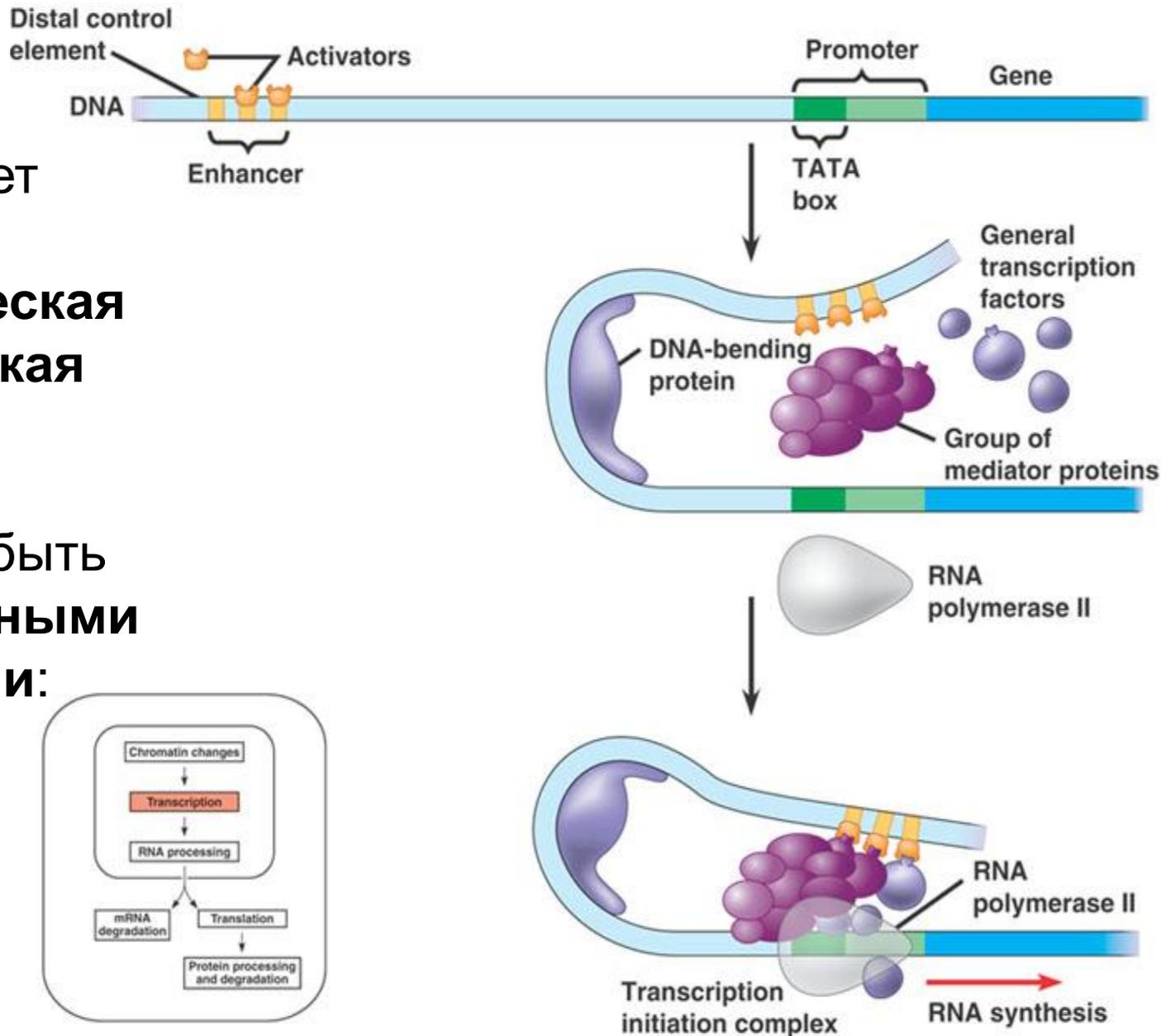
- Модификация (ремоделлинг) хроматина: гетеро- и эухроматин
- Транскрипции
- Посттранскрипционных процессов
- Трансляции
- Посттрансляционных процессов



- Регуляция может быть
- **Неспецифическая**
  - **Специфическая**

- Регуляторные регионы могут быть
- **Проксимальными**
  - **Дистальными:**

энхансеры,  
сайленсоры,  
инсуляторы



**Эпигенетическая регуляция** - наследственные и ненаследственные изменения в экспрессии конкретного гена без каких-либо соответствующих структурных изменений в его нуклеотидной последовательности.

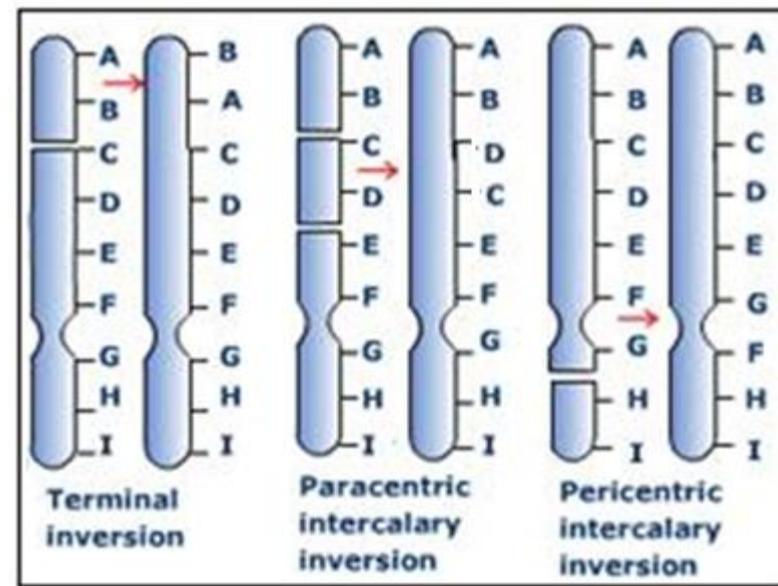
По сути это означает модификацию генной экспрессии, обусловленную наследственными, но потенциально обратимыми изменениями в структуре хроматина и/или в результате метилирования ДНК.

Эпигенетическая наследственная изменчивость играет огромную роль в таких фундаментальных общебиологических проблемах, как

- ✓ индивидуальное развитие организмов,
- ✓ механизмы экспрессии генов,
- ✓ возникновение рака
- ✓ и эволюции.

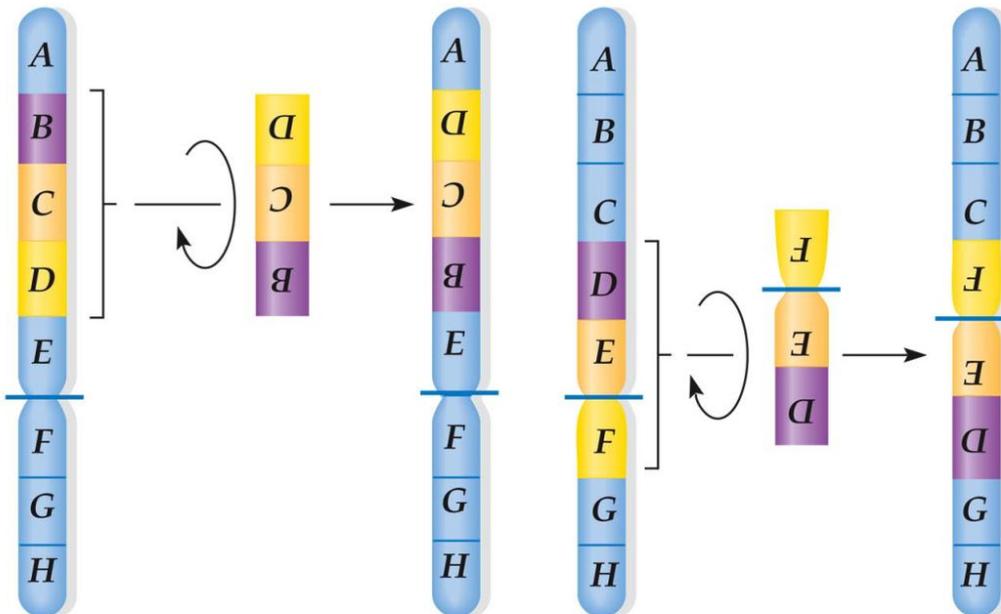
# Проявление эпигенетической регуляции у человека

## 1. эффекта положения генов



a) Paracentric inversion  
(does not include centromere)

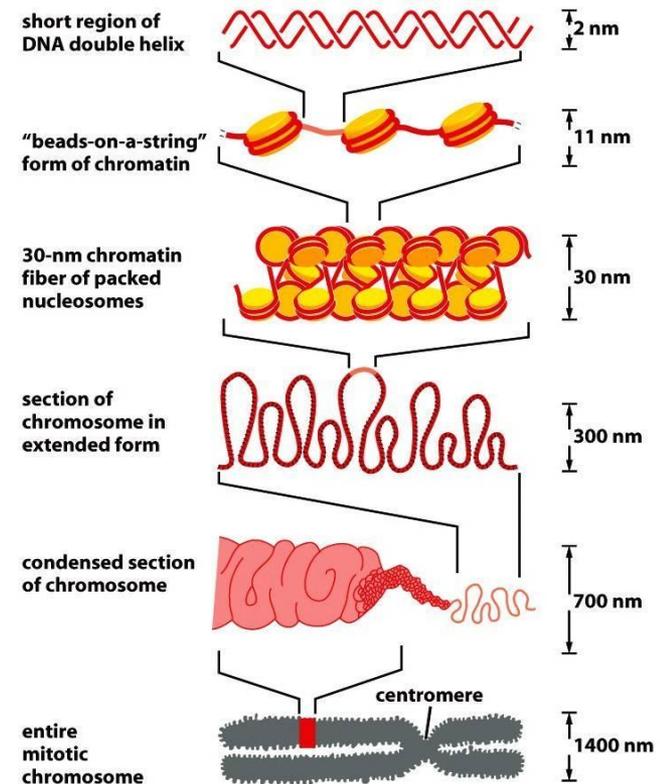
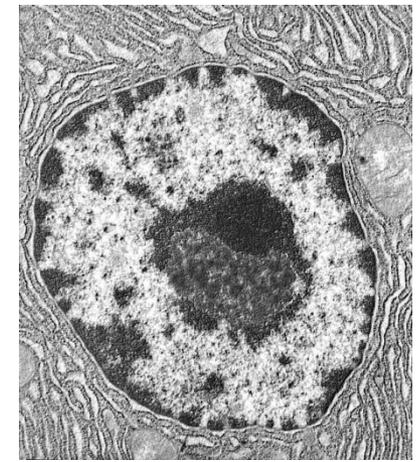
b) Pericentric inversion  
(includes centromere)



Хромосомные  
инверсии

# Проявление эпигенетической регуляции у человека

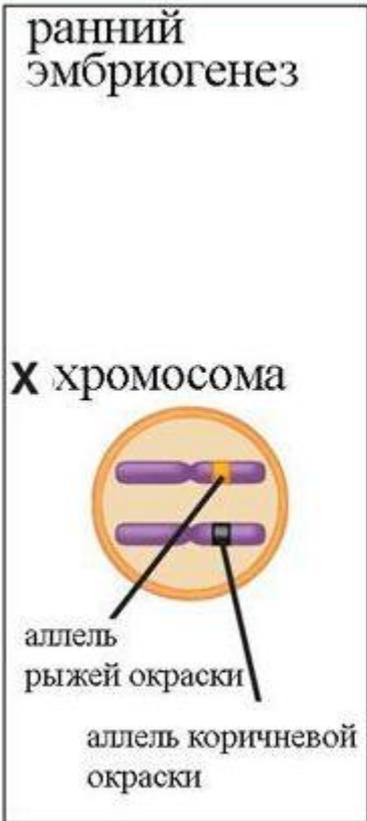
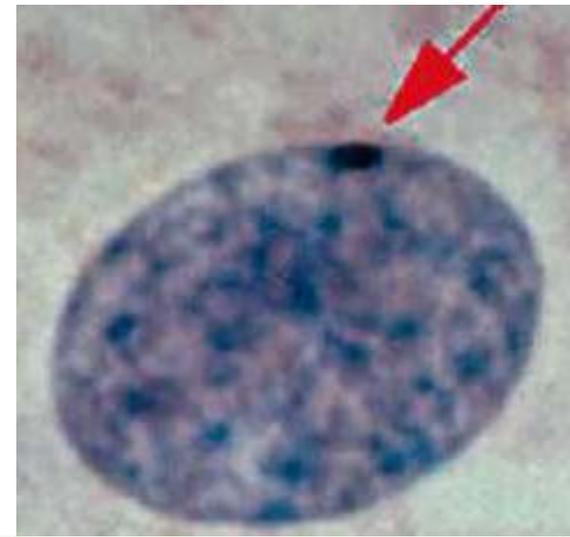
2. особенности структурно-функциональной организации хроматина определенных хромосомных локусов (ремоделлинг хроматина: гетеро- и эухроматин), влияющих на экспрессию генов, и РНК-интерференция



