

медицински третман

Анастас ЛАКОВСКИ

ЗНАЧЕЊЕТО НА ГЕНОМСКИОТ ЗАПИС (GENOMIC IMPRINTING) ВО ХУМАНАТА ГЕНЕТИКА И ДЕФЕКТОЛОГИЈАТА**Увод**

Во рамките на хуманата популација често се јавуваат својства (заболувања) со генетска основа чија што трансмисија не подлежи на Менделовите закони. Типичен и најпознат пример на отстапување од Менделовите закони на трансмисија секако се половио врзаните својства, односно **X**-врзано рецесивните својства, покрај нив отстапување од Менделовите закони пројавуваат, новонастанатите спонтани мутации, реорганизациите на хромозомите, зголемениот број на триплетни повторувања, митохондријално условените својства и секако својствата што се јавуваат заради појавата на геномскиот запис (*genomic imprinting*).

Отстапувањето на половио врзаните својства од Менделовите закони на трансмисија е општо познато. Корелирано пак со одново откриеното значење на триплетните повторувања, на пример **фрагилизациите на X-хромозомот како една од етиолошките основи на пројавноста на менталната ретардација** нашите позавања за трансмисијата на половио врзаните својства ги рedefинираме и велíme дека фрагилниот **X**-синдром е **X**-врзано својство со *атипична трансмисија*.

Повеќето генетски условени својства (заболувања) претспоставуваат ново настанати мутации што не се пренесуваат од генерација на генерација па оттаму и не подлежат на Менделовите закони на трансмисија.

Реорганизациите на хромозомите, како од нумерички така и од структурен аспект како што е познато не мора да се наследуваат, **на пример трисомијата на 21-от хромозом што може да се јави како последица на нераздвојувањето и што ќе резултира со една од формите на Down-овиот синдром.**

Триплетните повторувања исто така, како што веќе подвлековме се етиолошка основа за многу заболувања што во трансмисијата манифестираат карактеристично отстапување од Менделовите закони.

Изучувањето на појавата на триплетните повторувања е во подем и благодарение на моќта на современата молекуларна генетика нивното значење сè повеќе се потенцира и сè повеќе се осознава нивната улога во рамките на човековиот геном. Покрај познатиот фрагилен **X**-синдром познато е дека во генетската етиологија на Хантингтоновата кореа (Huntington's chorea) исто така, иако не секогаш!, лежи триплетно повторување.

Митохондријалните заболувања во својата есенција манифестираат карактеристично отстапување од Менделеевите закони на наследување и на некој начин симулираат **X**-врзана трансмисија пред сè заради бактериолошкото потекло на митохондријалната ДНК и нејзината застапеност само во јајцевите клетки.

Геномскиот запис е појава на која што ѝ се посветува внимание заради дивергенцијата во експресијата на својствата што ги условуваат геномски импринтираните гени и заради се поголемиот број на својства што се откриени благодарение на молекуларната генетика, а за кои се верува дека во нивната пројавност значително партиципира геномскиот запис.

Што е геномски запис (*genomic imprinting*)

Современата литература од областа на хуманата генетика појавата на геномскиот запис ја дефинира како *варијација во експресијата на генот во зависност од тоа дали мутираниот (заболениот) ген е наследен од таткото или од мајката.*

Појавата на геномскиот запис најдобро се објаснува на примерот на различната експресија на структурните реорганизации на хромозомите, најчесто делециите, во зависност од тоа дали делетирираниот хромозом води потекло од мајката или од таткото. Секако дека кај делециите не зборуваме за ген туку за гени што се лоцирани во рамките на регионот на хромозомот што е делетиран.

