

УДК 577.218

НАРУШЕНИЯ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ПРИ БОЛЕЗНЯХ ИМПРИНТИНГА

© 2022 г. Д. В. Залетаев^{a, b, *}, М. В. Немцова^{a, b}, В. В. Стрельников^b

^aПервый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, 119991 Россия

^bМедико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, 115522 Россия

*e-mail: zalnet@mail.ru

Поступила в редакцию 13.04.2021 г.

После доработки 13.05.2021 г.

Принята к публикации 13.05.2021 г.

Эпигенетическая регуляция – наследственные и ненаследственные изменения экспрессии конкретного гена без каких-либо соответствующих структурных изменений в его нуклеотидной последовательности. Геномный импринтинг – эпигенетический механизм регуляции экспрессии гомологичных генов в зависимости от родительского происхождения, которые в диплоидной клетке млекопитающих экспрессируются моноаллельно. Генетически импринтированный только материнский или только отцовский геном не в состоянии обеспечить нормальное эмбриональное развитие. Одну из основных ролей в обеспечении процессов импринтинга играет специфическое метилирование цитозина в составе CpG-динуклеотидов. Все известные импринтированные гены содержат области дифференциального метилирования ДНК на гомологичных родительских хромосомах, что обязательно для их моноаллельной экспрессии. Однако сегодня известно, что правильное функционирование импринтированных генов в организме человека обеспечивают не только метилирование ДНК, но и ремоделирование хроматина, и модификации гистонов, и некодирующие РНК. Структурные и функциональные нарушения эпигенетических механизмов приводят к так называемым болезням импринтинга.

Ключевые слова: экспрессия генов, эпигенетическая регуляция, аномальное метилирование ДНК, дифференциальное метилирование, центры импринтинга, эпимутации, однородительская дисомия, болезни импринтинга

DOI: 10.31857/S0026898421060148

ВВЕДЕНИЕ

Геномный импринтинг относится к эпигенетическим событиям, так как изменения в экспрессии генов обусловлены их родительским происхождением, а не структурной перестройкой генетического материала. Таким образом, можно говорить, что геномный импринтинг – это эпигенетический механизм регуляции экспрессии гомологичных генов в процессе развития организма в зависимости от родительского происхождения гена, хромосомы или генома. Дифференциальная экспрессия импринтированных генов зависит от их материнского или отцовского происхождения, т.е. в диплоидной клетке млекопитающих они экспрессируются только с одного аллеля. Генетически импринтированный только материнский

или только отцовский геном не в состоянии обеспечить нормальное эмбриональное развитие, поскольку геном отца определяет развитие плаценты, в то время как геном матери – раннее развитие эмбриональных структур [1, 2]. В то же время геномный импринтинг наблюдается не только у млекопитающих (сумчатых и плацентарных), но и у цветковых растений, и некоторых групп насекомых, что свидетельствует об эволюционной консервативности геномного импринтинга, возникшего в результате конвергентной эволюции [3].

К основным механизмам геномного импринтинга, обеспечивающего специфическую маркировку родительских аллелей, приводящую к их моноаллельной экспрессии, относят аллель-специфическое метилирование ДНК – наиболее

Сокращения: днРНК – длинная некодирующая РНК; ОРД – однородительская дисомия; AS-IC – центр импринтинга синдрома Ангельмана; BP – Break Point (точки разрыва при делециях хромосомы); DMR – Differentially Methylated Regions (дифференциально метилированные районы); GOM – Gain of Methylation (приобретенное/новое метилирование); IC – Imprinting Centre (центр импринтинга); LOM – Loss of Methylation (потеря метилирования); MLID – Multi-locus Imprinting Disturbances (множественные аномалии метилирования импринтированных районов); PWS-IC – центр импринтинга синдрома Прадера–Вилли; мяРНК – малая ядрышковая РНК; miРНК – микроРНК.

изученную эпигенетическую модификацию, которой отводят основную роль в процессах импринтинга. Все известные импринтированные гены содержат области различного (дифференциального) метилирования на двух родительских хромосомах, причем эти различия обязательны для их моноаллельной экспрессии [4]. Дифференциально метилированные районы (differentially methylated regions – DMR), как правило, соответствуют так называемым регуляторным центрам импринтинга (Imprinting Centre – IC). Функциональная активность импринтированных генов определяется не только метилированием, но и в значительной степени структурной организацией хроматина [5, 6]. Практически все дифференциально метилированные импринтированные районы перекрываются с участками ДНК, с которых транскрибируются некодирующие и антисмысловые РНК, осуществляющие регуляторные функции в импринтированных районах [7–10].

К основным механизмам, приводящим к аномальному функционированию импринтированных генов и районов относятся: 1) мутации генов; 2) структурные перестройки хромосом, представленные, как правило, делециями и дупликациями; 3) однородительская дисомия (ОРД) по определенным хромосомам или их участкам; 4) собственно аномалии импринтинга, вызванные эпимутациями [11] и 5) функциональные аномалии эпитранскриптома, представленные нарушением функционирования некодирующих РНК [10].

В настоящее время известно около 150 импринтированных генов человека, имеющих тканеспецифическую моноаллельную экспрессию, хотя предполагают, что их может быть не менее 200 [4, 12, 13]. При этом насчитывается примерно 17 синдромов, связанных с аномальной работой импринтированных генов. Особый интерес вызывают несиндромальные состояния, связанные с множественными аномалиями метилирования импринтированных районов и генов (multilocus imprinting disturbances – MLID). По-видимому, в эпитранскриптоме существует система реципрокного контроля, которая связывает работу некодирующих РНК импринтированных районов, что в ряде случаев приводит к перекрыванию фенотипических проявлений болезней импринтинга [9, 14]. Кроме того, у пациентов с несиндромальной патологией часто обнаруживают материнскую или отцовскую ОРД как сегментную, так и хромосомную [15, 16]. А в ряде случаев перекрывание фенотипических проявлений зависит от MLID, вызванных мутациями в генах, устанавливающих или поддерживающих специфическое аллельное метилирование в регуляторных районах, подверженных импринтингу [17, 18].