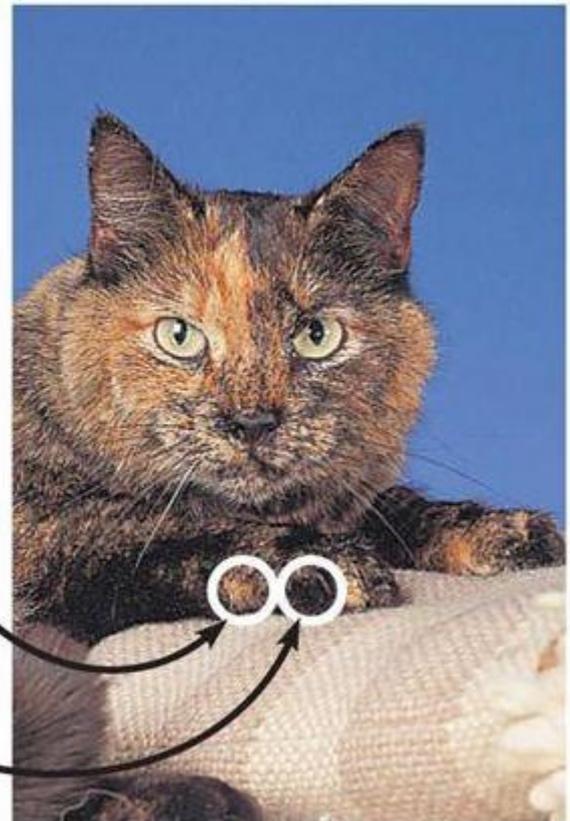
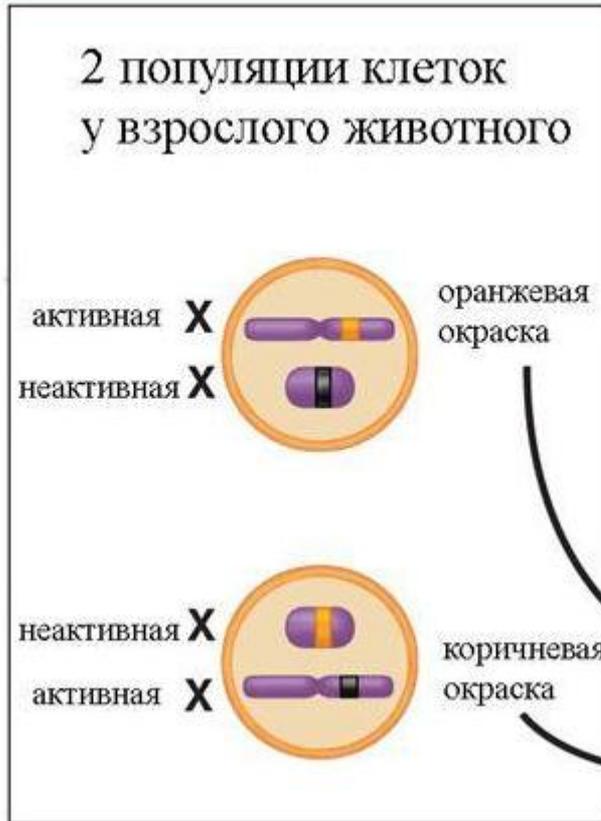
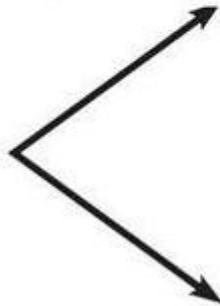
NET RESULT: EACH DNA MOLECULE HAS BEEN PACKAGED INTO A MITOTIC CHROMOSOME THAT IS 10,000-FOLD SHORTER THAN ITS EXTENDED LENGTH

# Проявление эпигенетической регуляции у человека

## 3. Инактивация X-хромосомы



деление  
клеток и  
случайная  
инактивация  
X хромосом



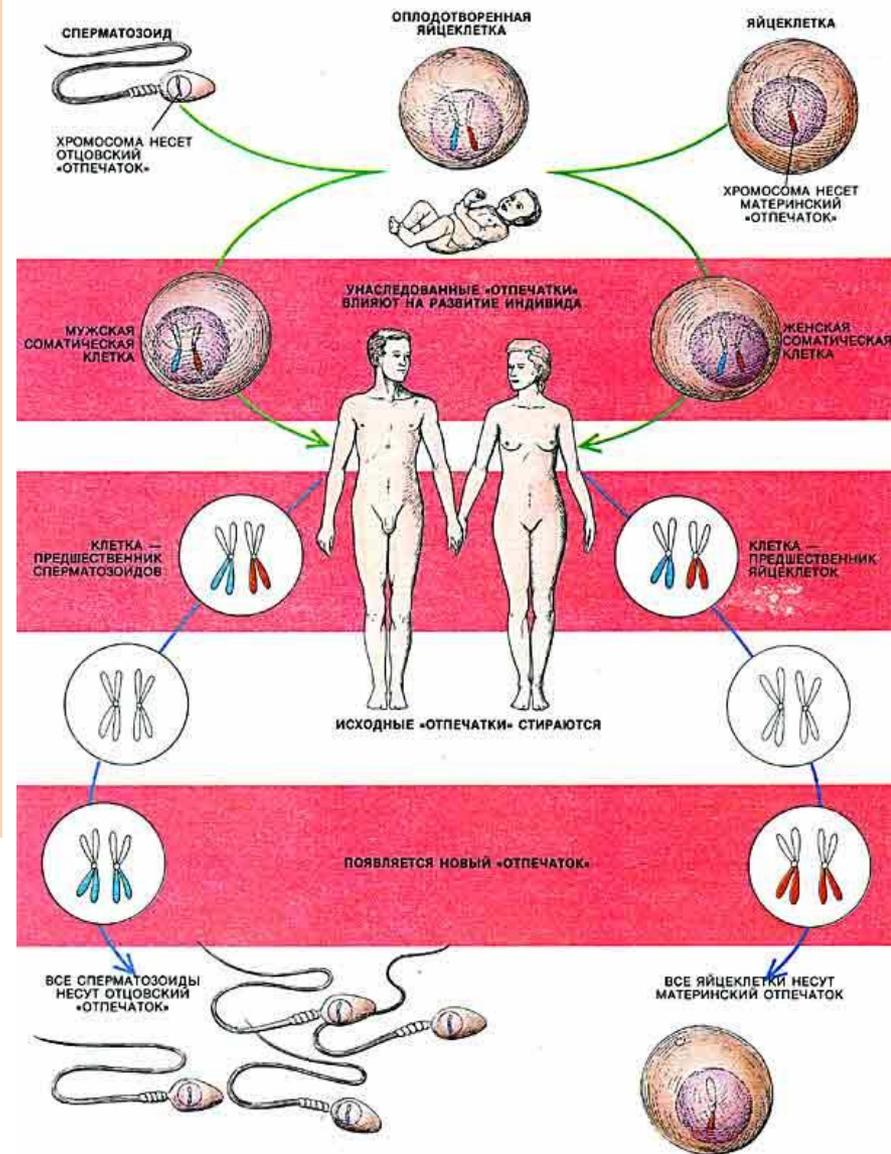
## 4. Геномный импринтинг

Впервые термин предложил в 1960г. *Хелен Кроуз* для описания селективной элиминации отцовских хромосом у насекомых.

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

Т.о., в некоторых участках генома, подверженных геномному импринтингу, экспрессируется только один (отцовский или материнский) аллель, т.е. наблюдается моноаллельная экспрессия импринтированных генов, в отличие от обычной диаллельной экспрессии.

- совокупность модификаций, которые по-разному **«маркируют»** родительские аллели, представляют собой **Эпигенотип (импринт)**



Импринтированные гены (около 100) в диплоидной клетке млекопитающих обычно экспрессируются только с **одного аллеля (моноаллельная экспрессия генов)**.

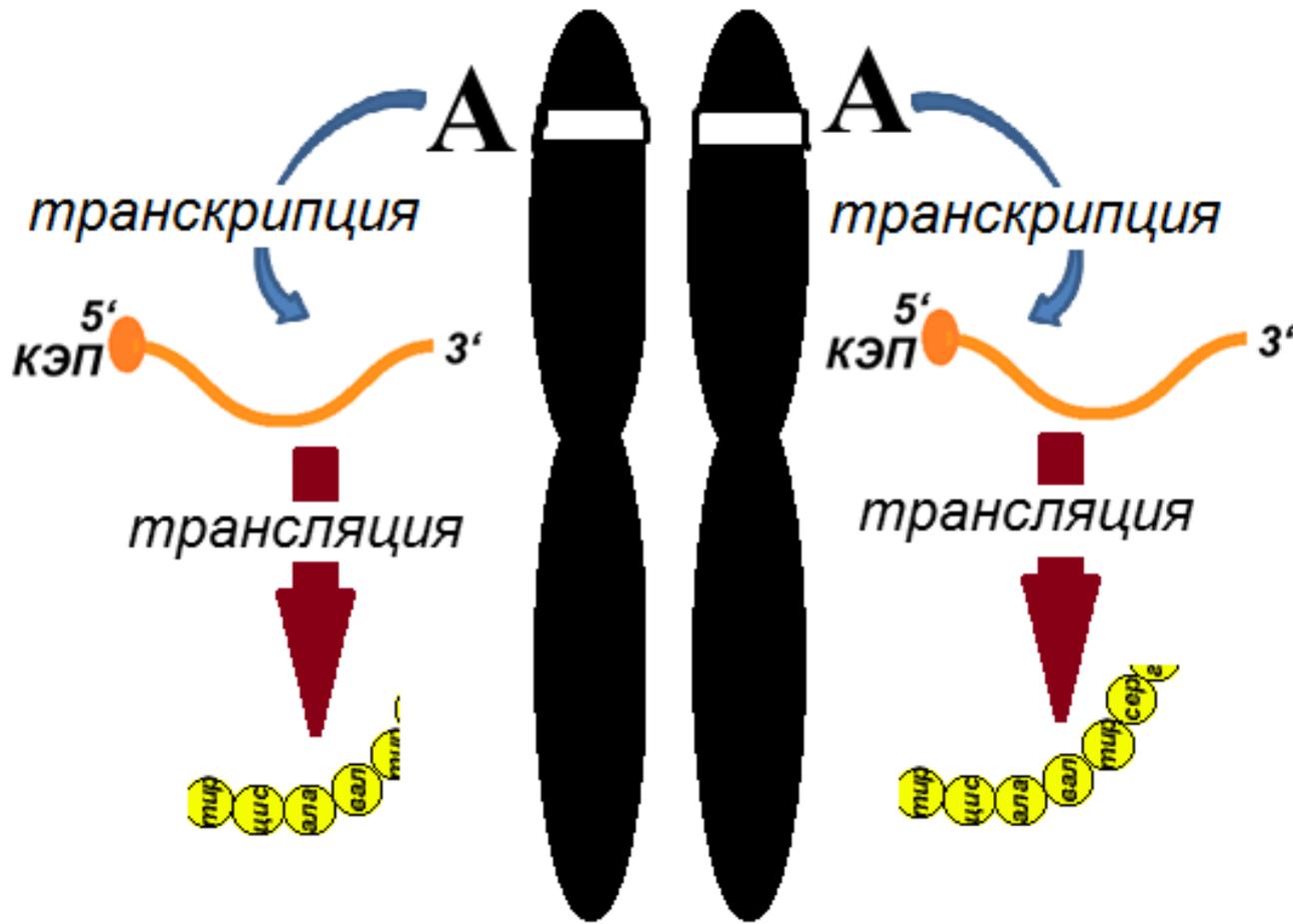
**Второй аллель, вследствие наличия на нем некоего «ОТПЕЧАТКА», импринтирован (выключен или подавлен) и не экспрессируется.**

*Например, если импринтирован материнский ген, то экспрессируется отцовский аллель и наоборот.*

### **Такой способ регуляции работы генов**

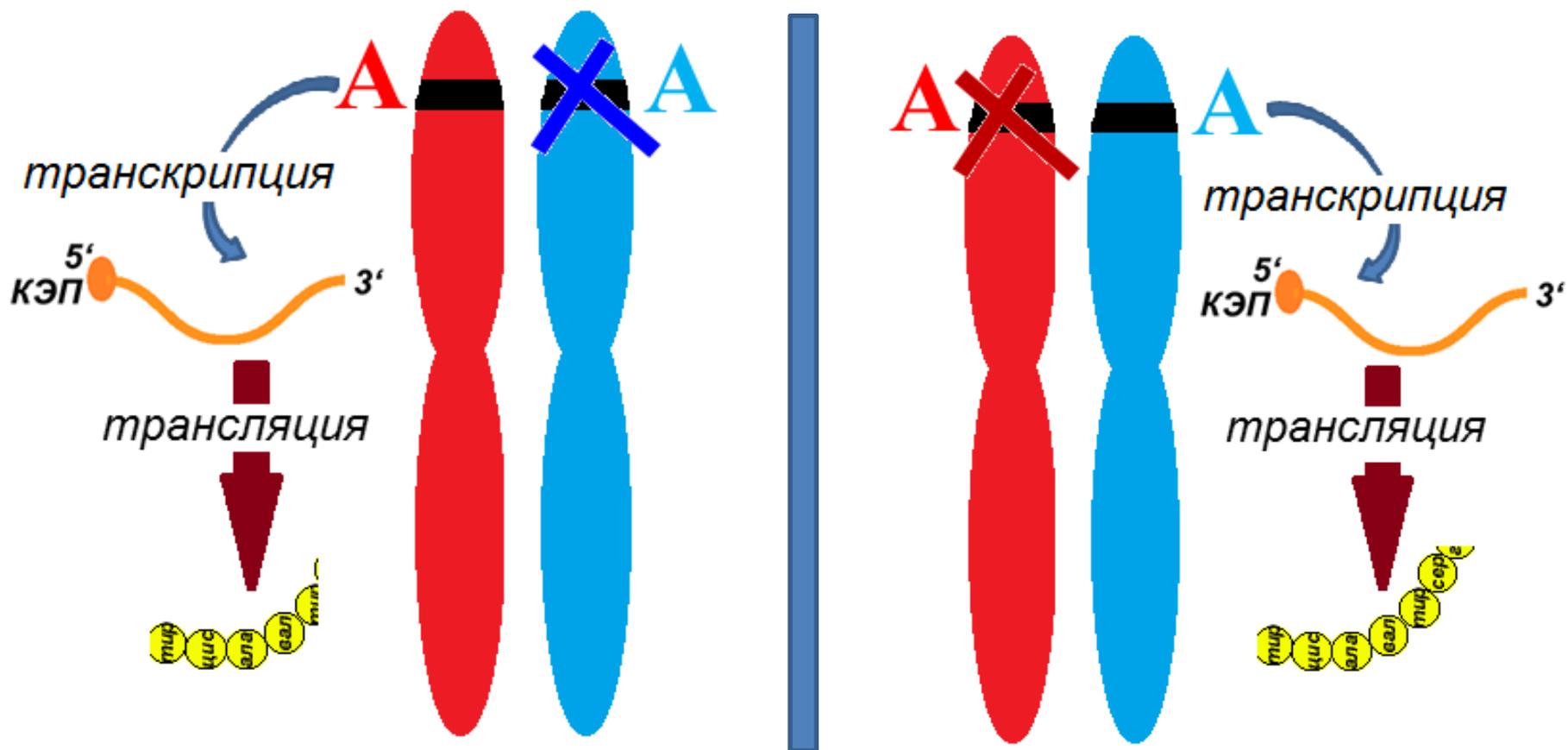
- **свидетельствует о неэквивалентном вкладе родителей в геном потомков**
- **фенотипические признаки, контролируемые импринтированными локусами, могут проявляться не только в результате мутации генов, но и нарушения эпигенетической регуляции их экспрессии.**