Во хуманата популација познати сè повеќе синдроми што етиолошки се поврзуваат со делеции на определени региони на хромозомот и манифестираат определено ниво на животна конкурентност, најчестите синдроми асоцирани со делеции можат да се видат од следната табела:

T-1

СИНДРОМ	СИМПТОМИ	ДЕЛЕЦИЈА
LANGER-GIEDON	<i>коса како пајажина, булбулозен нос, купасто формирани епифизи, егзостози на 'рскивиците, ментална ретардација</i>	8q24.1
WAGR	<i>Wilms,-онов тумор, аниридија, генитални и ренални аномалии</i>	11p13
RETINOBLASTOMA	<i>Ретинобластома, ментална ретардација дисморфично лице</i>	13q14.1
PRADER-WILLI-ев синдром	<i>Хипотонија, нарушувања во исхраната, гојазност, ментална ретардација</i>	15q11 (од таткото)
ANGELMAN'S-ов синдром	<i>Хипотонија, грчеви (епи настали?) несоодветно и безпричинско смеење, некоординираност во движењето</i>	15q11 (од мајката)
α- THALASEMIA, MR	<i>Таласемија, ментална ретардација</i>	16p13.3
MILLER-DIEKER-ов синдром	<i>Лизенцефалија, дисморфично лице</i>	17p13.3
SMITH-MEGANIS-ов синдром	<i>Карактеристично лице, ментална ретардација</i>	17p11.2
ALAGILLE-ов синдром	<i>Дисплазија на билијарното стебло, пулмонарни стенози, вертебрални аномалии, дисморфично лице</i>	20p11

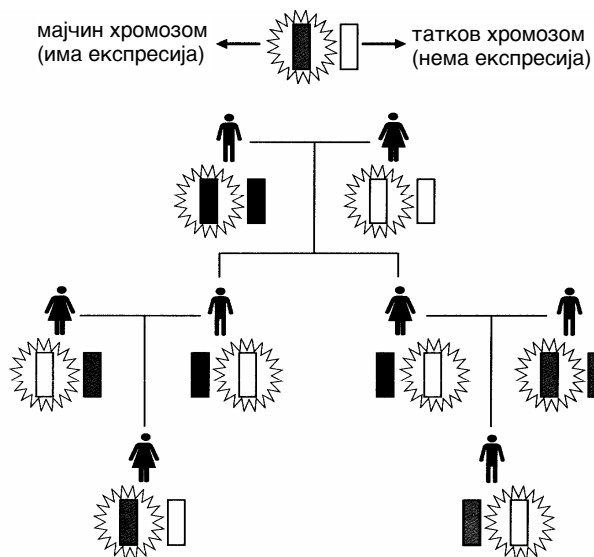
DiGEORGE-ов синдром	конгенитални срцеви мани, хипоплазија на паратириоидеата и тимусот, аномалии на лицето	22q11
VELOCARDIOFACIAL синдром	конгенитални срцеви мани, аномалии на непцето	22q11

Карактеристични синдроми како последица на делеции на различни хромозоми

Хромозомска основа на геномскиот запис

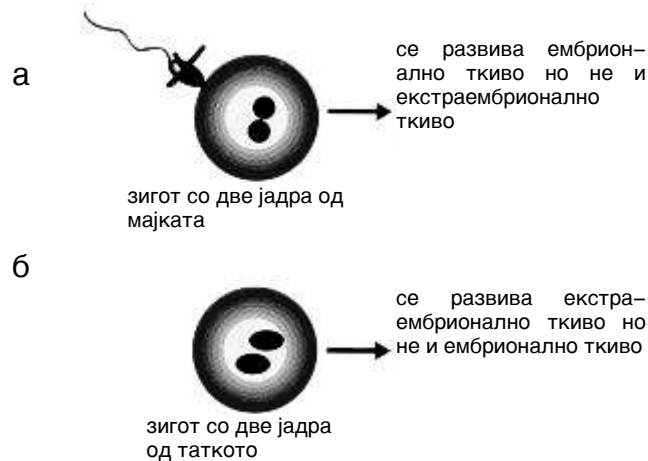
Може да се претпостави дека гените што се поставени во рамките на делетиранит регион имаат 50% веројатност да доживеат фенотипска експресија, но понекогаш тоа не е така. Некои гени, во зависност од тоа дали водат порекло од мајчиниот или од татковиот алел не доживуваат еднаква фенотипска експресија. Во вакви случаи најчесто само алелот од мајчиниот хромозом или само алелот од татковиот хромозом ќе доживее експресија, барем во текот на раниот развој. Доколку делетиранит алел е тој што е нормално активен, генот ќе биде функционално отсутен, и покрај тоа што една копија е присутна. Од табелата, Т-1, се забележува дека генетската основа на различни синдроми PRADER-WILLI-ев синдром и ANGELMAN'S-ов синдром, DiGEORGE-ов синдром и VELOCARDIOFACIAL синдром, е во делеција на идентичен хромозом но со различно потекло.