Практически каждая хромосома человека содержит гены или районы, дифференциально метилированные и экспрессируемые моноаллельно в той или иной ткани и/или в том или ином периоде онтогенетического развития. Известно, что метилирование генов в гаметах, плаценте и на самых ранних этапах эмбрионального развития значительно отличается от метилирования и экспрессии в тканях взрослого организма. В настоящем обзоре основное внимание уделено дифференциально метилированным и моноаллельно экспрессируемым импринтированным генам и хромосомным районам, нарушение которых (как структурное, так и функциональное), приводит к определенным патологическим состояниям, называемым синдромами, или болезнями импринтинга.

ИМПРИНТИРОВАННЫЕ ХРОМОСОМНЫЕ РАЙОНЫ И ГЕНЫ, ПАТОЛОГИЯ КОТОРЫХ ПРИВОДИТ К БОЛЕЗНЯМ ИМПРИНТИНГА

Импринтированный район хромосомы 6q24.2 и транзиторный неонатальный сахарный диабет

Транзиторный неонатальный сахарный диабет (OMIM #601410) – редкое заболевание новорожденных с рядом определенных клинических признаков (табл. 1) [19]. Транзиторный неонатальный сахарный диабет типа I возникает в результате аномальной экспрессии импринтированного гена *PLAGL1*, локализованного в районе хромосомы 6q24.2. Обнаружение нескольких спорадических случаев транзиторного неонатального сахарного диабета с отцовской ОРД по хромосоме 6 позволило предположить, что заболевание связано либо с экспрессией двойной дозы отцовских импринтированных генов, либо с отсутствием их экспрессии на материнской хромосоме. В небольшом числе описанных семейных случаев выявлено исключительно отцовское наследование, ассоциированное с дупликацией района хромосомы 6q24 [20]. Наименьший размер дупликаций, определенный с помощью молекулярного анализа таких семей, составил 500 т.п.н. [21].

Ген *PLAGL1* регулирует транскрипцию и является геном-супрессором опухолевого роста [22]. Белок, кодируемый этим геном, имеет мотив цинкового пальца и индуцирует транскрипцию гена *PACAP-R (ADCYAP1R1)*, который кодирует рецептор полипептида, активирующего аденилатциклазу гипофиза, усиливает секрецию инсулина и регулирует работу β -клеток поджелудочной железы. Сверхэкспрессия *PLAGL1* приводит к аномальному функционированию этих клеток [23]. *PLAGL1* состоит из 12 экзонов и экспрессируется с четырех различных промоторов, в результате чего образуются четыре изоформы белка. Транскрипты с промоторов 2, 3 и 4 синтезируются

Таблица 1. Импринтированные районы хромосом человека, основные клинические признаки и молекулярная патология, приводящая к болезням импринтинга

| Синдром/ заболевание | Основные клинические признаки и частота в популяции | Молекулярная патология, частота выявления |
|---|--|---|
| <i>Импринтированный район хромосомы 6q24.2</i> | | |
| Транзиторный неонатальный сахарный диабет (ОМIM #601410) | В раннем неонатальном периоде выявляются: гипергликемия, глюкозурия, дегидратация организма и задержка развития. Необходимость инсулинотерапии исчезает в течение 6 недель, но у пациентов остается предрасположенность к развитию сахарного диабета типа 2 во взрослой жизни. Частота составляет 1 : 300 000–500 000 новорожденных | 1) Отцовская ОРД хромосомы 6 – 35–40%; 2) Отцовская дупликация 6q24 – 30–40%; 3) Потеря метилирования IC <i>PLAGL1</i> материнского аллеля – 20–30%; 4) Мутации <i>ZFP57</i> и других генов, приводящих к MLID – 30–50% |
| <i>Импринтированный район хромосомы 8q24.3</i> | | |
| Синдром Бирка–Барела (ОМIM #612292) | Тяжелая гипотония новорожденных, проявляющаяся снижением подвижности, вялостью, слабым плачем, серьезными трудностями при вскармливании в результате плохого сосания, проходящая гипогликемия, контрактуры суставов, долихоцефалия, битемпоральное сужение, расщелина неба, микроретрогнатия, короткий фильтр, нависающая верхняя губа, задержка развития и умственная отсталость различной степени выраженности. Дисфагия от твердой пищи может сохраняться до полового созревания. Частота неизвестна | Миссенс-мутации материнского аллеля <i>KCNK9/TASK3</i> |
| <i>Импринтированный район хромосомы 11p15.5</i> | | |
| Синдром Беквита–Видеманна (ОМIM #130650) | Гигантизм (средняя масса тела при рождении более 3900 г), пупочная грыжа, макроглоссия гипоплазия средней трети лица и верхней челюсти, гемангиомы на лбу, прогнатизм, вертикальные складки/бороздки на мочках, полулунные вдавления на задней поверхности завитков ушных раковин, пигментные невусы на коже лица и затылка, долихоцефалия, гипогликемия новорожденных, умственная отсталость в 15% случаев. Висцеромегалия и повышенная предрасположенность к возникновению опухолей: нефробластомы – 59%, карциномы надпочечников – 15%, гепатобластомы – 2%, гемигипертрофия – 12.5%, а у пациентов с новообразованиями – почти в 50%. Частота составляет 1 : 10 000–15 000 новорожденных | 1) Потеря метилирования в IC2 (<i>KCNQ1OT1</i>) – 50%; 2) Отцовская мозаичная сегментная ОРД хромосомы 11 – 20%; 3) Нарушение метилирования IC1, приводящее к метилированию <i>H19</i> на материнской хромосоме и биаллельной экспрессии <i>IGF2</i> – 5–10%; 4) Материнские мутации, инактивирующие <i>CDKN1C</i> – 5–10%; 5) Хромосомные перестройки (дупликации, транслокации, инверсии, делеции) 11p15.5 – 1%; 6) MLID – 25% |