# Реализация двойной дозы генов



**Геномный импринтинг изменяет дозу генов**  
(например, контролирующих рост эмбриона, клеточную пролиферацию и дифференцировку)

## Моноаллельная экспрессия генов



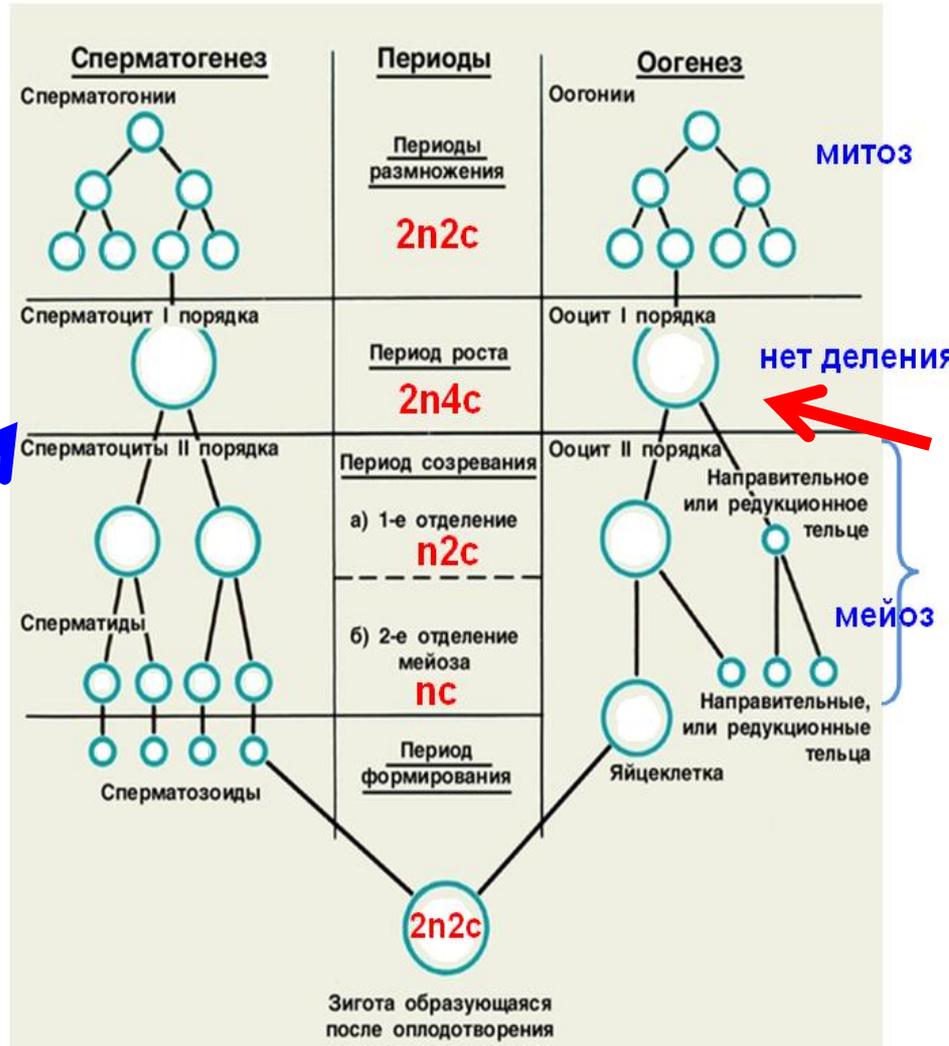
# Выключение аллелей при моноаллельной экспрессии



происходит на этапах дифференцировки гамет



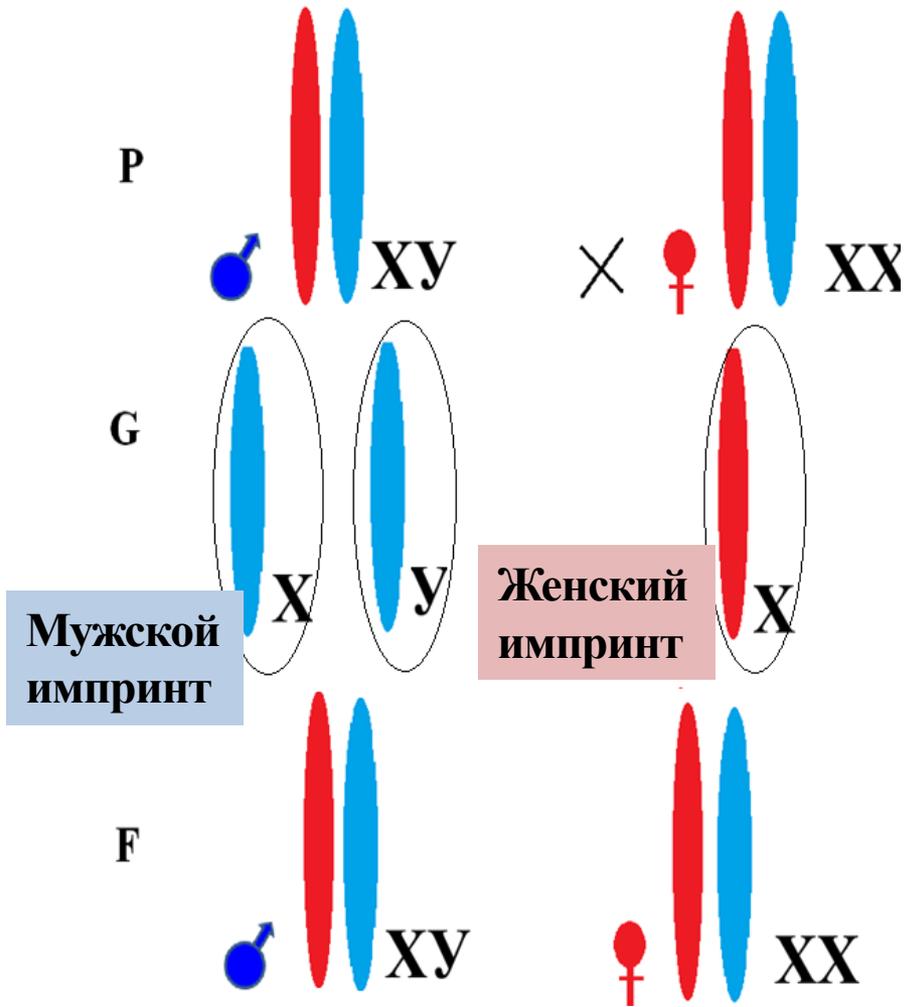
В сперматогенезе срок установления мужского эпигенотипа окончательно не установлен. Вероятно это происходит на стадии сперматоцита I порядка до наступления (или во время) профазы I мейоза



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



В основе эпигенетической «маркировки» отдельных участков генома и явления геномного импринтинга в частности лежат специфические структурно-функциональные изменения отдельных участков хромосом, происходящих **во время формирования мужских и женских половых клеток,** которые приводят к стойким функциональным различиям экспрессии гомологичных генов у потомства.



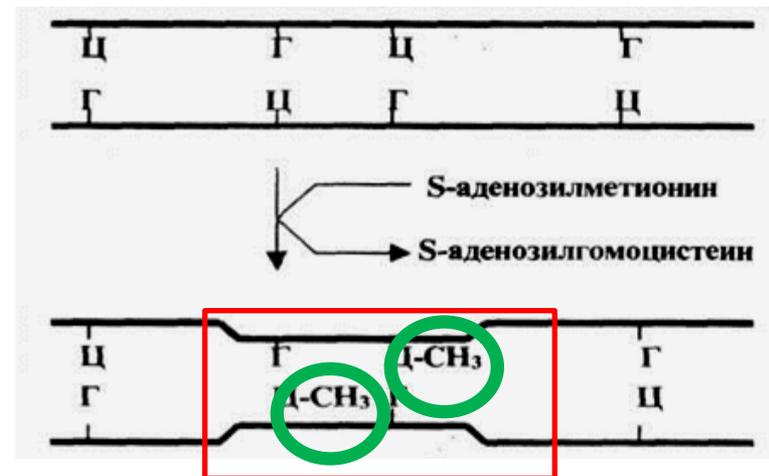
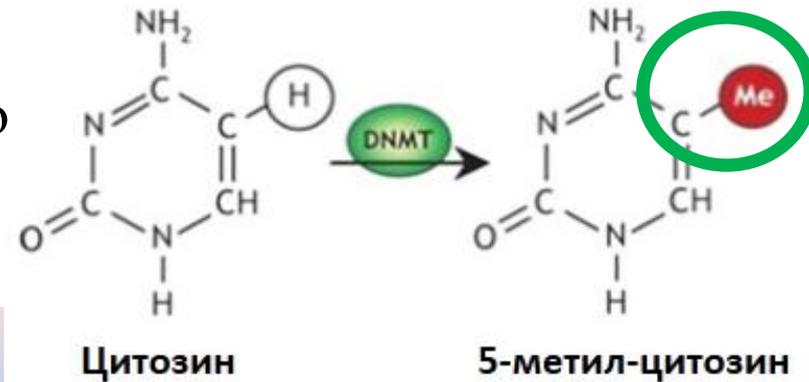
Что обеспечивает «стирание» отпечатков родителей (на уровне премордиальных клеток) и установление «новых» отпечатков (в зрелых половых клетках)

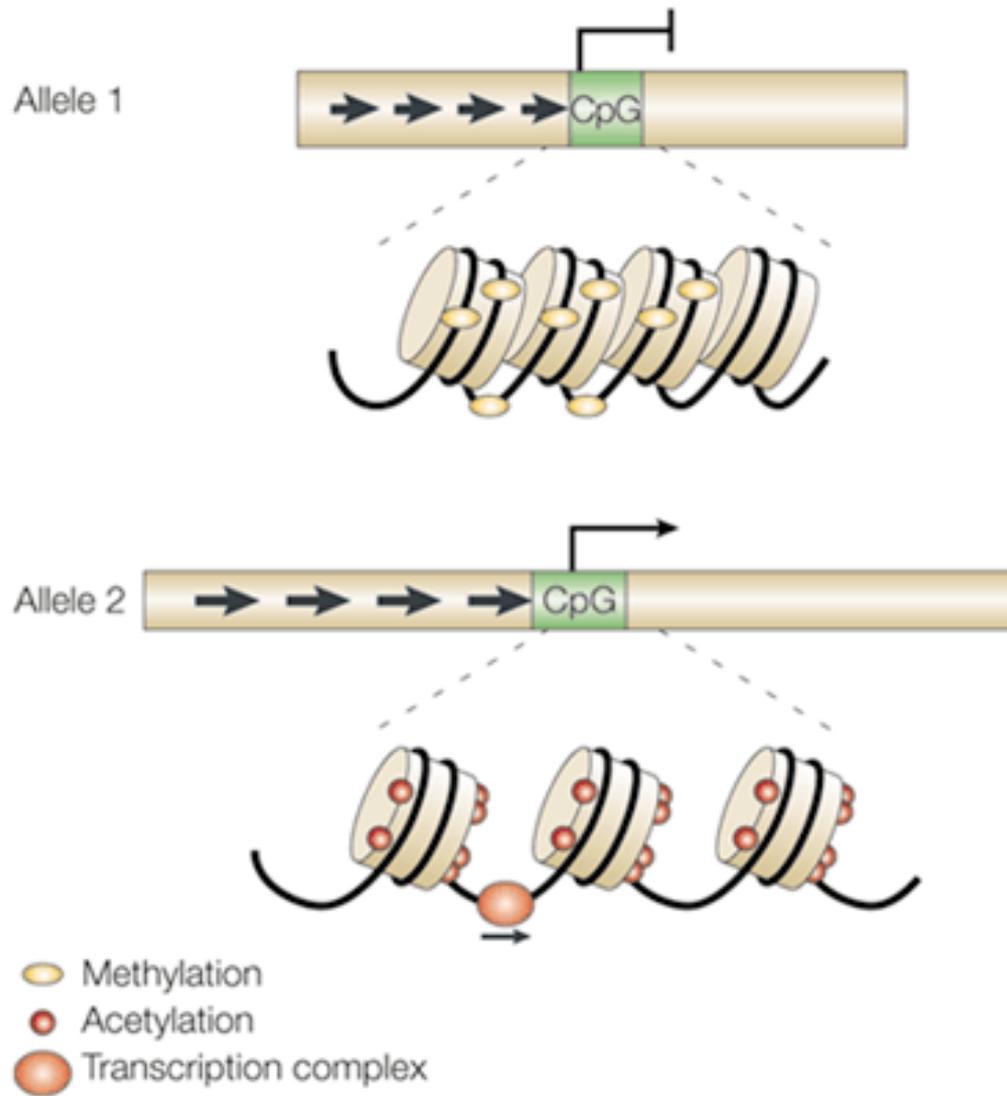
Основную роль в этом процессе играют специфические для особей разного пола реакции метилирования цитозиновых оснований (в CpG-динуклеотидных участках) **ДНК** (в C<sub>5</sub> позиции, симметрично в двух цепочках), которое устанавливается в ходе гаметогенеза и выключает транскрипцию генов.

## Модели смены эпигенотипа хромосом в гаметогенезе

1. Переключение эпигенотипа только в той гомологичной 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

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.

