

## БОЛЕЗНИ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИМПРИНТИНГА У ЧЕЛОВЕКА

В.П.ПУЗЫРЕВ, С.А.НАЗАРЕНКО

НИИ медицинской генетики Томского научного центра СО РАМН, Томск

Генетический импринтинг - эпигенетический процесс, дифференциально маркирующий материнские и отцовские хромосомы, который приводит к разному фенотипическому проявлению мутаций у потомства, унаследованных от матери или отца. В работе разобрано взаимоотношение генетического импринтинга с болезнями человека. Собранные данные по случаям униродительской дисомии и ранней эмбриональной смертности, идентификации внутригенных делеций и точечных мутаций у пациентов, имеющих ряд синдромов, обусловленных эффектом импринтинга, расширяют представления об этом феномене и свидетельствуют о его важном клиническом значении.

**Ключевые слова:** генетический импринтинг, униродительская дисомия, болезни человека.

До недавнего времени в генетике господствовало представление об универсальности менделевских законов передачи наследственной информации. Однако в ходе изучения наследования многочисленных признаков и мутаций у различных организмов был обнаружен ряд фактов, которые свидетельствовали о существовании неканонических форм наследования. К их числу можно отнести явления гонадного мозаицизма, мейотического драйва, митохондриальной наследственности и генетического импринтинга (ГИ).

При гонадном мозаицизме, вследствие *de novo* возникшей мутации в части клеток-предшественников, ответственных за формирование половых клеток, имеется более высокая вероятность унаследования потомками данной супружеской пары какой-либо мутации с частотой, существенно превышающей вероятность мутационного события. Примером заболевания, возникающего вследствие гонадного мозаицизма у одного из здоровых родителей, может служить несовершенный остеогенез II типа, часто возникающий в результате новых доминантных мутаций, повторные случаи появления которого у детей одного из родителей от разных браков могут свидетельствовать о реальности существования данного феномена [24].

В основе явления мейотического драйва или искажения нормальной сегрегации хромосом в мейозе (*segregation distortion*) лежит неслучайная передача потомству определенных хромосом и локусов, в них локализованных. Этот феномен известен уже давно и хорошо изучен на дрозофилах, однако, в последнее время он обсуждается в связи с обнаружением факта преимущественной передачи некоторых аллелей у человека, связанных с моногенными заболеваниями и, в частности, при муковисцидозе [35] и миотонической дистрофии [4, 18].

При митохондриальной наследственности передача признаков потомству осуществляется исключительно по материнской линии через цитоплазматические факторы - митохондрии. Повреждение митохондриальной ДНК, сопровождающееся патологией практически у всех потомков пораженной матери, свидетельствует о митохондриальной природе заболевания. В качестве примера такой патологии может служить атрофия зрительного нерва Лебера, прогрессирующая офтальмоплегия (синдром Kearns-Sayre), некоторые формы миопатий, нефропатий и ряд других заболеваний, число которых к настоящему времени уже известно более 20 [32].

Большой интерес исследователей в последнее время вызывает феномен генетического импринтинга (от англ. *imprint* - отпечаток) или специфической памяти родительского происхождения хромосом. В генетическом смысле термин «импринтинг» впервые был применен в 1960 году Х.Кроуз из Колумбийского университета в США для

описания селективной элиминации отцовских хромосом у насекомых [6]. Долгое время это явление не замечали и лишь к середине 80-х годов интерес к нему вспыхнул вновь, когда в нескольких лабораториях, которые экспериментировали с эмбрионами мышей, были получены новые факты, подтверждающие существование ГИ у млекопитающих. В частности, этим явлением была объяснена селективная инактивация отцовской X-хромосомы у млекопитающих, а именно: в клетках производных трофобласта и внезародышевой энтодермы начиная со стадии бластоцисты обнаруживается избирательное выключение X-хромосомы отцовского происхождения, причем этот эффект является тканеспецифичным, т.е. он ограничен только провизорными органами, а непосредственно в тканях зародыша имеет место равновесная инактивация отцовской или материнской X-хромосомы [19]. Факт существования такой тканеспецифичной памяти родительского происхождения X-хромосомы свидетельствует о существовании специального механизма, детерминирующего ГИ и ставит ряд вопросов о его сущности, распространенности, эволюции и т.д.