Таблица 1. Продолжение

| Синдром/ заболевание | Основные клинические признаки и частота в популяции | Молекулярная патология, частота выявления |
|--|--|--|
| Синдром Рассела– Сильвера (OMIM #180860) | Карликовость, псевдогидроцефалия (визуальное преобладание мозговой части черепа над лицевой), треугольный контур лица с высоким лбом и мелкими чертами, асимметрия лица, опущенные углы рта, микрогнатия и микрогения, голубые склеры, клинодактилия мизинцев и синдактилия II и III пальца, гемигипертрофия конечностей, тенденция к развитию злокачественных опухолей: гепатоклеточной карциномы, саркомы, краниофарингеомы и опухоли Вильмса. Отмечаются рецидивирующие гипогликемические состояния и инсулинорезистентность в зрелом возрасте. Частота составляет 1 : 75 000–100 000 новорожденных | 1) Потеря метилирования IC1 на отцовской хромосоме, что приводит к биаллельной экспрессии <i>H19</i> – 40–60%; 2) Материнская ОРД 11p15 – редко; 3) Точковые мутации в генах <i>CDKN1C</i> , <i>IGF2</i> , <i>HMG2</i> , <i>PLAG1</i> – единичные случаи; 4) Метилирования IC2 на отцовской хромосоме – редко; 5) MLID – 7–10%; 6) Изодисомия/материнская дупликация и гетеродисомия материнского происхождения хромосомы 7 – 5–10% |
| Синдром задержки внутриутробного раз- вития, метафизарной дисплазии, врожден- ной гипоплазии над- почечников и аномалий половых органов – IMAGe (OMIM #614732) | Сходный с синдромом Рассела–Сильвера фенотип, метафизарная дисплазия, врожденная гипоплазия надпочечников с надпочечниковой недостаточностью, часто выявляются двусторонний крипторхизм, микропенис и гипогонадотропный гипогонадизм. Частота неизвестна | Миссенс-мутации в материнском аллеле гена <i>CDKN1C</i> |

Импринтированный район хромосомы 13q14.3

| | | |
|----------------------------------|--|---|
| Ретинобластома (OMIM #180200) | Злокачественная опухоль сетчатки глаза, составляющая 3% всех опухолей детского возраста. Опухоль возникает из клеток-предшественников колбочек с частотой 1 : 16000–18000 новорожденных и характеризуется высокой степенью злокачественности, инвазивностью и способностью быстро метастазировать в соседние органы и ткани. Причина – биаллельная инактивация гена-супрессора <i>RB1</i> в клетках опухоли. При спорадической ретинобластоме, которая составляет 60% случаев, обе мутации являются соматическими; эта форма, как правило, односторонняя и диагностируется после 2 лет. Наследственная ретинобластома манифестирует, в среднем, до 1 года и носит в большинстве случаев мультифокальный и билатеральный характер. Заболевание наследуется аутосомно-доминантно с пенетрантностью более 90%. У носителей герминальной мутации повышен риск развития других первичных опухолей различной локализации | 1) Метилирование импринтированного района в интроне 2 <i>RB1</i> на материнском аллеле; 2) Экспрессия альтернативного транскрипта <i>RB1</i> с неметилированного отцовского аллеля |
|----------------------------------|--|---|