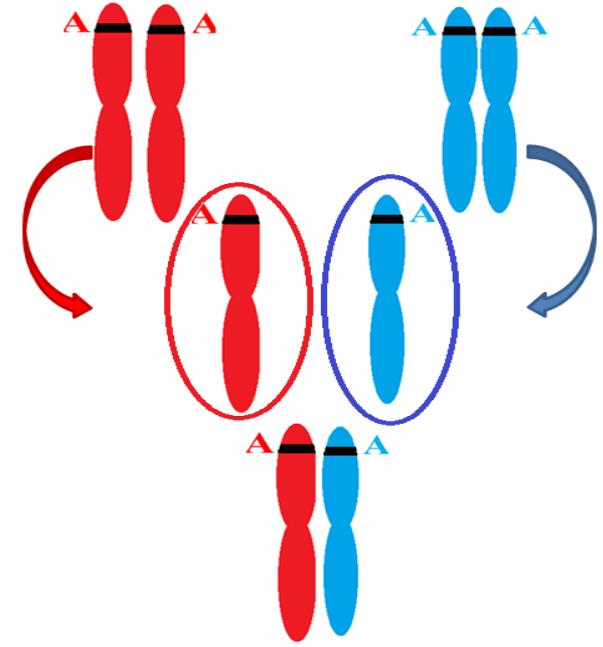
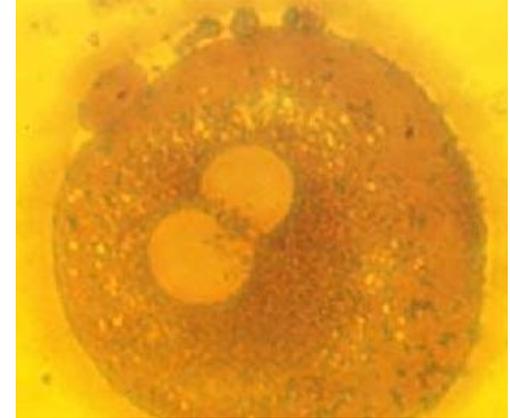
Биологическое значение которого **восстановление** диплоидного набора хромосом ( $2n$ )

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

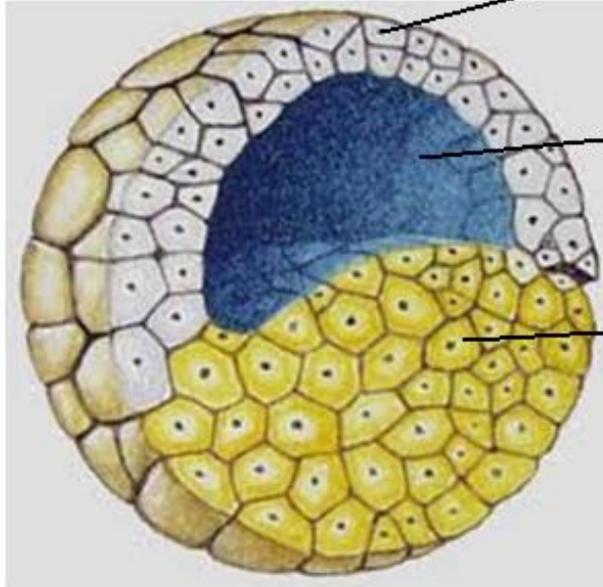
Мужской и женский пронуклеусы считаются **генетически**

**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



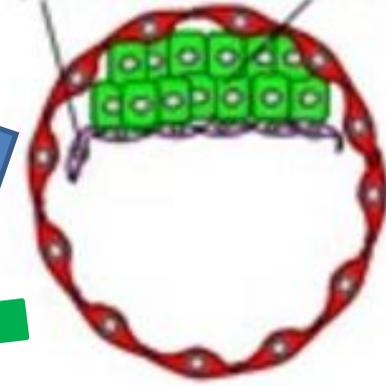
Трофобласт

Образование хориона

Бластоцель

Эмбриобласт

Hypoblast Epiblast



Гипобласт -

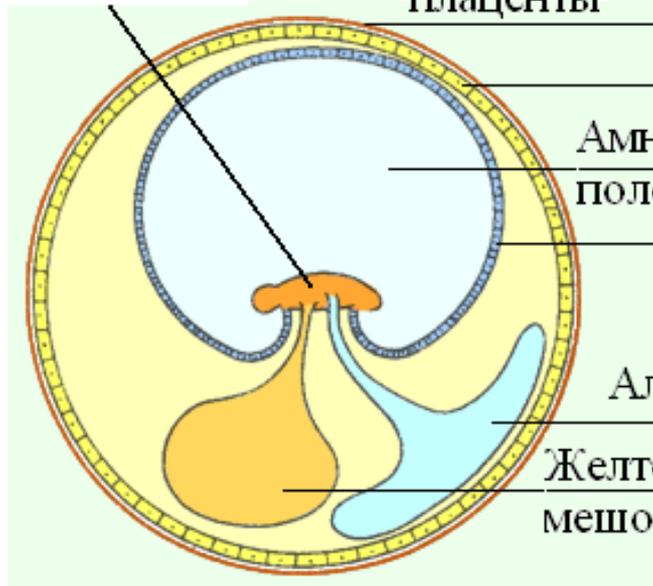
образование желточного мешка.

Эпибласт

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

# Зародыш

Материнская ткань плаценты



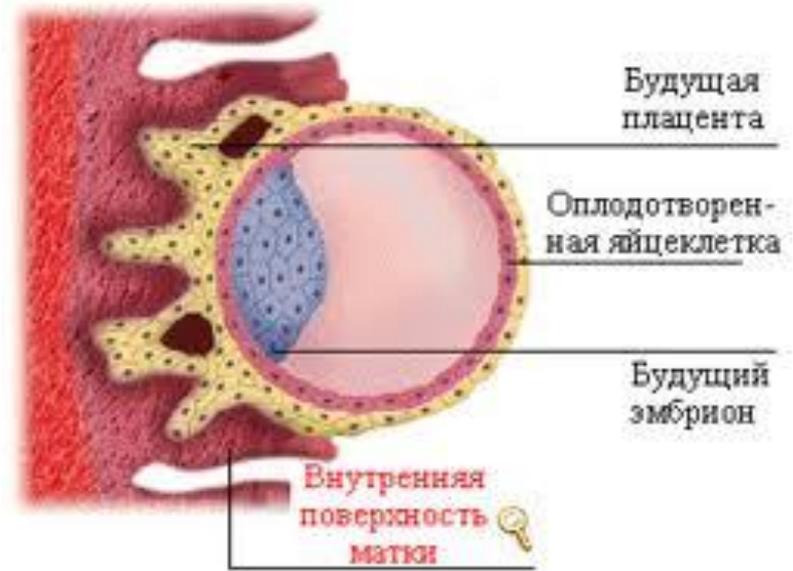
Хорион

Амниотическая полость

Амнион

Аллантаис

Желточный мешок



Будущая плацента

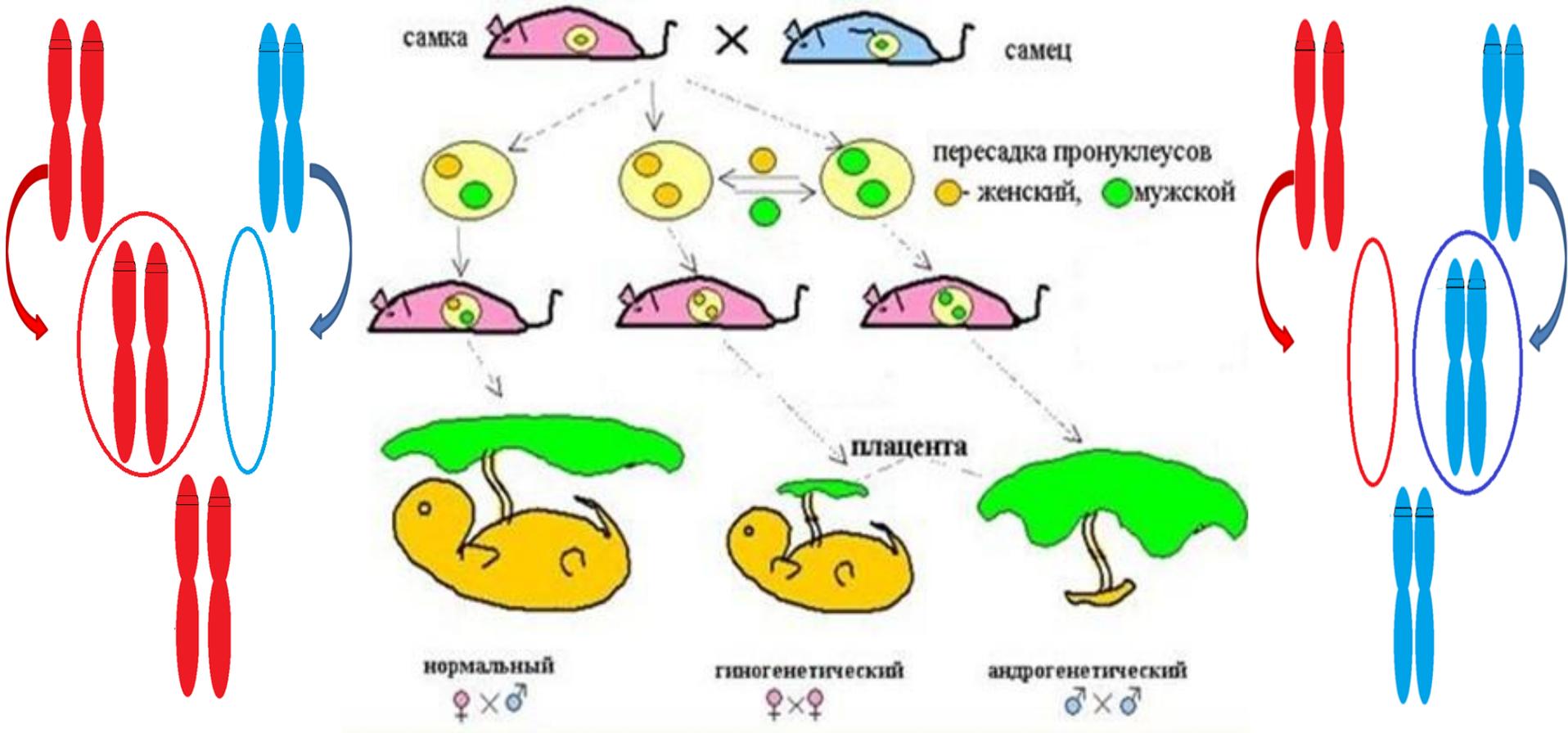
Оплодотворенная яйцеклетка

Будущий эмбрион

Внутренняя поверхность матки

# Эксперимент

## по трансплантации (пересадке) пронуклеусов на мышах



**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.

# Эпигенетическая патология у человека (1)

Это проявление  
Импринтинга целого генома

**Тератома**

Исход гиногенетической  
ЗИГОТЫ

**Пузырный занос**

Исход андрогенетической  
ЗИГОТЫ

**Триплоидия**

**Гиноид**

**Андроид**

# Тератома

(эмбриональная опухоль)

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

Причина: два набора материнских хромосом.

**Тератома** (чудовище+опухоль) — это опухоль содержащая ткань или орган организма.

В тератоме могут присутствовать: волосы, мышечная ткань, костная ткань, зубы, глаза, конечности и пр.



Маленькая (4 сантиметра) киста яичника



# Истинный пузырный занос

– хорошо развиваются  
плацентарные структуры (из-за  
бурного разрастания трофобласта),  
нет эмбриональных структур

Причина: два набора  
отцовских хромосом

Оплодотворение яйцеклетки,  
лишенной материнских хромосом  
двумя сперматозоидами

Выявляется в сроки 11-25 нед беременности,

Первым клиническим признаком является несоответствие  
размеров матки сроку беременности: матка больше срока  
беременности.

Макроскопически визуализируются отечные хориальные  
ворсинки, пузырьки.



## Пузырный занос



# Триплоидия

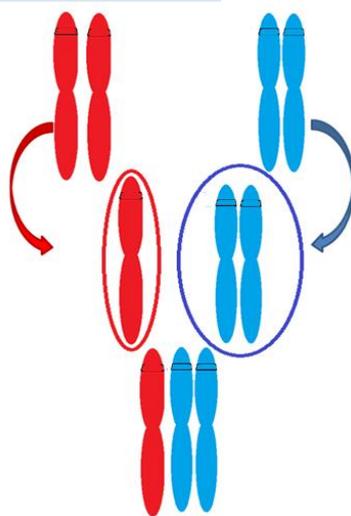
## Андроид

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.