Овој феномен во генетиката се наречува **genomic imprinting** (Сл. 1).



Сл.1. Шематски приказ на појавата на геномскиот импринтинг (геномски запис)

Појавата на геномскиот запис (**genomic imprinting**) најнапред е изучувана кај циќачите во опитите со глувците (стаорците)⁴, при што е воочено дека ембрионите добиени со дупликација или на мајчиниот или на татковиот хромозомски сет биле животни неспособни (Сл. 2).



Сл. 2 Микрохируршка јадрена трансформација на зигот на глушец:
а) со две мајчински јадра;
б) со две таткови јадра

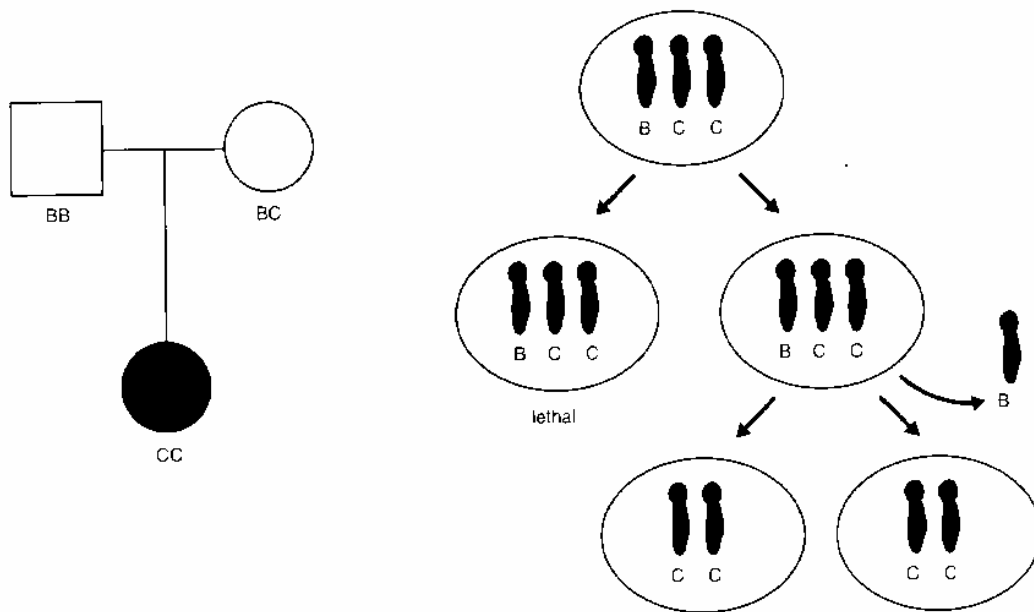
Мора да се подвлече дека животната инкомпатибилност не се јавува поради хомозиготноста, затоа што, глувците, ионаку настануваат од линии што нормално се хомозиготни! Оттаму сосема е јасно дека за продуцирањето на животот на овој начин е неопходен хромозомскиот сет од секој родител.

Со помош на сетови на хромозоми со балансиран транслокациј, добиени се глувци што двете копии на еден хромозом или пак негов регион ги наследиле од еден родител. Овие експерименти покажале дека некои региони на хромозомите се **геномски импринтирани** додека други не.