Таблица 1. Продолжение

| Синдром/ заболевание | Основные клинические признаки и частота в популяции | Молекулярная патология, частота выявления |
|---|--|---|
| <i>Импринтированный район хромосомы 14q32.2</i> | | |
| Синдром Темпл (ОМIM #616222) | Пренатальная и постнатальная задержка роста, гипотония, трудности вскармливания, задержка моторного развития, слабость суставов, ожирение нижней части туловища, признаки дисморфогенеза (широкий лоб, короткий нос с широким кончиком, микроакрия), раннее начало полового созревания. Частота неизвестна | 1) Материнская ОРД по хромосоме 14 – 72–78%; 2) Изолированная потеря метилирования в районе <i>MEG3-DMR</i> – 12–20%; 3) Делеции 14q32.2 отцовского происхождения – 10% |
| Синдром Кагами– Огата (ОМIM #608149) | Крупные размеры плода, многоводие, плацентомегалия, сниженный/отсутствующий сосательный рефлекс и гиповентиляция в неонатальном периоде, дефекты брюшной стенки, начиная от омфалоцеле до диастаза прямой кишки, специфические признаки дисэмбриогенеза (полные щеки, вдавленная переносица, микрогнатия, короткая складчатая шея и выступающий фильтр), маленькая колоколообразная грудная клетка (патогномичный признак) с ребрами, похожими на вешалку для одежды, и различной степени выраженности задержка развития и умственная отсталость. Повышенный риск развития гепатобластомы. Неонатальная смертность до 20–25%. Частота неизвестна | 1) Отцовская ОРД по хромосоме 14–65%; 2) Микроделеции импринтированного района 14q32.2 на материнской хромосоме – 20%; 3) Гиперметилирование <i>MEG3-DMR</i> на материнской хромосоме – 15% |
| <i>Импринтированный район хромосомы 15(q11.2–q13)</i> | | |
| Синдром Прадера– Вилли (ОМIM #176 270) | Ожирение, неконтролируемая гиперфагия, мышечная гипотония, низкий рост, гипогонадизм, умственная отсталость различной степени выраженности, гипопигментация, признаки дисэмбриогенеза (долихоцефалия, миндалевидный разрез глазных щелей, гипертелоризм, эпикант, микрогнатия, рыбообразный рот, высокое небо, диспластичные ушные раковины, акромикрия, аномалии дерматоглифики и др.), широкий клинический полиморфизм. Частота составляет 1 : 10000–25000 новорожденных | 1) Протяженные делеции отцовской хромосомы 15(q11.2–q13) – 65–75%; 2) Материнская ОРД – 20–30%; 3) Эпимутации в результате микроделеций IC или невозможность переключения импринта в гаметогенезе – 1–2.5% |
| Синдром Ангельмана (ОМIM #105 830) | Микробрахицефалия с уплощенным затылком, большая нижняя челюсть, приоткрытый рот с выступающим языком, макростомия, редко растущие зубы, гипопигментация. Из неврологических нарушений наиболее характерны задержка умственного и моторного развития, атаксия, гипотония, судорожная готовность, гиперрефлексия и гиперкинезия (приступы неконтролируемого смеха, хлопанье в ладоши и специфическое выражение лица). Частота составляет 1 : 12000–20000 | 1) Протяженные делеции материнской хромосомы 15(q11.2–q13) – 65–75%; 2) Отцовская ОРД – 3–7%; 3) Эпимутации в результате микроделеций IC или невозможность переключения импринта в гаметогенезе – 2–5%; 4) Мутации <i>UBE3A</i> материнского аллеля – 10–15% |

Таблица 1. Окончание

| Синдром/ заболевание | Основные клинические признаки и частота в популяции | Молекулярная патология, частота выявления |
|---|--|--|
| Синдром Шаафа– Янга (ОМIM #615547) | Синдром характеризуется гипотонией новорожденных, задержкой развития и умственной отсталостью, гипогонадизмом, аутистическим поведением и контрактурами суставов, типичные проявления синдрома Прадера–Вилли, такие как гиперфагия и ожирение, обычно отсутствуют и фенотипическое сходство с синдромом Прадера–Вилли ограничивается неонатальным периодом. Частота неизвестна | Нонсенс- и миссенс-мутации отцовского аллеля гена <i>MAGEL2</i> |
| Синдром центрального преждевременного полового созревания типа 2 (ОМIM #615346) | Гонадотропинзависимое преждевременное половое созревание (до 6-летнего возраста у девочек и 8-летнего – у мальчиков) характеризуется преждевременной активацией репродуктивной оси, ранним развитием молочных желез или увеличением яичек, ускоренным ростом и увеличенным костным возрастом. Частота неизвестна | Гетерозиготные инактивирующие мутации отцовского аллеля гена <i>MKRN3/ZFP127</i> |
| <i>Импринтированный район хромосомы 20q13.2</i> | | |
| Псевдогипопаратиреоз типа 1А (ОМIM #103580) | Генерализованная гормонорезистентность различной степени, умственная отсталость, ожирение, связанное со снижением энергетических затрат в состоянии покоя, наследственная остеодистрофия Олбрайт проявляющаяся низкоростом, округлым лицом, подкожными оссификатами, брахидактилией и другими скелетными аномалиями. Частота неизвестна | Мутации с потерей функции в материнском аллеле гена <i>GNAS</i> – 100% |
| Псевдогипопаратиреоз типа 1В (ОМIM #603233) | Изолированная почечная резистентность к паратгормону и, в некоторых случаях, к тиреотропному гормону. У таких пациентов редко обнаруживается фенотип остеодистрофии Олбрайт. Частота неизвестна | 1) Потеря метилирования в <i>GNAS A/B DMR</i> – 2%, всех DMR – 42.5%; 2) Отцовская ОРД хромосомы 20q13.2 – 2.5–10%; 3) Дупликации и делеции в локусе <i>GNAS</i> – редко; 4) Материнские делеции 20q13.2 – (8.5%); 5) MLID – 12.5% |
| Псевдопсевдогипопаратиреоз (ОМIM #612463) | Фенотип остеодистрофии Олбрайт без сопутствующих эндокринных нарушений. Частота неизвестна | Мутации с потерей функции в отцовском аллеле гена <i>GNAS</i> – 100% |
| Прогрессирующая костная гетероплазия (ОМIM#166350) | Подкожная оссификация, появляющаяся в детском возрасте и прогрессирующая с возрастом, с вовлечением подкожных и более глубоких соединительных тканей. Остеодистрофия Олбрайт или гормонорезистентность отсутствуют. Частота неизвестна | Мутации с потерей функции в отцовском аллеле гена <i>GNAS</i> – 100% |
| Синдром Мулчандани–Божж–Конлин (ОМIM #617352) | Пренатальная и постнатальная задержка роста, экстремальные сложности вскармливания, вызванные невозможностью сосания в первые годы жизни, микроцефалия, признаки дисморфогенеза, напоминающие синдром Рассела–Сильвера, задержка умственного развития. Частота неизвестна | Материнская ОРД 20–100% |

ются биаллельно, только с отцовского аллеля экспрессируется транскрипт с промотора 1 (P1), который перекрывается с DMR и центром импринтинга (IC) [24]. Кроме того, *PLAGL1* регулирует работу ряда импринтированных и не импринтированных генов, таких как *IGF2*, *H19*, *SLC2A4*, *CDKN1C* и *PPARγ1*, вовлеченных в процессы клеточного роста и метаболизма [25].