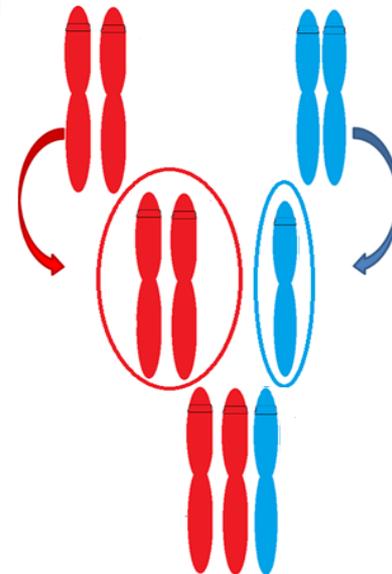


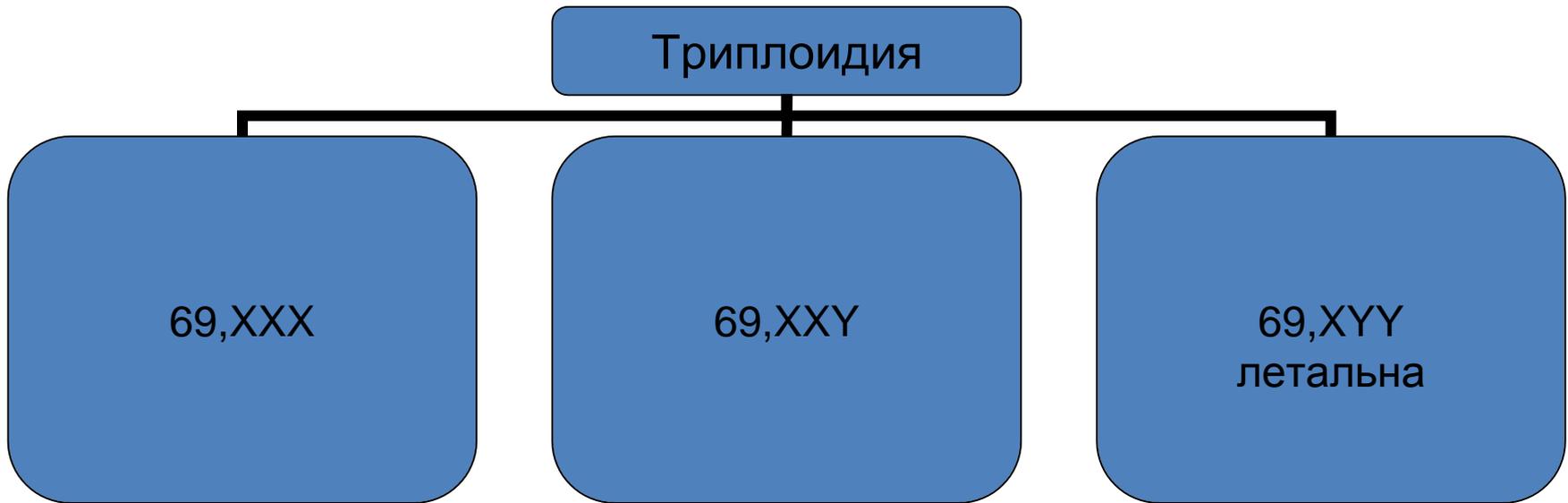
## Гиноид

Причина:  $2n$  - мать +  $n$  - отец

Проявление:

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





## Механизмы формирования триплоидии

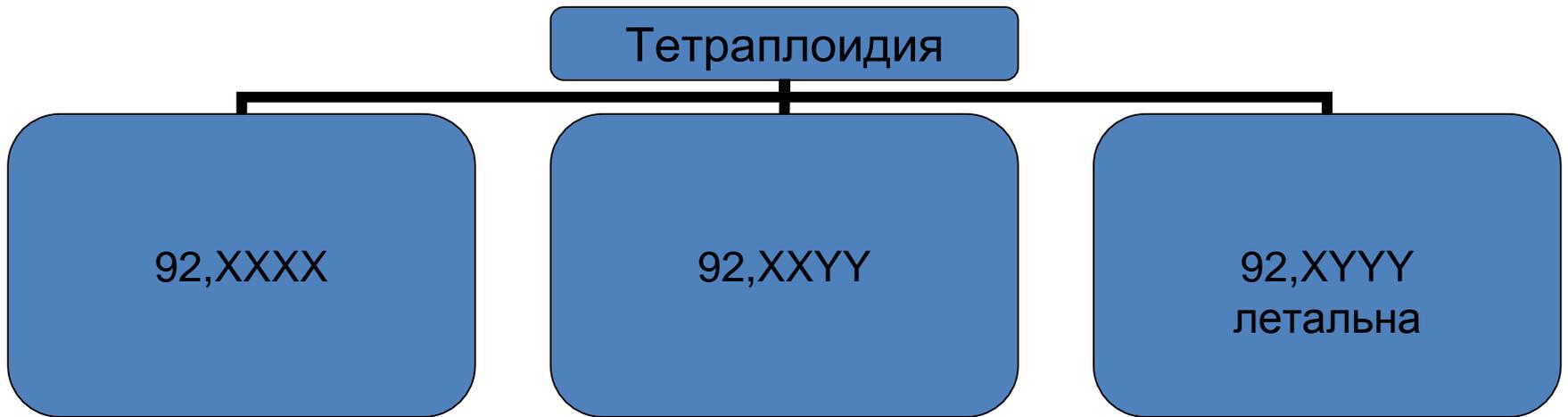
- диспермное оплодотворение 50-65%
- слияние диплоидной и гаплоидной гамет 20-35%
- эндорепликация одного из родительских геномов в диплоидной зиготе

# Основные клинические проявления триплоидии

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



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

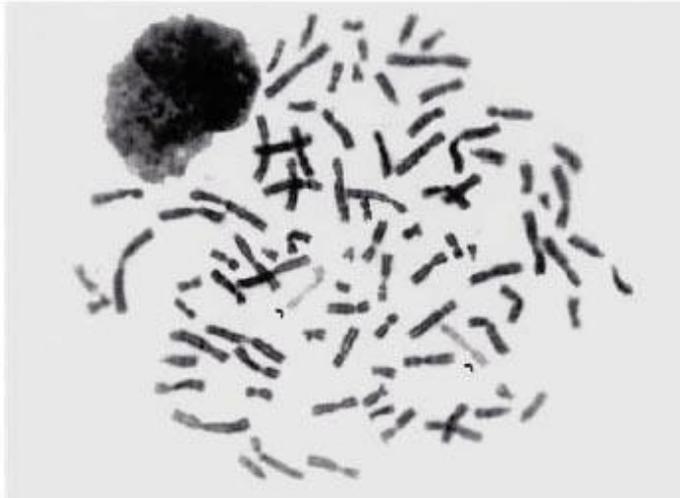
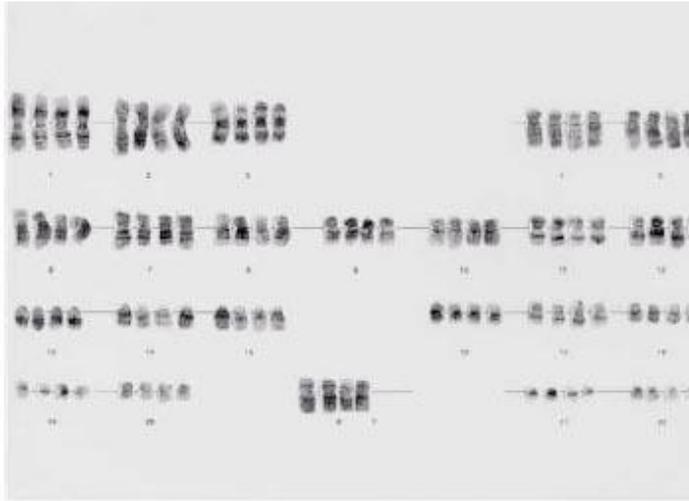


## Механизмы формирования тетраплоидии

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

# Основные клинические проявления тетраплоидии

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



## Чистый вариант тетраплоидии у пациента в возрасте 26 месяцев

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

**Однородительская диссомия** - 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 хроматид  
во II мейотическом делении  
Приводит к гомозиготизации

# Схематическое изображение нерасхождения одной пары хромосом в 1-м мейотическом делении.

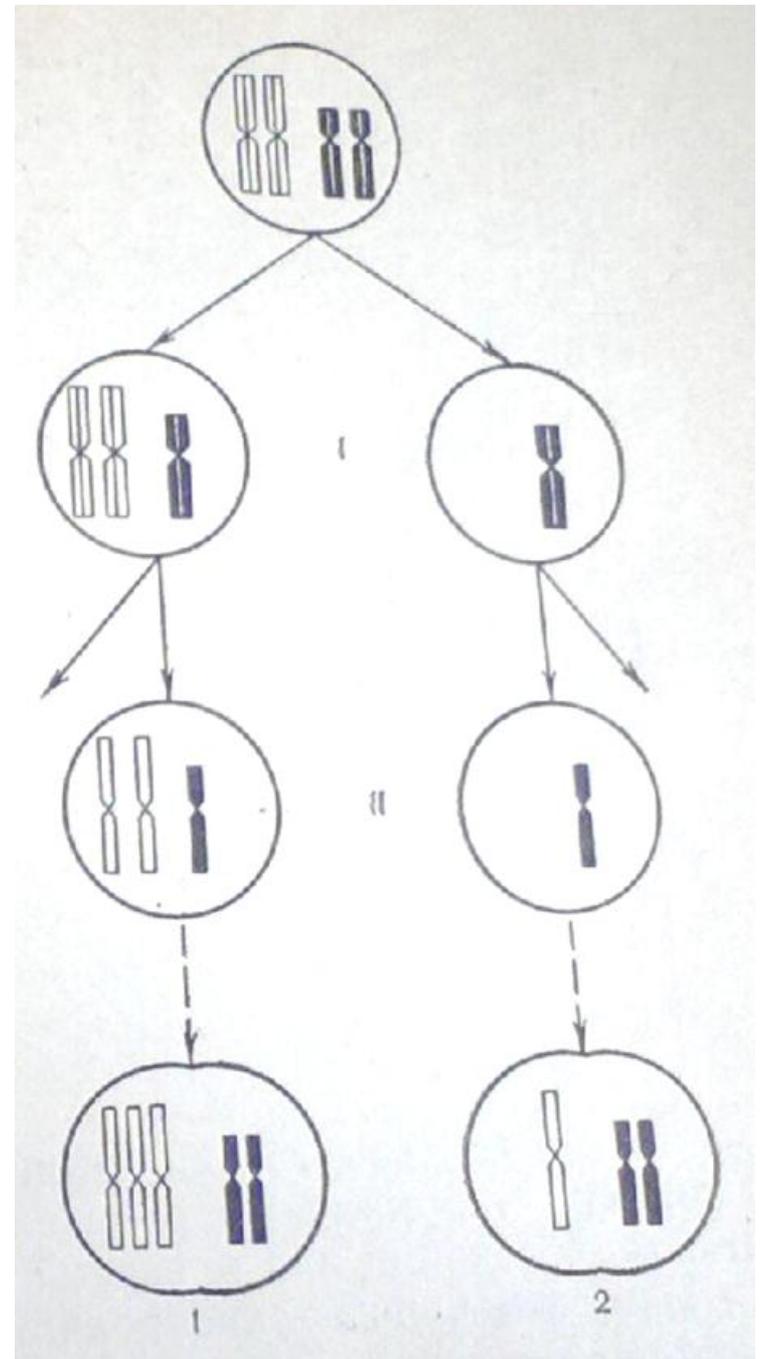
В результате слияния аномальной гаметы с нормальной гаметой образуются зиготы с

- трисомией (1)
- или моносомией (2) по данной хромосоме.

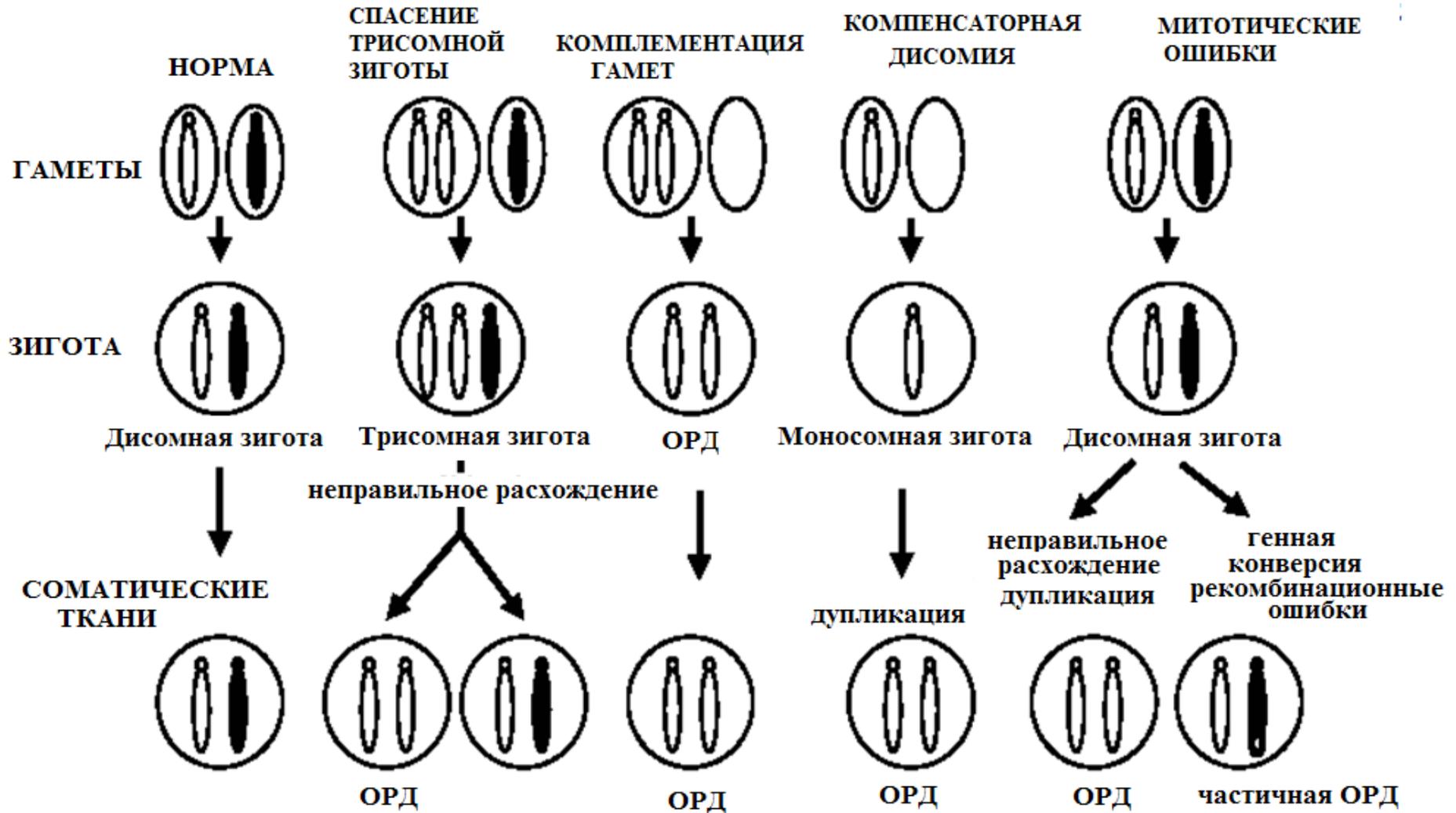
А – мейотические деления I и II;  
Б – зиготы 1 и 2.