Под ГИ понимают эпигенетический процесс, дифференциально маркирующий материнские и отцовские хромосомы, который приводит к разному фенотипическому проявлению мутаций у потомства, унаследованных от матери или отца. Обычно у организмов имеется биаллельная экспрессия генов, и лишь в участках генома, подверженных импринтингу, экспрессируется только один отцовский или материнский аллель, т.е. наблюдается моноаллельная экспрессия импринтированных генов. Установлено, что в основе ГИ лежат специфические структурно-молекулярные изменения отдельных участков хромосом, происходящие во время формирования мужских и женских половых клеток, которые приводят к стойким функциональным различиям экспрессии гомологичных генов у потомства. Точные механизмы, лежащие в основе ГИ неизвестны, однако, основную роль в этом процессе отводят специфическому метилированию цитозиновых оснований ДНК, которое выключает транскрипцию генов [26]. Вследствие ГИ для нормального развития организма в его диплоидном хромосомном наборе должны обязательно присутствовать два разных гаплоидных набора хромосом отцовского и материнского происхождения. Отклонение от этой закономерности, прежде всего по хромосомам, содержащим импринтированные участки генома, влечет за собой нарушение нормального процесса развития.

В настоящее время стала проясняться важная роль ГИ в таких фундаментальных общепроизводных проблемах как механизмы экспрессии генов, индивидуальное развитие организмов, возникновение рака и эволюция. Особый интерес приобретает проблема генетического импринтинга в связи с наследственной патологией человека. Примеров заболеваний, в основе этиологии которых лежит нарушение функционирования импринтированных участков генома накопилось уже настолько много, что можно говорить об особом классе болезней генетического импринтинга [1, 2, 11].

Связь феномена ГИ с этиологией ряда наследственных болезней человека можно проследить на разных уровнях организации генетического материала. Так, на уровне генома доказательство роли ГИ в патологии дает анализ фенотипического проявления триплоидий. Триплоиды, имеющие соотношение гаплоидных наборов хромосом отца и матери как 2:1 (диандрические триплоиды), обладают сильно развитой кистозной плацентой (частичный пузырный занос) с задержкой развития собственно эмбриональных структур, в то время как при обратном соотношении гаплоидных наборов родителей (дигенические триплоиды) имеет место сильное угнетение роста плацентарных тканей и отсутствие ее кистозной дегенерации. В то же время при удвоении гаплоидного набора отцовских хромосом и полном отсутствии хромосом матери у зародышей с псевдонормальным кариотипом отцовского происхождения (полный пузырный занос) наблюдается более резко выраженное кистозное перерождение ткани хориона по

сравнению с диандрическими триплоидами, часто приводящее к ее злокачественной трансформации - хорионэпителиоме [29]. Этот анализ показывает неэквивалентность функционирования гаплоидных наборов отцовских и материнских хромосом у зародыша с наличием существенного вклада генома отца в развитие трофобласта и большего вклада генома матери в развитие собственно зародышевых структур.

Связь феномена ГИ с патологией человека на уровне отдельных хромосом набора можно проследить на таком явлении как униродительская дисомия (УРД). Под ней понимается ошибочное происхождение диплоидии по отдельной хромосоме или ее части из одного родительского источника у зародышей или организмов с «нормальным» кариотипом. Существуют 2 типа УРД: а) изодисомия, возникающая при нерасхождении хромосом во II делении мейоза, причем обе хромосомы являются редупликационными копиями и имеют идентичную последовательность ДНК с полной гомозиготизацией хромосомного материала; б) гетеродисомия, нерасхождение хромосом в I мейотическом делении, с неидентичными гомологами.