Еще один ген этого локуса — *HYMAI* — кодирует длинную некодирующую РНК (днРНК). Ген *HYMAI* состоит из одного экзона и имеет перекрывающийся с транскриптом гена *PLAGL1* сайт старта транскрипции в IC/P1. Поэтому статус метилирования IC/P1 регулирует как экспрессию *HYMAI*, так и определенных транскриптов *PLAGL1*. DMR/IC, метилированный на материнской хромосоме и неметилированный на отцовской хромосоме, регулирует оба импринтированных гена — *PLAGL1* и *HYMAI*, которые активно экспрессируются в поджелудочной железе [26].

Обычно отцовский IC/P1 гипометилирован, а материнский гиперметилирован, следовательно, транскрипты *HYMAI* и *PLAGL1*, регулируемые IC/P1, экспрессируются с отцовского аллеля. Поэтому транзитный неонатальный сахарный диабет типа 1 возникает в результате отцовской ОРД хромосомы 6 в 35–40% случаев, дупликации 6q24 — в 35–40%, и аномалий метилирования IC (эпимутация) материнского аллеля в 6q24 — в 20–28% случаев. Потеря метилирования материнского аллеля у пациентов с таким диабетом сопровождается повышенным индексом массы тела [19].

Еще одна причина развития транзитного неонатального сахарного диабета — мутации гена *ZFP57*, расположенного в районе хромосомы 6p22.1 и кодирующего фактор транскрипции, участвующий в поддержании корректного метилирования в импринтированных локусах; эти мутации встречаются редко, они описаны в 14 случаях транзитного неонатального сахарного диабета [27]. Более подробно функции и роль *ZFP57* рассмотрены в разделе “Множественные аномалии метилирования импринтированных регуляторных районов”.

Известно не более 20 случаев ОРД материнского происхождения по хромосоме 6. Эти ОРД не сопровождались какими-либо характерными патологическими признаками, за исключением внутриутробной задержки развития [28].

Импринтированный локус PEG13-KCNK9 в районе хромосомы 8q24.3 и синдром Бирка–Барела

В хромосомном районе 8q24.3 картирован импринтированный локус *PEG13-KCNK9*, содержащий два импринтированных гена, которые экспрессируются преимущественно в головном мозге — *PEG13* и *KCNK9*. Ген *PEG13*, локализованный в интроне неимпринтированного

гена *TRAPPC9*, экспрессируется с отцовского аллеля с образованием длинного некодирующего транскрипта, который начинается в районе DMR материнского аллеля. Этот DMR связывает комплекс CTCF-когезин, который выполняет функцию метилчувствительного блокатора энхансеров на неметилированном отцовском аллеле [29]. Ген *KCNK9/TASK3* экспрессируется с материнского аллеля, кодирует белок подсемейства калиевых каналов с двумя поровыми доменами. Этот белок представлен в различных тканях, особенно в головном мозге, где участвует в миграции кортикальных пирамидных нейронов [30]. Реципрокная экспрессия этих генов регулируется материнским DMR, расположенным внутри *PEG13*. Также обнаружены петли хроматина с классической модификацией гистонов (H3K4me1, H3K27ac) для энхансерных районов между энхансерной областью, расположенной в интроне 17 гена *TRAPPC9*, и промоторными районами *KCNK9* и *PEG13* в тканях мозга, свидетельствующих о взаимной регуляции аллельной экспрессии транскриптов *PEG13* и *KCNK9* [29, 31].

Синдром Бирка–Барела (OMIM #612292) характеризуется множественными признаками дисэмбриогенеза и задержкой умственного и физического развития (табл. 1) [32]. Это заболевание, как правило, вызвано материнской специфической миссенс-мутацией (с.770G>A или 770G>C, р.Gly236Arg) [33]. Но недавно была описана новая мутация с.710C>A: р.Ala237Asp в материнской копии гена *KCNK9* [34]. Кроме того, выявлена полная потеря материнского аллеля гена в результате комплексной структурной перестройки хромосомы 8 с вовлечением импринтированного района [35].

Молекулярная организация импринтированного района хромосомы 11p15.5 и гены, вовлеченные в формирование фенотипических признаков синдромов Беквита–Видеманна, Рассела–Сильвера и IMAGE

Хромосомный район 11p15.5 содержит кластер импринтированных генов, перемежающихся неимпринтированными. Несколько импринтированных генов и их регуляторные районы вносят принципиальный вклад в формирование фенотипов синдрома Беквита–Видеманна и синдрома Рассела–Сильвера.

Ген *CDKN1C/P57^{KIP2}* кодирует ингибитор циклинзависимой киназы, относящейся к семейству Cip регуляторов клеточного цикла. Ген служит негативным регулятором клеточного цикла, он экспрессируется с материнской хромосомы, а его сверхэкспрессия может останавливать клеточный цикл на границе G₁ [36, 37].

Ген *KCNQ1* кодирует калиевый канал, экспрессируется практически во всех тканях с мате-

ринского аллеля, а биаллельно — только в сердечной мышце. Известны четыре изоформы его транскриптов. Первая форма транскрибируется только с материнского аллеля (она обнаружена в большинстве тканей), вторая транскрибируется биаллельно в сердечной мышце, а третья и четвертая формы не транслируются [38].

В интроне 10 гена *KCNQ1* обнаружен ген *KCNQ1OT1/LIT1*, экспрессирующийся с антисмысловой цепи отцовской хромосомы и кодирующий днРНК [39]. Эта днРНК может взаимодействовать с хроматином, обогащенным триметилированными остатками лизина в положении 9 и 27 (H3K9 и H3K27), а также с H3K9- и H3K27-специфическими гистон-метилтрансферазами G9a, EHMT2 и репрессирующим комплексом polycomb-2. *KCNQ1OT1* может приводить к специфической инактивации транскрипции соседних генов посредством рекрутирования комплексов ремоделирования хроматина и поддерживать такое состояние в течение нескольких клеточных делений [40, 41].