А

Б



# Однородительская дисомия



## **Разные хромосомы вносят различный вклад в нормальное развитие плода.**

- **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 сопровождалась отклонениями от нормального развития и гибелью плода**

## **Болезни импринтинга**

- это заболевания в основе которых лежит нарушение функции импринтированных участков генома

- *Феномены импринтинга отдельных генов и хромосом 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 болезни

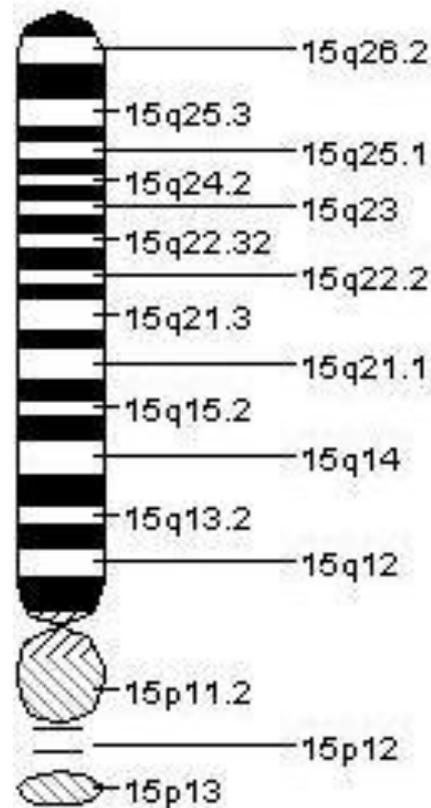
Т а б л и ц а 6.1. Предполагаемые «болезни импринтинга» у человека

Заболевание	Хромосома	Происхождение
Синдром Адамса—Оливера		Материнское
Болезнь Альцгеймера		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

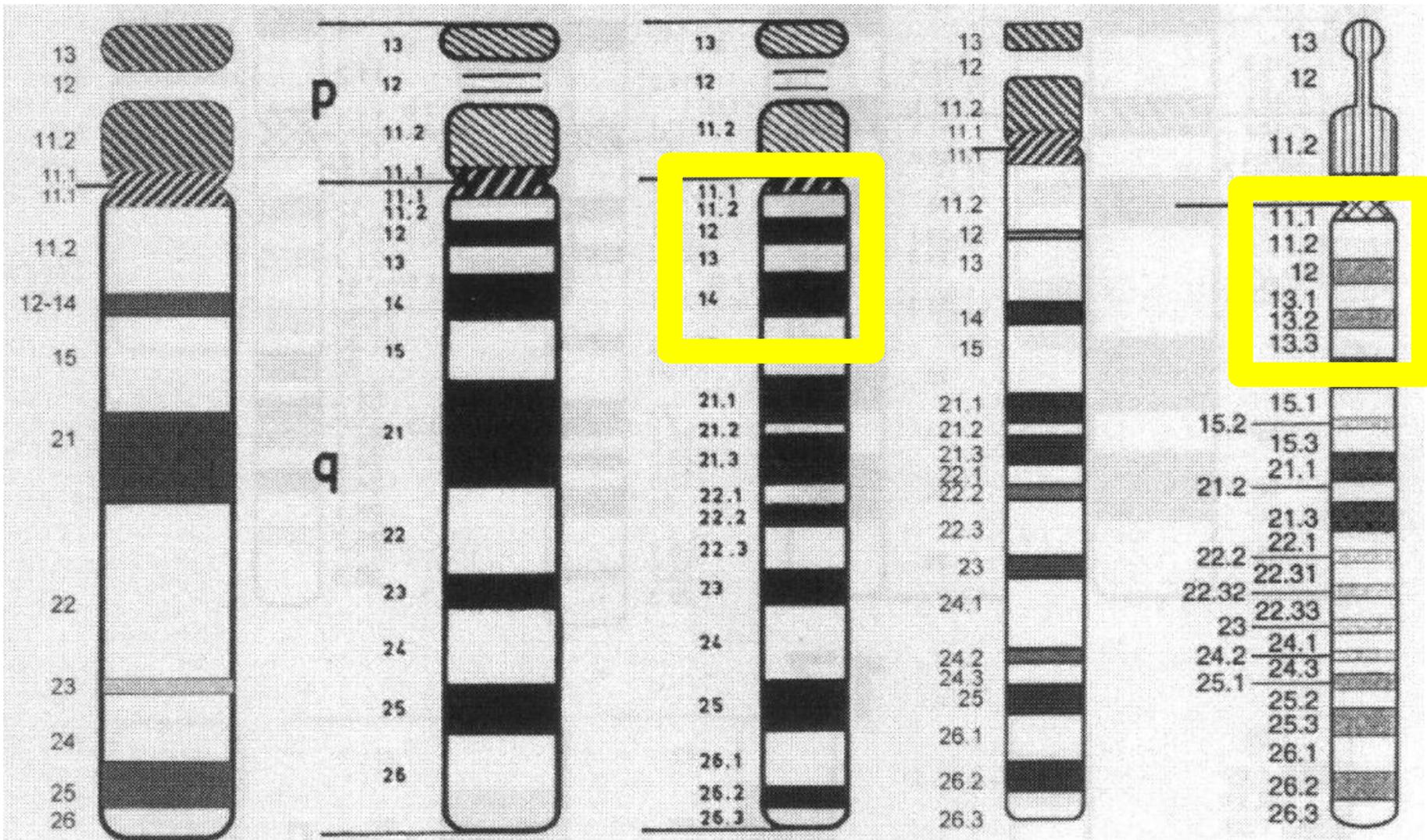


# Синдром Ангельмана (Энжельмена)

Патология  
**материнской**  
хромосомы

**15q11-q13**

# 15q11-q13



15

 Активный ген СА

 Неактивный ген СА

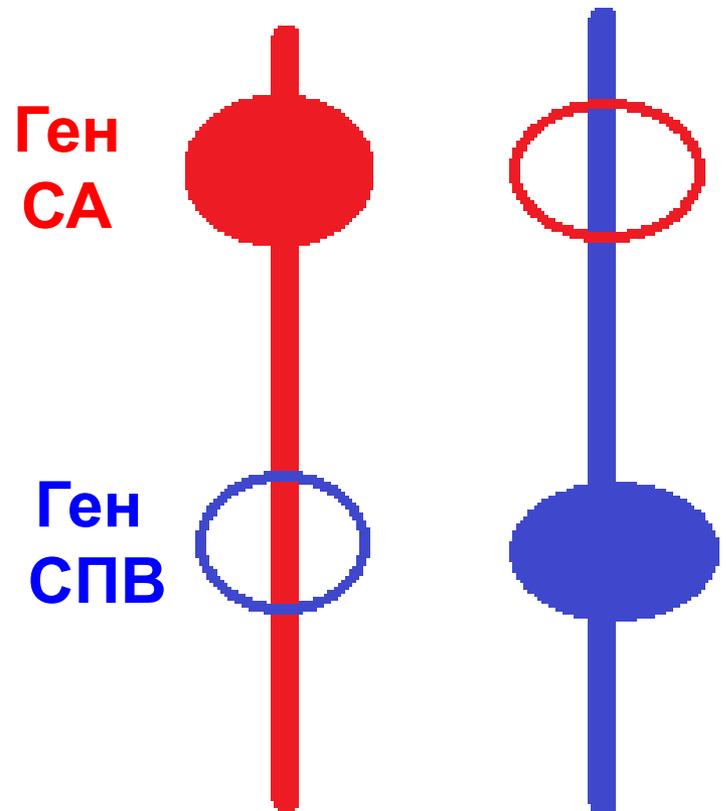
 Активный ген СПВ

 Неактивный ген СПВ

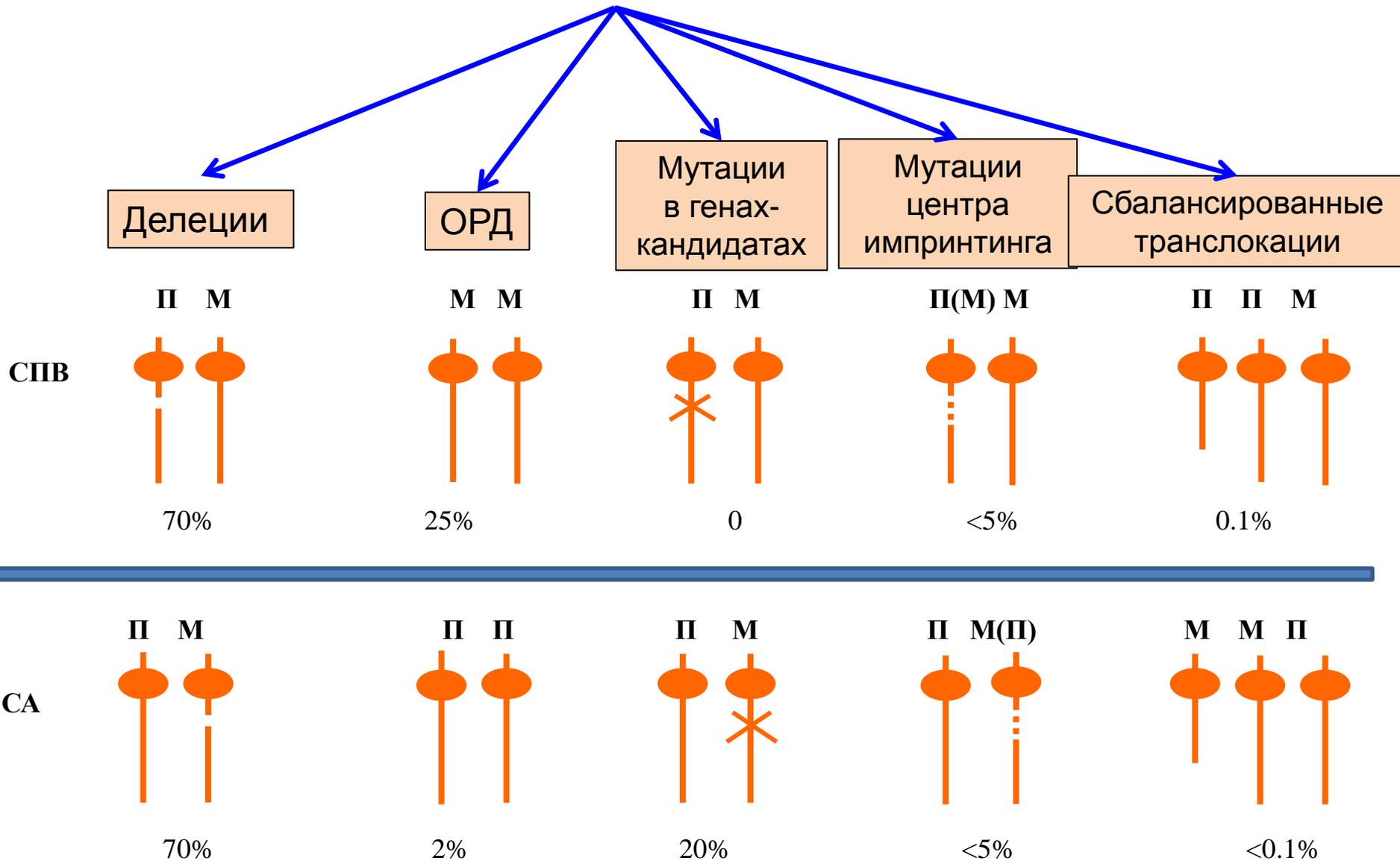
**В норме** у здорового человека наблюдается **моноаллельная экспрессия** генов СА и СПВ в следствие наследуемого геномного импринтинга (эпигенетическая наследственность).

Ген СА – активен и экспрессируется на материнской хромосоме

Ген СПВ – активен и экспрессируется на отцовской хромосоме

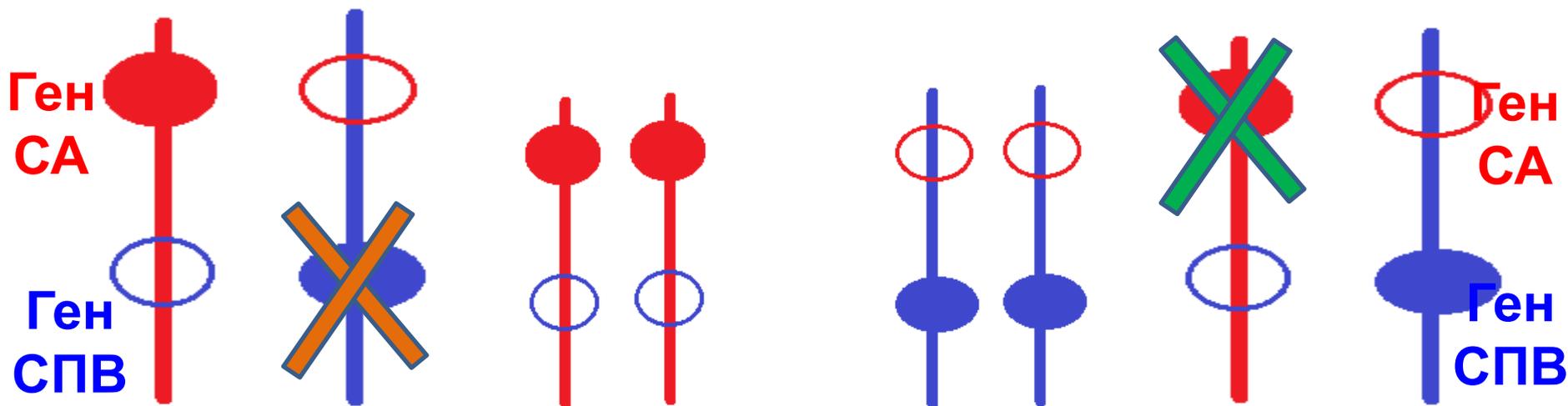


# Причины, приводящие к СПВ и СА.



Если регион **СПВ** отсутствует  
на **отцовской** хромосоме  
или имеет место  
материнская ОРД  
→ экспрессии гена не  
происходит  
→ формируется  
функциональная  
нуллисомия  
→ развивается фенотип  
**Синдрома Прадера-Вилли**

Если регион **СА** отсутствует на  
**материнской** хромосоме  
или имеет место отцовская  
ОРД  
→ экспрессии гена не  
происходит  
→ формируется  
функциональная  
нуллисомия  
→ развивается фенотип  
**Синдрома Ангельмана**



## Мутации в генах-кандидатах

?