Возможные механизмы возникновения УРД по целым хромосомам набора - гаметная комплементация, "коррекция" три- или моносомии и по частям хромосом - соматическая рекомбинация. Комплементация гамет - дополнение нуллисомной по определенной хромосоме набора одной гаметы дисомной по этой же хромосоме другой гаметы. Несмотря на низкую вероятность такого события, оно все же не является редким. Действительно, если рассмотреть частоту хромосомных aberrаций в сперматозоидах и яйцеклетках, которая была оценена на уровне 10 и 30% соответственно [20, 21], то на популяционном уровне частота УРД становится достаточно высокой, порядка 1 на 3000 зигот [10]. "Коррекция" трисомии - редукция трисомии до дисомии путем потери сверхчисленной хромосомы, происходящей от одного родителя, с сохранением двух хромосом другого родителя. Редукция трисомии может происходить как при нерасхождении хроматид в метафазе, так и при отставании хромосомы в анафазе во время первого деления зиготы или в более позднее время, с сохранением первоначальной хромосомной конституции зиготы в части клеток. Коррекция моносомии - дупликация единственной хромосомы, полученной от одного родителя, при отсутствии гомологичной хромосомы другого родителя. Соматическая рекомбинация - обмен между хроматидами гомологичных хромосом в соматических клетках. Этот механизм ведет к УРД по отдельным хромосомным сегментам. Скорее всего, именно он отвечает за формирование отцовской УРД по участку 11p15.5 в некоторых случаях синдрома Видемана-Беквита [12].

Как же соотносится униродительская дисомия с генетическим импринтингом? Если хромосома содержит импринтированные участки, то вследствие УРД аллели, локализованные в этих участках, могут быть экспрессированы или супрессированы, в зависимости от родительского происхождения УРД, что приводит к патологии развития организма. Если же хромосома не содержит импринтированных участков генома, то у индивидов, имеющих УРД по данной хромосоме набора, аномалий фенотипа не возникает.

Концепция УРД в приложении к человеку и проблемам медицинской генетики была предложена в 1980 году Э.Энгелем [9]. С момента ее обоснования эта аномалия хромосом описывается у все большего числа пациентов. Имеется несколько групп индивидов с повышенным риском возникновения УРД: 1) аномальные носители семейных сбалансированных транслокаций или центрических слияний (робертсоновских транслокаций); 2) носители мозаичных трисомий; 3) плоды с пренатально подтвержденным диагнозом ограниченного плацентарного мозаицизма.

Всего у человека возможно существование 47 типов однородительского наследования целых хромосом: 44 типа УРД по 22 аутосомам от каждого родителя - материнская (мат.) и отцовская (отц.) и 3 типа УРД по половым хромосомам. Следует



также указать на возможность возникновения неопределенного числа дупликаций сегментов хромосом однополого происхождения.

Впервые УРД у человека была продемонстрирована в 1988 г., когда Спенс с соавт. [28] обнаружили у девочки с муковисцидозом и задержкой роста с помощью молекулярно-генетических маркеров униродительскую дисомию по хромосоме 7 материнского происхождения (УРД7мат) при отсутствии хромосомы 7 отца. Вскоре Voss с соавт. [31] обнаружил еще одного подобного пациента. Третий аналогичный случай подтвердил связь между УРД7мат (изодисомией) и отставанием в росте. Эта находка стимулировала специальный поиск УРД в выборке пациентов с синдромом Рассела-Сильвера [16]. Это синдром неизвестной этиологии, включающий значительное пре- и постнатальное отставание в росте как основную черту. Кроме того, у больных отмечается также гемигипертрофия, латеральная асимметрия, непропорционально большая голова с широким лбом и сужающейся нижней частью лица, синдактилия пальцев на ногах и ряд других аномалий фенотипа. УРД хромосомы 7 была обнаружена у 4 из 30 пациентов, т.е. была подтверждена высокая частота УРД7мат у больных с данным синдромом.

К настоящему времени накоплен большой объем фактического материала по механизмам формирования УРД, конкретным хромосомам, вовлеченным в УРД у человека и фенотипическим эффектам отцовской и материнской УРД по данным хромосомам, эффектам импринтинга, обнаруживаемым через УРД и стратегии определения УРД в практике клинической генетики.