Ген *IGF2* кодирует фетальный ростовой фактор, который служит митогеном практически для всех типов клеток, но специфически модулирует рост и дифференцировку мышечных клеток. *IGF2* содержит 9 экзонов, из которых только экзоны 7–9 кодирующие, имеет пять промоторных областей (P1, P0, P2, P3 и P4), расположенных в экзонах 1, 2, 4, 5 и 6 соответственно, и четыре CpG-островка, последний из которых перекрывает кодирующую область экзона 9. И в эмбриональных, и в зрелых тканях он экспрессируется только с отцовской хромосомы [42].

Ген *H19* экспрессируется с материнской хромосомы и кодирует днРНК, которая связана с подавлением роста, задержкой роста плаценты, регуляцией клеточного цикла, канцерогенезом и метастазированием [43]. Изучение метилирования гена в ходе эмбриогенеза выявило его биаллельный паттерн до 10 недели беременности, после чего оно становится исключительно материнским и не влияет на аллель-специфичность или уровень экспрессии *IGF2* [44].

Структурно-функциональная организация центров импринтинга IC1 и IC2 хромосомного района 11p15.5

Гены *H19* и *IGF2* тесно сцеплены, а их экспрессию регулирует общий энхансер, расположенный в 3'-области *H19* [45]. Общий энхансер регулирует транскрипцию днРНК *H19* и внутригенной микроРНК miR-675 на материнской хромосоме, *IGF2* и внутригенной miR-483 — на отцовской хромосоме. IC1 — DMR *H19-IGF2*, содержит tandemные повторы и связывает факторы транскрипции CTCF, POU5F1 и SOX2, которые

поддерживают материнский аллель в неметилированном состоянии, что способствует инактивации экспрессии *IGF2*. В то же время ZFP57 поддерживает метилированное состояние IC1 отцовского аллеля и, соответственно, он не способен связывать CTCF и не препятствует возможной активации *IGF2* энхансером на отцовской хромосоме [4, 45]. Белок CTCF блокирует передачу сигналов от энхансеров к промоторным районам генов, он необходим для нормального функционирования эпигенетической метки [46]. Кроме того, IC1 характеризуется различным состоянием хроматина на родительских хромосомах — присутствием репрессирующих меток гистонов 3 и 4 (H3K9me2, H3K9me3 и H4K20me3) на метилированном аллеле и активированным состоянием хроматина, ди- и три-метилированными остатками лизина гистона 3 и 4 (H3K4me2 и H3K4me3) на неметилированном аллеле [47]. Вторичные DMR — промотор *H19*, *IGF2* DMR0 и *IGF2* DMR2 — метилированы на отцовской хромосоме [4, 42]. *IGF2* DMR0 метилирован на отцовской хромосоме и обладает свойствами сайленсера, который в активном состоянии блокирует экспрессию *IGF2* на материнской хромосоме в тканях мезодермального происхождения, исключая мышцы. Если делеция этого района унаследована от матери, то блокирующий *IGF2* эффект отсутствует — ген экспрессируется биаллельно, происходит потеря импринтинга. Если делеция имеет отцовское происхождение, то транскрипция отцовского аллеля *IGF2* не нарушена. В районе локализации miR-483 в *IGF2* имеется еще один регуляторный элемент, обладающий свойствами сайленсера — DMR2. В результате его делеции на материнской хромосоме возникает биаллельная экспрессия *IGF2* преимущественно в мышцах особенно в мышцах языка, что приводит к макроглоссии. Делеция DMR2 на отцовской хромосоме не изменяет степень экспрессии *IGF2* [48].

Второй регуляторный район — IC2, представленный DMR, расположен в интроне 10 гена *KCNQ1* перед сайтом старта транскрипции *KCNQ1OT1/LIT1*, который транскрибируется с антисмысловой цепи только отцовского аллеля [49]. Показано, что днРНК *KCNQ1OT1* подавляет экспрессию кодирующих генов *in cis* в этом районе, т.е. инактивирует экспрессию генов *KCNQ1* и *P57KIP*, которые экспрессируются с материнского аллеля [50]. Метилирование IC2 и инактивация промотора *KCNQ1OT1* на материнской хромосоме поддерживается за счет связывания с ZFP57 [4]. В результате эпимутации наблюдается аномальная экспрессия *KCNQ1OT1* с материнской хромосомы, что приводит к биаллельной инактивации *KCNQ1* и *P57KIP* и патологическому фенотипу [51]. Таким образом, импринтированный район хромосомы 11p15.5 содержит два IC, находящихся на расстоянии порядка 600 т.п.н., а на-

рушение их функционирования приводят к синдрому Беквита–Видеманна или Рассела–Сильвера.

Синдром Беквита–Видеманна (ОМIM #130650) – распространенное заболевание с характерным фенотипом и частотой 1 : 10000–15000 новорожденных (табл. 1) [51, 52].

Молекулярно-генетические и эпигенетические нарушения удается выявить у 80–85% индивидов с синдромом Беквита–Видеманна. Не менее 50% случаев этого синдрома связаны с потерей метилирования (loss of methylation – LOM) материнского аллеля IC2 (IC2-LOM), что приводит к снижению экспрессии *CDKN1C* и *KCNQ1*. IC2-LOM обычно является спорадической первичной эпигенетической аномалией, однако описаны редкие семейные случаи, когда мутации вызывали вторичное гипометилирование [51, 53, 54]. В последнее время растет доля пациентов с IC2-LOM, у которых нарушено метилирование других импринтированных локусов, что приводит к появлению дополнительных фенотипических признаков [55] (см. раздел “Множественные аномалии метилирования импринтированных регуляторных районов”).