Сосема друг систем за изучување на појавата на **genomic imprinting** е т.н. трансгенетски глушец. Имено, надворешни фрагменти на ДНК можаат да интегрираат со импринтираните региони на хромозомите на глушецот. Трансмисијата на овие **трансгени** од едниот родител ќе резултира со експресија на генот додека трансмисијата на **трансгенот** од другиот родител нема да доживее фенотипска експресија. **Imprinting**–от се јавува во герминативната линија на секоја генерација.

Откриено е дека импринтираните гени трпат метилација на некои **CpG** места, што упатува на заклучок дека метилацијата можеби е инволвирана во супресијата на активноста на импринтираните региони.

Ефектите на појавата на **genomic imprinting** кај човекот најнапред се инволвирани во разјаснувањето на проблемите кај единките заболени од цистична фиброза, кои меѓу другото манифестираат *тешка развојна и ментална ретардација*. Кај овие единки е докажано дека мутираниот ген за цистична фиброза го наследиле меѓу другите гени поставени вдолж 7-от хромозом само од едниот родител што може да се види од следната слика:



Сл. 3. Мајчинска изодисомија што резултира со цистична фиброза кај детето

Означени се хаплотиповите за полиморфниот маркер што тесно се поврзува со цистичната фиброза. Заболеното дете кое покрај кусиот раст манифестира цистична фиброза двете копии од маркерот ги наследило од мајката што е носител на цистична фиброза. Татковиот алел **Б** не е застапен кај детето.

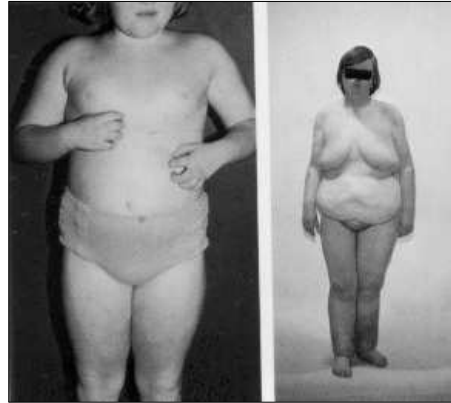
Оваа појава во хуманата генетика е наречена *унипарентерална дисомија*. Се чини дека унипарентералната дисомија е последица на елиминацијата на еден од хромозомите при трисомичните концепции. Трисомијата 7 е аконкурентна со животот, но доколку рано во ембрионалниот развој еден од трите 7 хромозоми ќе се изгуби поради **nondisjunction** тогаш се реставрира нормалниот хромозомски сет. Доколку парот на 7-от хромозом што останал е добиен од ист родител (татко или мајка), настанува унипарентерална дисомија што секако ќе има фенотипски последици доколку хромозомите содржат импринтирани региони.

Ефектите на појавата на **genomic imprinting** може да се воочи кај делетивните синдроми. На пример Prader-Willi-евиот синдром и Angelman-овиот синдромот се дистинктивни заболувања што се асоцирани со делеција на ист регион на 15-от хромозом. Доколку делецијата е на татковиот 15-ти хромозом фенотипски ќе се изрази како Prader-Willi-ев синдром доколку пак делецијата е на мајчиниот 15-ти хромозом ќе се изрази како Angelman-ов синдром.

Кај некои случаи на Prader-Willi-евиот и Angelman-овиот синдромот цитогенетски не се докажува делеција но сепак бидејќи постои унипарентерална дисомија на татковата копија на 15-от хромозом се јавува Angelman-овиот синдромот ако пак постои унипарентерална дисомија на мајчината копија на 15-от хромозом се јавува Prader-Willi-евиот синдром. Веројатно, во односниот регион се јавуваат импринтирани гени при што некои се изразуваат ако се поставени на татковиот а некои ако се поставени на мајчиниот 15-ти хромозом.