При определении фенотипических последствий УРД нужно принимать во внимание три следующих момента:

1) Проявление аутосомно-рецессивного заболевания вследствие гомозиготизации хромосомного материала при изодисомии;

2) Влияние мозаицизма по аномальному клеточному клону плаценты или плода на фенотип. Так, при исследовании 10 случаев ограниченного плацентарного мозаицизма по хромосоме 16 не было обнаружено корреляции между весом при рождении и УРД, но была выявлена прямая зависимость между процентом трисомных клеток в плаценте и весом ребенка [14];

3) Фенотипический эффект импринтинга. При наличии импринтинга аллель, полученный от родителя одного пола, функционально неравен гену, полученному от родителя другого пола. При этом возможны следующие варианты: а) сходные фенотипические аномалии для отцовской и материнской УРД; б) аномалии, отличающиеся при УРД разного родительского происхождения, вплоть до противоположных эффектов; в) летальный эффект, прежде всего на ранних сроках развития плода.

Заключение о наличии импринтинга генов, локализованных на данной хромосоме, может быть сделано с известной долей осторожности, когда несколько документированных случаев УРД имеют сходный аномальный фенотип. Из 47 возможных у человека различных вариантов УРД по целым хромосомам, к настоящему времени сообщается о 27, с очень разной частотой (см. таблицу).

К настоящему времени описано уже более 30 случаев УРД15мат у пациентов с синдромом Прадера-Вилли, который характеризуется умственной отсталостью, мышечной гипотонией, сильным ожирением, гипогонадизмом, низким ростом, акромикрией - непропорционально маленьким размером дистальных участков верхних и нижних конечностей. УРД15мат является причиной 20-25% всех случаев синдрома, а большая часть остальных случаев заболевания связана с делецией сегмента 15q11-q13 отцовской хромосомы. Установлено, что кандидатным геном данного синдрома является ген, ответственный за синтез полипептида N малого ядерного рибонуклеопротеина (SNRPN) [25]. Этот ген имеет протяженность 25 kb и состоит из 10 экзонов, активно



экспрессируется исключительно на отцовской хромосоме 15, но метилирован и репрессирован на материнском гомологе. У некоторых больных с синдромом Прадера-Вилли обнаружены случаи делеций и точковых мутаций в пределах 2 мб хромосомного

Таблица 1

Известные случаи УРД и эффект импринтинга у человека

Тип УРД	Число случаев	Эффект импринтинга	Тип УРД	Число случаев	Эффект импринтинга
2 мат	3	?	14 отц	3	?
3 мат	1	?	15 мат	>30	+
4 мат	1	-	15 отц	9	?
5 отц	1	-	16 мат	10	-
6 отц	4	?	16 отц	1	-
7 мат	8	+	20 отц	1	?
7 отц	3	-	21 мат	3	-
8 отц	1	-	21 отц	2	-
9 мат	2	-	22 мат	3	-
10 мат	1	-	22 отц	1	-
11 отц	>15	+	XX мат	3	-
13 мат	3	-	XX отц	1	?
13 отц	1	-	XY отц	1	-
14 мат	9	+			

Примечание: + - установленный эффект; - - маловероятный; ? - возможный.

домена в районе 15q11-q13, которые связаны с блокированием переключения импринтинга в направлении материнский→отцовский [7]. Такое перепрограммирование хромосом или переключение импринтинга происходит в ходе гаметогенеза.

Другой синдром, связанный с аномалиями хромосомы 15, - синдром Энгельмана (синоним - синдром "счастливой куклы"), характеризуется неадекватной счастливой улыбкой и глубокой умственной отсталостью с резкими кукольными судорожными движениями. В 70% случаев он возникает вследствие *de novo* делеции участка 15q11-q13 материнской хромосомы и лишь в 2% случаев обусловлен УРД15 отцовского происхождения. Установлено также, что около 3% случаев синдрома связаны с "мутациями импринтинга", а оставшиеся 25% обусловлены мутациями в локусе-мишени импринтинга. К настоящему времени этот локус уже установлен. Им является убиквитин-белковый лигазный ген (UBE3A) E6-AP [15]. Таким образом, в проксимальном районе хромосомы 15 имеются близко сцепленные, но противоположно импринтированные локусы, отвечающие за возникновение двух фенотипически разных синдромов - Прадера-Вилли и Энгельмана. Очевидно, что участки генома, подверженные импринтингу, кластеризованы в определенных хромосомных доменах и регулируются с помощью региональных дистанционных цисдействующих элементов - центров импринтинга.