Отцовская сегментная ОРД хромосомы 11, в том числе и мозаичная, встречается не менее чем в 20% случаев заболевания и приводит к нарушению экспрессии обоих кластеров генов: IC2-LOM и приобретенное/новое метилирование (gain of methylation – GOM) в IC1 (IC1-GOM), инактивирующее *H19* на материнской хромосоме. Полная ОРД хромосомы 11 обнаруживается достаточно часто и связана с высоким риском развития опухолей [54, 56].

Нарушение метилирования IC1-GOM приводит к биаллельной экспрессии гена *IGF2*, который в норме экспрессируется только с отцовской хромосомы, и отсутствию экспрессии гена *H19* с материнской хромосомы. IC1-GOM выявляется у 5–10% пациентов с синдромом Беквита–Видеманна, а микроделеции, захватывающие сайт связывания OCT4/SOX2, локализованный внутри IC1, приводят к развитию синдрома Беквита–Видеманна, наследуемому по материнской линии [51, 53, 54]. У мышей с делецией *H19* возникает эпигенетическое нарушение регуляции экспрессии гена *IGF2*, которое выражается в увеличении размеров тела и экзомфалозе [57, 58].

Мутации, инактивирующие функцию *CDKN1C* и ответственные за передачу синдрома Беквита–Видеманна по материнской линии, составляют 5–10% всех случаев этого заболевания. Мутации этого гена обнаруживают почти в 40% семейных случаев синдрома Беквита–Видеманна, а в спорадических – не более чем в 5% [53, 59].

Около 1% случаев синдрома Беквита–Видеманна связаны с перестройками (дупликации, транс-

локации, инверсии, делеции) хромосомного района 11p15.5, что приводит к вторичному нарушению метилирования в IC – IC2-LOM и IC1-GOM [60]. Около 15% клинически диагностированных случаев синдрома Беквита–Видеманна не имеют никакой установленной молекулярной патологии, которую можно выявить с помощью обычных молекулярно-генетических методов. Однако при использовании новых методов секвенирования и анализе других тканей (буккальный эпителий, фибробласты кожи) все чаще обнаруживается низкий уровень соматического мозаицизма указанных аномалий метилирования [53].

Молекулярные подтипы синдрома Беквита–Видеманна характеризуются градиентом вероятности развития опухолей и отображают различные гистотипы, позволяющие дифференцировать протоколы наблюдения в соответствии с эпигенотипом. Это особенно важно для раннего обнаружения опухолей, ассоциированных с синдромом Беквита–Видеманна [51]. Биаллельную экспрессию *IGF2* часто обнаруживают в нефробластомах, рабдомиосаркомах, карциномах кортикального слоя надпочечников и других эмбриональных опухолях, характерных для синдрома Беквита–Видеманна. Сверхэкспрессия этого гена у трансгенных мышей вызывает увеличение размеров тела, макроглоссию, органомегалию и появление опухолей [57, 61]. Действительно, установлено, что в 20% опухолей присутствует ОРД и аномалии метилирования IC1 и IC2. Изолированная IC1-GOM *H19* отмечена у 7% больных, а изолированная IC2-LOM *KCNQ1OT1* зарегистрирована в 55% случаев. В последней группе больных опухоли не обнаружены, тогда как пациенты с IC1-GOM или отцовской ОРД в 33% случаев имели новообразования, характерные для синдрома [54].

Синдром Рассела–Сильвера (ОМIM #180860) принадлежит к категории относительно распространенных наследственных болезней, его частота в различных популяциях достигает 1 : 75000–1 : 100000 новорожденных. Основные диагностические признаки синдрома Рассела–Сильвера: малые размеры и относительная макроцефалия при рождении, признаки дисморфогенеза и др. (табл. 1) [62, 63].

Поскольку синдром характеризуется признаками дисэмбриогенеза, задержкой умственного и физического развития, первым шагом в поиске его причин стал хромосомный анализ. Действительно, в ряде случаев обнаружены различные неспецифические хромосомные аномалии: транслокации и инверсии, частичные трисомии длинного плеча хромосомы 1q42, делеция 8(q11–q12), 13(q22–q32), 18p и др. [64]. Описано несколько случаев кольцевой хромосомы 15 с делецией района 15q26.3, в котором картирован ген *IGF1R*. Изолированные делеции этого гена сопровожда-

ются сильным отставанием в росте, формированием треугольного лица, клинодактилией, микрогнатией, микроцефалией и умственной отсталостью, но мутации гена при синдроме Рассела–Сильвера не обнаружены [65]. У пациентов с фенотипом, сходным с синдромом Рассела–Сильвера, выявлено несколько сбалансированных транслокаций с одной из точек разрыва в хромосоме 17(q24–q25). В этом районе расположен кластер генов гормона роста; их делеции обнаружены у пациентов без явных синдромальных нарушений [64, 66].

До тех пор, пока не были описаны две материнские микродупликации хромосомного района 11p15.5 с контрастирующими фенотипами, никто не предполагал, что изменения этой области могут быть причиной еще одного синдрома. В первом случае инвертированная дупликация материнской хромосомы 11p15 размером 1.2 млн.п.н. привела к синдрому Рассела–Сильвера. Дупликация включала весь кластер импринтированных генов 11p15.5, наблюдалось также гиперметилирование CpG по всей области IC2. Во втором случае унаследованная от матери инвертированная дупликация размером 160 т.п.н. включала только IC2 и 20 т.п.н. 5'-района *KCNQ1OT1*, что привело к появлению фенотипа синдрома Беквита–Видеманна у пяти человек в двух поколениях [67].