Делеций и ОРД **не обнаружено**, но имеются фенотипические эффекты данных заболеваний

В таких семьях встречаются повторные случаи таких больных

?

В ходе исследований в хромосоме 15 были обнаружены (близко расположенные) **противоположно импринтированные гены.**

Такие гены были названы **гены-кандидаты**

**Ген-кандидат СПВ**  
**- SNRPN**

**Ген-кандидат СА**  
**– UBE3A**

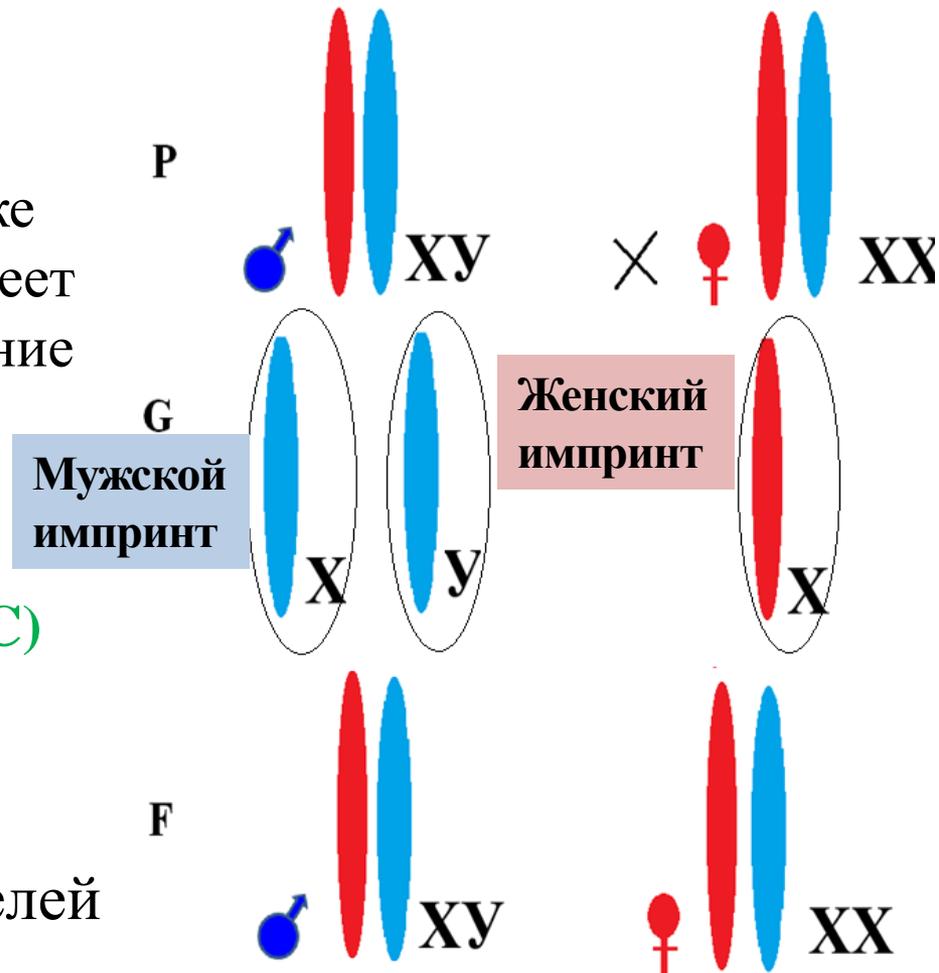
# Мутации центра импринтинга

Область 15ой хромосомы с расположенными в ней генами СТВ и его геном-кандидатом, а также геном СА и его геном-кандидатом, имеет **ЧРЕЗВЫЧАЙНО ВАЖНОЕ** значение для геномного импринтинга.

Она названа **ЦЕНТРОМ ИМПРИНТИНГА (IC)**

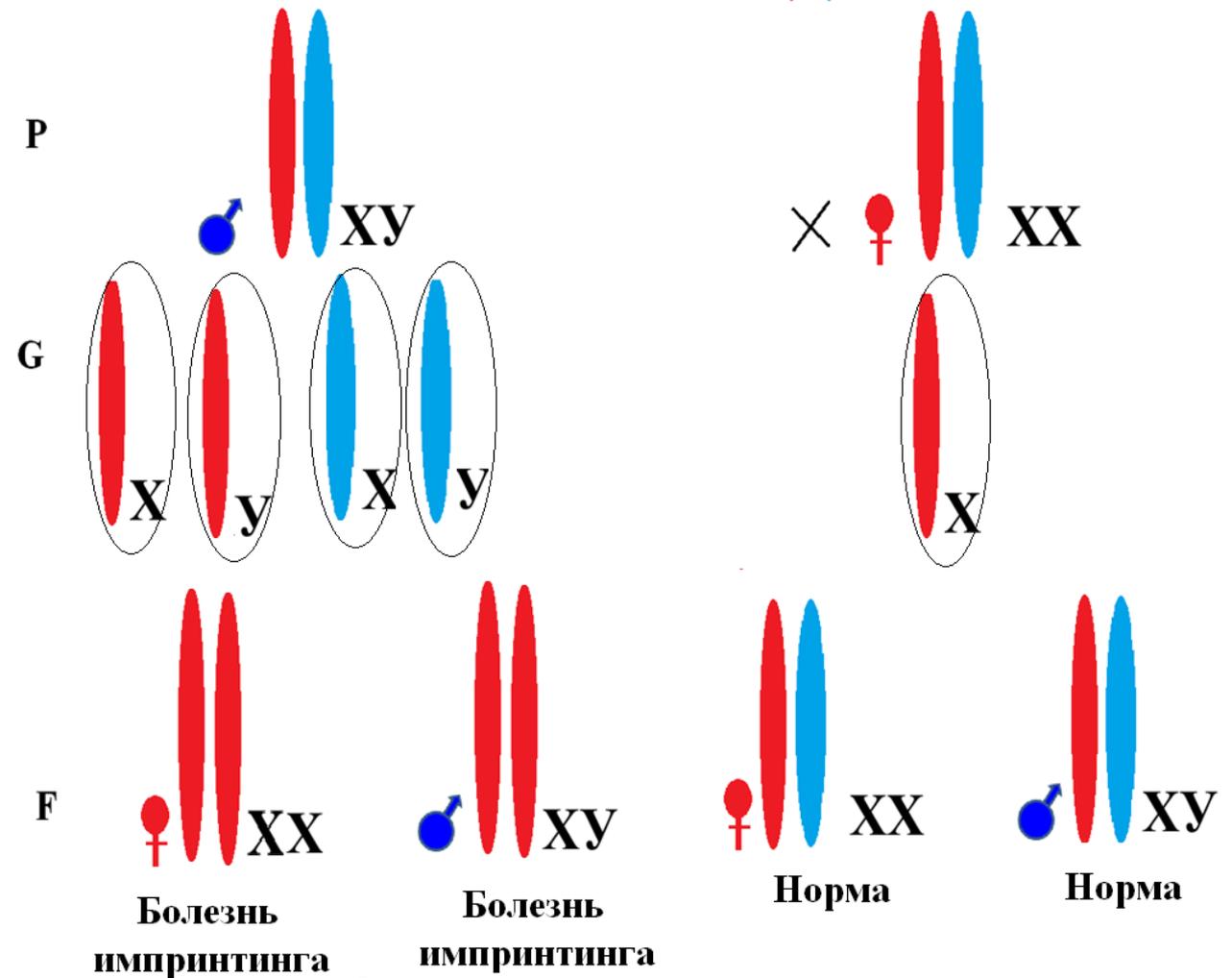
Он обеспечивает «стирание» отпечатков родителей

Мутация «центра импринтинга» приводит к ошибкам импринтинга – не происходит «стирание» отпечатков предшествующих поколений



Поэтому если в сперматогенезе отца не происходит смена «женского» импринта на «мужской» на его материнской хромосоме,

то в следующем поколении возникает состояние аналогичное ОРД, которое будет давать фенотип болезни импринтинга (СА или СПВ)



**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

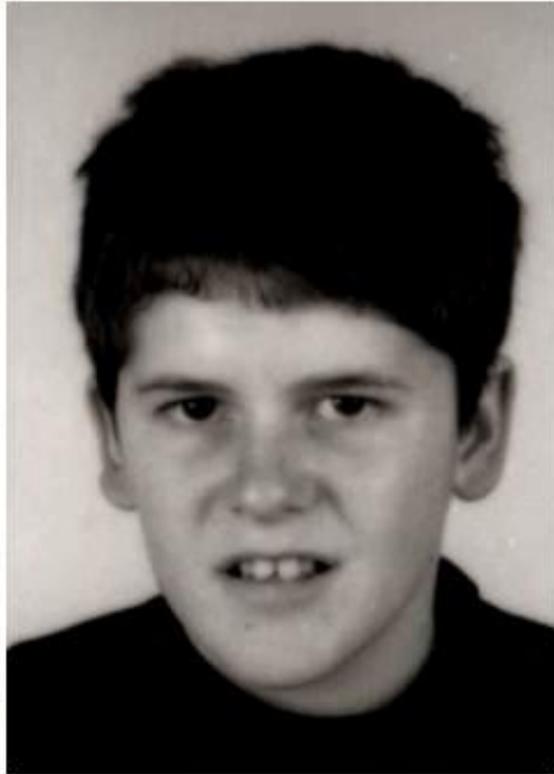
*Частота синдрома в популяции 1:10-20 тыс.*

- 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



# Синдром Прадера — Вилли

до рождения:

- низкая подвижность плода;
- часто — неправильное положение плода;
- дисплазия тазобедренных суставов;
- ожирение;
- склонность к перееданию (чаще проявляется к 2-м годам);
- пониженный мышечный тонус (гипотонус);
- пониженная координация движений;
- маленькие кисти и стопы, низкий рост;
- повышенная сонливость;
- Стробизм (косоглазие);
- сколиоз (искривление позвоночника);

пониженная плотность костей;

густая слюна; плохие зубы;

**сниженная функция половых желёз (гипогонадизм);**

**как правило, бесплодие;**

речевая задержка,

задержка психического развития;

отставание в освоении навыков

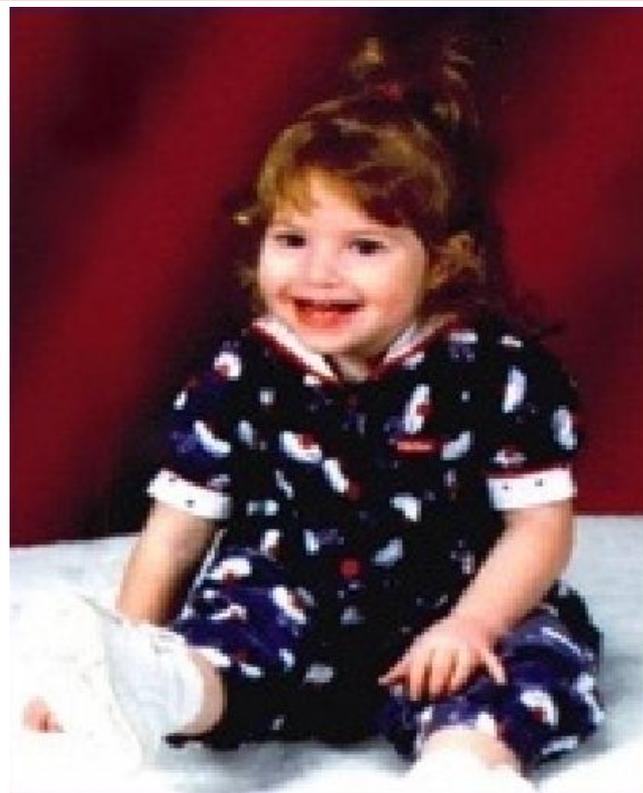
общей и мелкой моторики.

более позднее половое созревание.

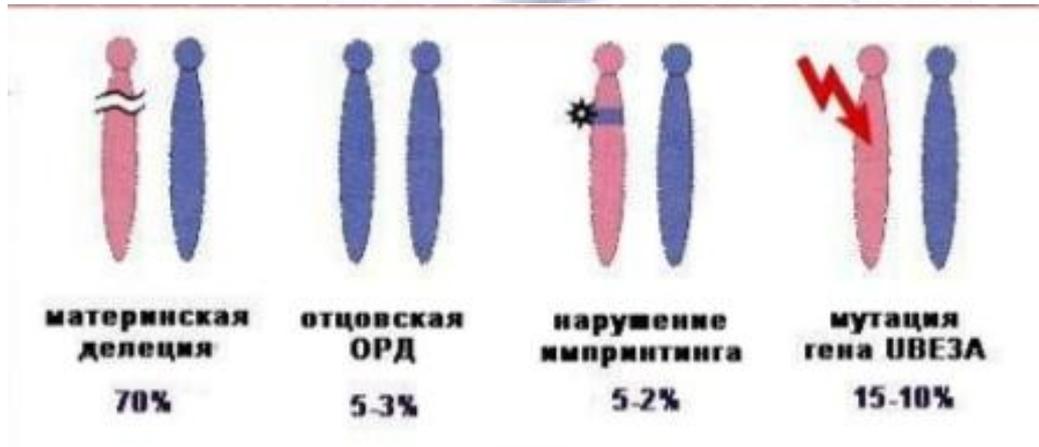
**Внешние признаки:** у взрослых выражена переносица; лоб высокий и узкий; глаза, как правило, миндалевидные; губы узкие.