Интересно отметить, что с помощью флюоресцентной гибридизации *in situ* в интерфазных ядрах клеток обнаружены различия в аллель-специфической репликации ДНК материнского и отцовского локусов участка 15q11-q13 [34]. Пациенты с УРД15 имели около 3-10% клеток с асинхронной репликацией, в то время как у пациентов без делеции и у нормальных индивидов наблюдалась более высокая частота клеток с асинхронной репликацией ДНК (23-36 %).

По меньшей мере 15 случаев УРД11 отцовского происхождения описано в связи с синдромом Видемана-Беквита (СВБ), характеризующимся гигантизмом, макроглоссией,

пупочной грыжей (омфалоцеле) и увеличенным риском развития эмбриональных опухолей. УРД по хромосоме 11 как этиологический фактор возникновения СВБ отмечена приблизительно у четверти всех обследованных больных с этим синдромом [17]. Особый интерес в плане выяснения механизмов регуляции работы импринтированных генов представляют случаи заболеваний, не сочетающихся с УРД. Конкретный ген, ответственный за СВБ, не выяснен, однако ряд наблюдений свидетельствует о том, что патогенез этого заболевания связан с нарушением регуляции импринтированных генов, локализованных в этом районе хромосомы 11. К настоящему времени в данном регионе картирован ряд генов и, в частности, инсулиноподобный ростовой фактор 2 (IGF2) и H19 с импринтированной отцовской и материнской экспрессией соответственно. Показано, что у некоторых пациентов с СВБ, но без цитогенетических аномалий, обнаруживается аномальная экспрессия материнского аллеля IGF2. У части из этих больных такая биаллельная экспрессия гена IGF2 сопровождается репрессией и ДНК-метилированием материнской копии соседнего гена H19 [3]. Авторы полагают, что мутации импринтинга гена H19, приводящие к инактивации материнского аллеля этого гена, могут косвенно влиять на активацию материнского аллеля IGF2. Однако кроме материнских хромосомных транслокаций, расположенных в двух кластерах, центромнее от гена IGF2 - в 200-400 кб и в нескольких миллионах пар оснований, других мутаций в этой области не обнаружено. Эти данные свидетельствуют о том, что несмотря на то, что точки транслокации находятся на значительном расстоянии от импринтированных генов, они могут нарушать регуляцию работы этих генов. Описана, однако, семья с хромосомной транслокацией в сайте 11p15.5, в которой биаллельная экспрессия гена IGF2 у больных с СВБ сочеталась с нормальным импринтингом гена P19 [3]. Эти данные говорят о сложной регуляции работы генов, расположенных внутри доменов хромосом, подверженных импринтингу.

Имеется 9 сообщений о УРД14мат, которая приводит к формированию четко определяемого синдрома. Основными и постоянными признаками данного синдрома являются низкий вес и рост при рождении, гипотония, задержка моторного и физического развития, а также преждевременное половое развитие [30]. Кроме того, у некоторых пациентов обнаруживается гидроцефалия, умеренные лицевые аномалии, маленькие руки и ноги, гиперрастяжимость суставов, хронические отиты и сколиоз. По УРД14отц имеются только два сообщения [8, 33]. У больных отмечались множественные врожденные пороки развития и умственная отсталость. Ограниченность данных пока не позволяет сделать выводы о характере фенотипических признаков, связанных с данной аномалией и очертить синдром УРД14отц.