Сл. 4. Карактеристични симптоми на Prader-Willi-евиот синдром⁷



Сл. 5. Инфантилна форма на Prader-Willi-евиот синдром⁸



Сл.6. Фенотипска експресија на Angelman's-овиот синдром⁹

Вистинското ниво на фенотипската експресија на појавата на **genomic imprinting**—от сè уште не е спознаено. Постои теоретски пристап што укажува дека ограничениот плацентарен мозаицизам може да настане поради нераздвојување на трисомичните концепции што може да резултира со соодветни фенотипски последици доколку се јави унипарентерална дисомија. Исто така, постојат податоци дека потомството на фенотипски нормалните носители на балансираната транслокација е фенотипски абнормално без оглед што ја наследило истата избалансирана транслокација. Кај некои е утврдено дека обата хромозоми ги наследиле од еден родител, и оној со избалансираната транслокација и нормалниот, што резултира со унипарентерална дисомија. Кај други пак е утврдено дека имаат делеција што не е застапена кај родителот, што упатува на нестабилност на реорганизираниот хромозом. *Сето ова упатува на заклучок дека вистинското ниво на фенотипските последици на хромозомските абнормалности воопшто, не е целосно утврдено.*

Согласно со развојот на сознанијата од областа на хуманата генетика, дефектолозите како носечки партиципиенти во процесот на генетичкото советување треба континуирано да ги следат и осознаваат новините во областа на хуманата генетика. Само на тој начин, непосредно може да се придонесе во превенирањето на репојавноста на повеќето генетски но и наследно условени состојби следени со определени видови на попреченост во развојот. Превенирањето во многу би придонесло не само од аспект на намалувањето на нивото на општествените потреби за материјални издатоци неопходни за социјализација на овие лица, туку, корелирано со резултатите во областа на молекуларната генетика би можело да ги насочи активностите во примената на т.н. генотерапија.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Plomin R, DeFries C. J., McClearn E. G., Rutter M., BEHAVIORAL GENETICS, Third Edition, W.H. Freeman and Company, New York (1997) 22-26
2. Warren S T., Nelson D I., ADVANCES IN MOLECULAR ANALYSIS OF FRAGILE X SYNDROME, JAMA, No.271 (1994) 536-542
3. Bruce R. Korf, HUMAN GENETICS, A problema-based aproach, Blackwell Science, Cabridge, Massachusetts, USA (1996) 196-203
4. Surani, M.A., GENOMIC IMPRINTING: CONTROL OF GENE EXPRESION BY EPIGENIC INHERITANCE, Curr.Pin.Cell Biol .No.6 (1994) 390-395
5. Klug,S.W., Xummings R.M., ESENTIAL OF GENETICS, Second edition, Prentice Hall, New Jersey (1996) 152-143
6. Spance, J.E., Perciacante R.G., Greig G.M., UNIPARENTAL DISOMI AS A MECHANISM FOR HUMAN GENETIC DISEASE, Am. Journal of Hum Genet. No. 42 (1988) 217-226
7. 8, 9., Baraister, M., Winter,M., Acolour atlas of CLINICAL GENETICS, Wolf Medical Publications Ltd. London (1990) 62,53
10. Vogel, F., Motulsky G.A., HUMAN GENETICS, Problem And Aproaches, Third, Completely Revised Edition, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1997) 285-288

Anastas LAKOVSKI

THE MEANING OF GENOMIC IMPRINTING IN HUMAN GENETIC AND DEFECTOLOGY

Several genetic phenomena do not appear to conform the Mendel's law in the sense that they are not inherited in simple way through the generations. Such exceptions to Mendel's laws include new mutations, changes in chromosomes, expanded triplet sequences, and genomic imprinting. Many genetic diseases involve spontaneous mutations that are not inherited from generation to generation. Changes in chromosomes include nondisjunction, which is the most important cause of mental retardation, the trisomy of Down syndrome. Expanded triplet repeats are responsible for the next important cause of mental retardation, fragile X, and for Huntington's disease. Genomic imprinting occurs when the expression of a gene depends on whether it is inherited from the mother or from the father. In this paper the phenomenon of genomic imprinting is explained on the occurrence of Angelman and Prader-Willi syndromes. It's essential for the counselor to be able during the genetic counseling to recognize this phenomenon and to make a proper decision.