Но все это нельзя найти в одном ребенке, чаще встречается не более пяти вышеуказанных признаков.

# Синдром Ангельмана (15q11-q13)



*Частота синдрома  
в популяции  
составляет 1:20000*



# Синдром Ангельмана



## 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.



# Синдром Ангельмана

## Признаки дисэмбриогенеза:

- микробрахицефалия с уплощенным затылком,
- большая нижняя челюсть,
- приоткрытый рот с выступающим языком,
- макростомия,
- редко растущие зубы,
- гипопигментация

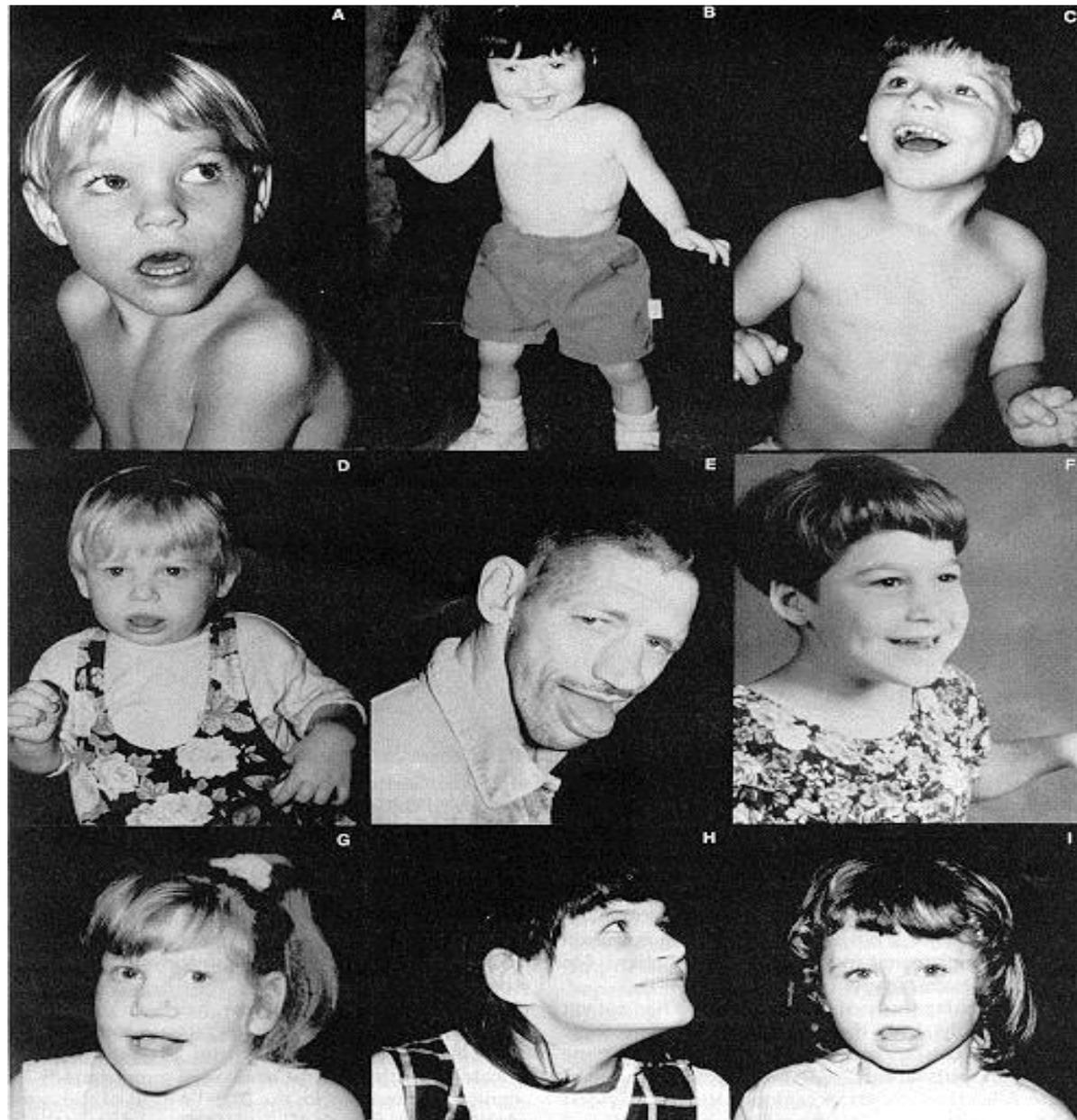
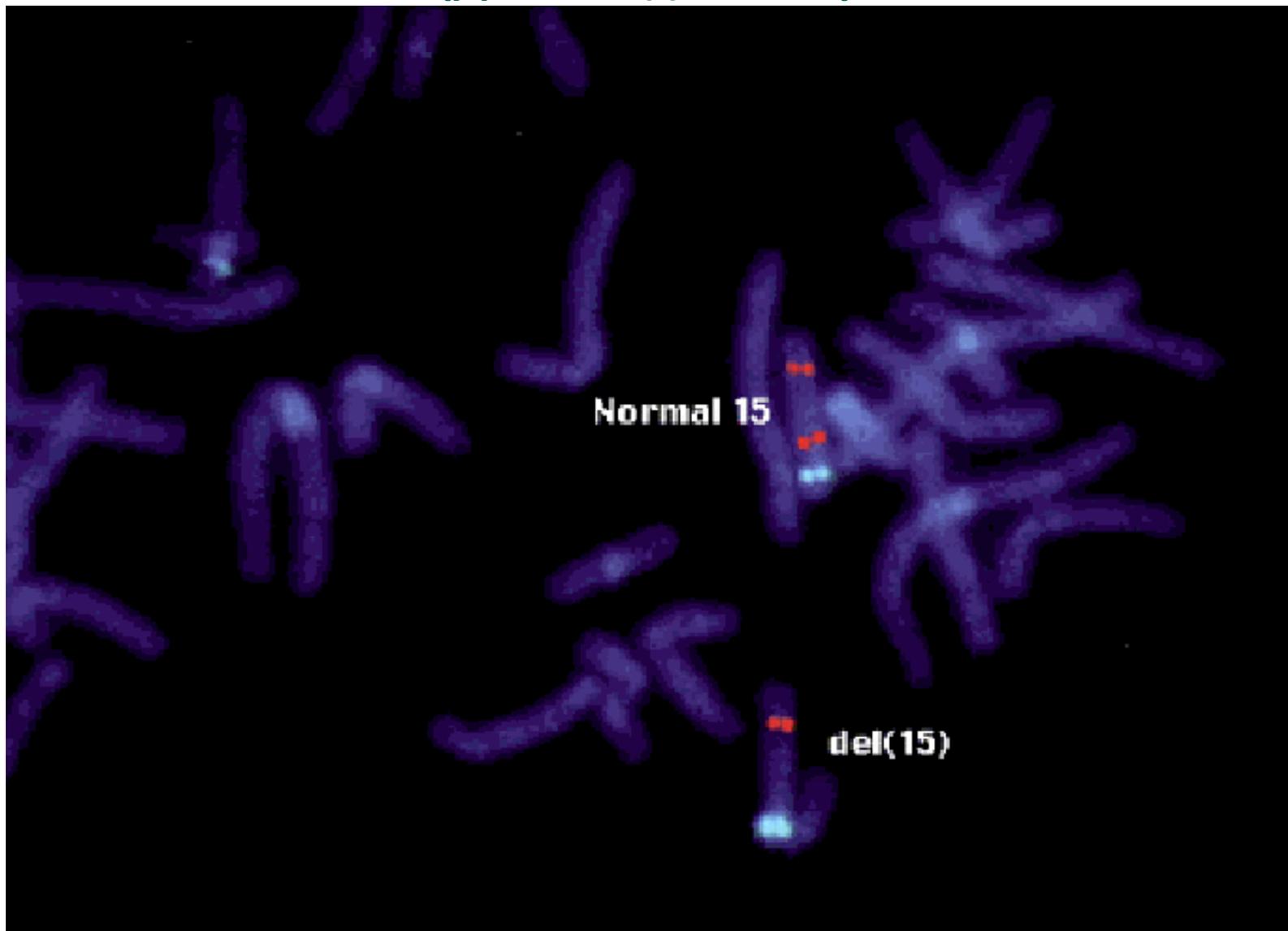


FIGURE 1. Composite of unrelated individuals with AS illustrating some typical behavioral and facial appearances. All individuals except C have typical large deletions of 15q11-13. Individual C has no abnormality yet detected of his chromosomes 15. See text for details.

**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)

# Синдром Мартина-Белл

синдром ломкой X-хромосомы,  
*fragile X mental retardation syndrome*,  
**FraX** (от англ. *fragile* — хрупкий, ломкий)



Развитие синдрома связано с **экспансией единичных тринуклеотидов** (ЦГГ) в X хромосоме и приводит к **недостаточной экспрессии белка FMR1**, который необходим для **нормального развития нервной системы**.

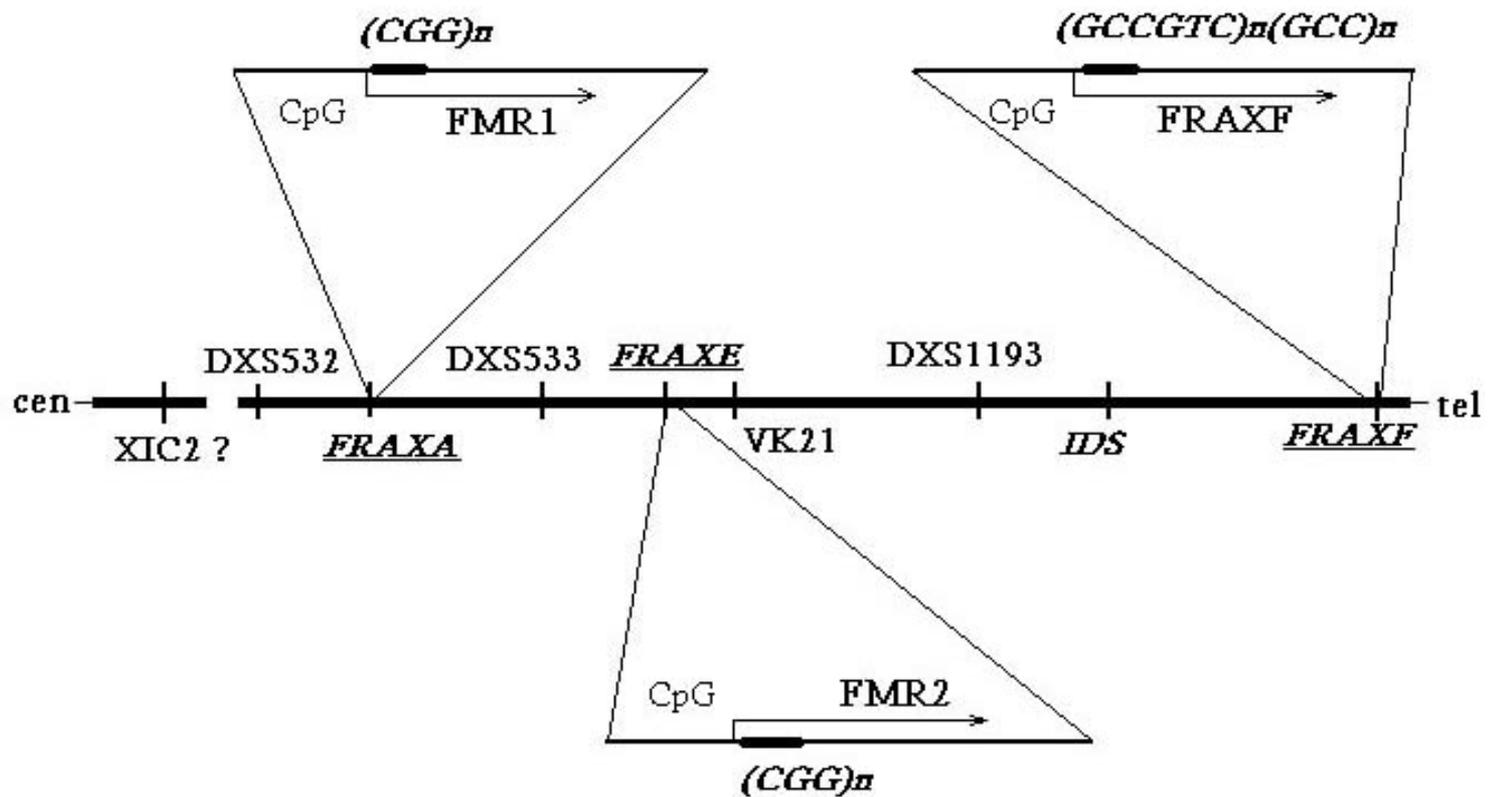


**ЭКСПАНСИЯ ТРИНУКЛЕОТИДНЫХ ФРАГМЕНТОВ** - патологическое состояние: вариант генетической мутации, характеризующийся появлением в ДНК "бессмысленных" повторов тринуклеотидов, которые могут приводить к дезорганизации функционирования ДНК или синтезу патологического белка, накапливающегося в клетках, что приводит к гибели клетки.

Лежит в основе ряда заболеваний (синдрома Мартина-Белла, болезни Гентингтона, болезни Кеннеди, спиноцеребеллярных дегенерации и т.д.), **тяжесть которых зависит от числа повторов тринуклеотидов**.

Общая особенность этой группы заболеваний - более раннее начало и нарастание тяжести их клинических проявлений из поколения в поколение, что обычно отражает увеличение числа тринуклеотидных повторов (феномен антиципации).

# Схема расположения фолатчувствительных ломких сайтов на X-хромосоме



	<b>Число триплетов CGG</b>	<b>Метилирование промотора гена FMR1</b>	<b>Фенотип СМБ</b>
<b>норма</b>	<b>2-54</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>премутация</b>	<b>55-230</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>полная мутация</b>	<b>&gt;230</b>	<b>+</b>	<b>+</b>