Следует отметить, что в настоящее время, помимо четырех вышеуказанных хромосом, для которых эффект импринтинга твердо установлен, в литературе имеются отдельные сообщения и по УРД ряда других аутосом. Вызывает интерес вопрос о существовании импринтинга по половой X-хромосоме. В случае наличия данного эффекта следует ожидать разное фенотипическое проявление синдрома Тернера у больных с единственной отцовской или материнской X-хромосомой [22] или разный фенотипический эффект УРDXмат и УРDXотц. Однако, имеющиеся данные крайне скудны и позволяют говорить только о возможном или маловероятном импринтинге по этим хромосомам. Импринтированность хромосом, УРД по которым не влечет аномалий фенотипа, считается маловероятной. К их числу можно с определенной долей уверенности отнести хромосомы 13, 21 и 22.

Итак, в связи с картированием генома человека перед исследователями встает задача поиска и картирования участков хромосом, подверженных импринтингу. Первым шагом на пути решения этой задачи является поиск конкретных хромосом набора, содержащих импринтированные гены. Один из подходов к этой проблеме заключается в

оценке фенотипических эффектов УРД и, прежде всего, тех конкретных хромосом, УРД по которым приводит к негативным последствиям для организма. Большую помощь в исследовании данного вопроса могут оказать уже проведенные исследования на модельных объектах и, в частности, на мышах. Доказательства импринтированности специфических участков генома были получены в исследованиях на мышах с экспериментально созданными униродительскими дисомиями по различным хромосомам набора и их сегментам [5]. Авторы показали, что у мышей только 6 из 19 аутосом, и, в частности, хромосомы 2, 6, 7, 11, 12 и 17 имеют районы, подверженные импринтингу. Известно также, что импринтированные гены мыши, за некоторым исключением, также импринтированы и у человека. Этот факт открывает путь для проверки на предмет наличия импринтинга в первую очередь тех хромосом человека, которые имеют участки генома, синтенные хромосомам мыши.

В настоящее время нами начат систематический поиск УРД в выборке спонтанно абортированных эмбрионов человека (неразвивающиеся беременности до 12 недель и анэмбрионии). Данные, полученные на обширном эмбриональном материале, свидетельствуют, что около 50% случаев спонтанных аборт объясняются хромосомными аномалиями. Причина гибели другой половины не выявляется, и не исключено, что у части таких эмбрионов кариотип является псевдонормальным, т.е. несущим УРД по какой-либо хромосоме набора. Исследование данного материала представляется перспективным еще и потому что у мышей основным фенотипическим эффектом УРД по многим импринтированным локусам является задержка внутриутробного развития и эмбриональная гибель. Так, материнская УРД по хромосомам 6 и 12 приводит к ранней эмбриональной летальности этих животных, а УРД по хромосомам 7 и 17 вызывает гибель на различных сроках беременности, в зависимости от локуса и источника родительского происхождения [5]. Синтения между человеческим и мышинным геномами предоставляет возможность для поиска импринтированных участков хромосом, имеющих большое значение в онтогенезе и патологии пренатального периода развития человека. С этой точки зрения первоочередной интерес для проверки на УРД представляют хромосомы, синтенные вышеперечисленным хромосомам мыши и анализ униродительской дисомии (как отцовской, так и материнской) по тем хромосомам, по которым УРД не обнаружена среди живорожденных индивидов. Такими хромосомами у человека являются: 2, 6, 9, 10, 11, 19 и 20. Проводимое исследование позволит ответить на вопрос, какие варианты УРД по отдельным хромосомам набора являются летальными на ранних стадиях эмбриогенеза человека и даст возможность уточнить карту импринтированных участков генома человека. Такая карта в настоящее время еще только начинает приобретать общие очертания [17].

Следующим шагом после нахождения фенотипических эффектов УРД по той или иной хромосоме является поиск конкретных генов, локализованных в этих хромосомах и имеющих моноаллельную экспрессию. Так, на хромосоме 7 человека, УРД материнского происхождения которая, как было отмечено выше, сочетается с пре- и постнатальной задержкой роста, недавно был обнаружен высоко консервативный ген *MEST*, экспрессирующийся только с отцовского аллеля в мезодерме и ее производных [23]. Авторы этой работы предполагают, что данный ген и является тем самым импринтированным геном, который вовлечен в патогенез синдрома Рассела-Сильвера и который отвечает за аномалию роста у больных при УРД<sub>7мат</sub>.

Основание для утверждения о возможном существовании материнского и отцовского импринтинга по отдельным генам можно получить из анализа родословных [11]. Импринтированный аллель передается менделевским путем, но его экспрессия определяется полом передающего его родителя. Отцовский импринтинг означает, что



фенотипической экспрессии аллеля не происходит при передаче его от отца, а материнский импринтинг означает, что экспрессии гена не происходит при передаче его от матери. Связь феномена ГИ с наследственной патологией человека на уровне отдельных генов отчетливо прослеживается на примере ряда моногенных заболеваний и, в частности, при болезнях с экспансией числа тринуклеотидных повторов. Так, в случае унаследования доминантных генов от отца при хорее Гентингтона и спинамозжечковой атаксии I типа, заболевания возникают более рано и протекают более тяжело, по сравнению со случаями наследования мутантных генов от матери [27]. При нейрофиброматозе I и II типов, а также при миотонической дистрофии, наоборот, заболевания имеют более раннее начало и тяжелое течение при унаследовании мутантных генов от матери.

В последнее время открылись новые возможности молекулярно-генетических исследований мультифакториальных заболеваний. Активно выявляются и картируются кандидатные гены, определяющие подверженность к таким широко распространенным заболеваниям как рак, сахарный диабет, атеросклероз, бронхиальная астма, шизофрения и т.д. В комплексе генов, причастных к развитию этих заболеваний могут быть и гены, подверженные ГИ, и некоторые могут модифицировать клиническое проявление болезней. В настоящее время не вызывает сомнения причастность явления ГИ к этиологии опухолевого роста. Так, установлено, что некоторые эмбриональные опухоли и, в частности, опухоль Вильмса возникает при потере гетерозиготности материнского происхождения по хромосоме 11. При потере гетерозиготности по хромосоме 13 также материнского происхождения возникают остеосаркома и ретинобластома [11, 27]. Таким образом инактивация отцовского гена вследствие импринтинга и потеря гетерозиготности вследствие мутации другого (в данных случаях материнского) аллеля является механизмом полной потери активности указанных генов супрессоров опухоли (функциональная нуллисомия) и причиной развития этих злокачественных новообразований. В связи с картированием генов, причастных к возникновению диабета, следует указать на находки УРД по хромосоме 6 отцовского происхождения у детей с транзиторным неонатальным сахарным диабетом [13].

Подводя итог рассмотрению болезней человека, этиологически связанных с ГИ, следует отметить, что наши знания об этом явлении и точные механизмы возникновения заболеваний ГИ изучены еще недостаточно. Не вызывает сомнения, что исследование этой фундаментальной проблемы позволит глубже понять закономерности функционирования генома человека, расширит наши представления о патологии, связанной с этим явлением и будет иметь важное клиническое значение.

## Литература

1. Назаренко С.А., Никитина Т.В. // Генетика человека и патология. - Томск, 1997. Вып. 4. - С. 36-48.
2. Пузырев В.П. // Бюллетень Томского научного центра СО РАМН. - Томск, 1995. - С. 72-87.
3. Brown K.W., Villar A.J., Bickmore W. et al. // Hum. Mol. Genet. - 1996. Vol. 5, N 12. - P. 2027-2032.
4. Carey N., Johnson K., Nokelainen P. et al. // Nat. Genet. - 1994. - Vol. 6. - P. 117-118.
5. Cattaneach B.M., Kirk M. // Nature. - 1985. - Vol. 315. - P. 496-498.
6. Crouse H.V. // Genetics. - 1960. - Vol. 45. - P. 1429-1443.
7. Ditttrich B., Buiting K., Korn B. et al. // Nat. Genet. - 1996. - Vol. 14, N 2. - P. 163-170.
8. Diamond T.M., Mueller O.T., Sutcliffe M. et al. // Am. J. Hum. Genet. - 1993. - Vol. 53. - P. A541.
9. Engel E. // Am. J. Med. Genet. - 1980. - Vol. 6. - P. 137-143.
10. Engel E., DeLozier-Blanchet C.D. // Am. J. Med. Genet. - 1991. - Vol. 40. - P. 432-439.
11. Hall J.G. // Am. J. Hum. Genet. - 1990. - Vol. 46. - P. 857-873.
12. Henry I., Bonaiti-Pellie C., Chenhensse V. et al. // Nature. - 1991. - Vol. 351. - P. 665-667.
13. James R.S., Temple I.K., Dennis N.R., Crolle J.A. // Eur. J. Hum. Genet. - 1995. - Vol. 3. - P. 21-26.
14. Kalousek D.K., Barrett I. // Prenatal Diagnosis. - 1994. - Vol. 4. - P. 1191-1201.
15. Kishino T., Laland M., Wagstaff J. // Nature Genet. - 1997. Vol. 15. - P. 70-73.
16. Kotzot D., Schmitt S., Bernasconi F. et al. // Hum. Mol. Genet. - 1995. - Vol. 4. - P. 583-587.
17. Ledbetter D.H., Engel E. // Hum. Mol. Genet. - 1995. - Vol. 4. - P. 1757-1764.
18. Leeftang E.P., McPeck M.C., Arnheim N. // Am. J. Hum. Genet. - 1996. - Vol. 59. - P. 896-904.
19. Lyon M.F., Rastan S. // Differentiation. - 1984. - Vol. 26, N 1. - P. 63-67.
20. Martin R.H., Balkan W., Burns K. et al. // Hum. Genet. - 1983. - Vol. 63. - P. 305-309.
21. Martin R.H., Mahadevan M.M., Taylor P.J. et al. // J. Reprod. Fertil. - 1986. - Vol. 78. - P. 673-678.
22. Nazarenko S.A., Puzyrev V.P., Sukhanova N.N. // Genomic imprinting. - Florence, 1994. - P. 100.
23. Nishita Y., Yoshida I., Sado T., Takagi N. // Genomics. - 1996. - Vol. 36. - P. 539-542.
24. Nora J.J., Frazer F.C., Bear J. et al. Medical Genetics: Principles and practice. - 4-d Ed. - Philadelphia, 1994.
25. Ozcelik T., Leff S., Robinson W. et al. // Nature Genet. - 1992. - Vol. 2. - P. 265-269.
26. Razin F., Cedar H. // Cell. - 1994. - Vol. 77. - P. 473-476.
27. Reik W. // Trends Genet. - 1989. - Vol. 5, N 10. - P. 331-336.
28. Spence J.E., Perciaccante R.G., Greig G.M. et al. // Am. J. Hum. Genet. - 1988. Vol. 42. - P. 217-226.
29. Szulman A.E. // J. Reprod. Med. - 1984. - Vol. 29, N 11. - P. 788-791.
30. Tomkins D.J., Roux A.-F., Waye L. et al. // Eur. J. Hum. Genet. - 1996. - Vol. 4. - P. 153-159.
31. Voss R., Ben-Simon E., Avital A. et al. // Am. J. Hum. Genet. - 1989. - Vol. 45. - P. 373-380.
32. Wallace D.C. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1995. - Vol. 92. - P. 8560-8565.
33. Wang J.-C.C., Passarge M.B., Yen P.H. et al. // Am. J. Hum. Genet. - 1991. - Vol. 48. - P. 1069-1074.
34. White L.M., Rogan P.K., Nicholls R.D. et al. // Am. J. Hum. Genet. - 1996. - Vol. 59. - P. 423-430.

## HUMAN GENETIC IMPRINTING DISEASES

V.P.Puzyrev, S.A.Nazarenko

Institute of Medical Genetik, Tomsk Research Centre, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences

Genetic imprinting is an epigenetic phenomenon by which the parental germline confers a sex-specific mark on the some chromosomal regions which provide for monoallelic gene expression in the offspring. This paper examine the relation of genetic imprinting with human diseases. Collection of data on uniparental disomy cases in human diseases and early embryonic lethality, identification intragenic deletions and point mutations in patients who have some syndromes due to a parental imprint switch failure is providing our understanding of phenomenon of genetic imprinting and have important clinical implications.

**Kew words:** genetic imprinting, uniparental disomy, human disenes