Тщательный молекулярный анализ выявил у ряда пациентов гипометилирование отцовского аллеля гена *H19*, обусловленное эпимутацией т.е. ген начинает экспрессироваться биаллельно. Это связано с тем, что на отцовской хромосоме IC1 не подвергается метилированию (обнаружено у 40–60% больных) и связывает белок CTCF, что приводит к биаллельной инактивации *IGF2* [53, 62]. В частности, показано, что у этих больных DMR в 5'-районе *IGF2* на отцовской хромосоме также гипометилирован. Поскольку молекулярные нарушения в области 11p15.5 при синдроме Рассела–Сильвера являются зеркальными по отношению к синдрому Беквита–Видеманна, то отмечен вклад IC2 (*KCNQ1OT1*) в фенотип синдрома Рассела–Сильвера, хотя и незначительный. Описано несколько случаев метилирования *de novo* IC2 на отцовской хромосоме [53, 57, 68].

В клетках ряда пациентов с синдромом Рассела–Сильвера аномалии метилирования *H19* регистрируют с частотой 0–35%. Это означает, что только часть клеток теряет метилирование *H19* на отцовской хромосоме [69]. Мозаичная этиология аномалий импринтинга показывает, что нарушения возникают на уровне первых делений дробления, а значит, основная масса случаев заболевания имеет спорадический характер.

Молекулярная причина может быть определена приблизительно у 60% пациентов с клиническим диагнозом синдром Рассела–Сильвера. Второй по

частоте этиологическим фактор – материнская ОРД по хромосоме 7, обнаруживается в 5–10% случаев [70, 71]. Систематический анализ дифференциального метилирования хромосомы 7 при ОРД как материнского, так и отцовского происхождения, показал, что 65% DMR на материнской хромосоме гипометилированы [72]. Район короткого плеча 7 (p11.2–p13) содержит импринтированный ген *GRB10*, кодирующий цитоплазматический адаптерный белок, который служит негативным регулятором сигналинга тирозинкиназных рецепторов. Отцовская экспрессия этого гена установлена в головном и спинном мозге, материнская – в скелетных мышцах, а во всех остальных тканях ген экспрессируется биаллельно. Поиск мутаций и аномалий метилирования в регуляторной области гена *GRB10* у больных с синдромом Рассела–Сильвера оказался безуспешным [73]. Гены в импринтированных локусах длинного плеча хромосомы 7 (*SGCE/PEG10* и *PEG/MEST*) также не имели каких-либо структурных и функциональных нарушений, способных вызывать развитие синдрома Рассела–Сильвера [74]. Поэтому сложно сказать, какой именно ген на хромосоме 7 вносит решающий вклад в формирование фенотипа синдрома Рассела–Сильвера [62, 75]. В то же время отцовская ОРД по хромосоме 7 не имеет явных фенотипических проявлений [72].

В нескольких семьях у пациентов с синдромом Рассела–Сильвера описаны мутации *CDKN1C* материнского происхождения [76–78] и отцовские инактивирующие мутации *IGF2* в других случаях [79, 80]. Кроме того, при синдроме Рассела–Сильвера выявлены варианты двух не импринтированных генов: варианты *HMG2* описаны в трех семьях и трех спорадических случаях [81], а изменения *PLAG1* – в трех семьях и в одном спорадическом случае [53, 70, 82].

Фактор транскрипции *PLAG1* содержит семь канонических доменов цинковых пальцев для связывания ДНК и С-конец, обогащенный остатками серина, который может активировать транскрипцию. *PLAG1* связывает промотор P3 *IGF2*, увеличивая тем самым его экспрессию, что необходимо для нормального эмбрионального роста, а инактивация гена может приводить к пренатальной и постнатальной задержке роста и развития [83].

Необходимо учитывать, что при синдроме Рассела–Сильвера возможны множественные аномалии метилирования DMR в импринтированных районах других хромосом (MLID), что приводит к частичному перекрытию фенотипических признаков. В частности, если не выявлены структурно-функциональные нарушения хромосомы 11p15 и материнская ОРД по хромосоме 7, то следует исследовать материнскую ОРД по хромосомам 6, 16, 20, а также статус метилирования двух DMR на хромосоме 14 [53, 84].

Синдром IMAGe (OMIM #614732) характеризуется задержкой внутриутробного развития, комплексом признаков дисэмбриогенеза (табл. 1) и возникает в результате миссенс-мутаций в гене *CDKN1C*, который подавляет клеточную пролиферацию [85]. Все известные однонуклеотидные варианты, ассоциированные с синдромом IMAGe, расположены в высококонсервативной “горячей точке” в PCNA-связывающем домене *CDKN1C* между кодонами 272–279 и нарушают связывание PCNA (ядерный антиген пролиферирующих клеток). Наиболее часто выявляют мутации p.Asp274Asn, p.Lys278Glu или p.Arg279Leu. Эти мутации вызывают большую стабильность и усиление функции белка и, как результат, подавление роста [86, 87]. Механизм этого не установлен, но он может быть связан со сниженной деградацией *CDKN1C*, что приводит к продолжительной репрессии клеточного цикла и отставанию перехода к S-фазе. *CDKN1C* экспрессируется только с материнского аллеля, поэтому очевидно, что синдром возникает только при наследовании мутации от матери [88].

*Импринтированный район гена RB1
в локусе хромосомы 13q14.1*

Давно известно, что ген ретинобластомы может быть инактивирован в различных типах опухолей в результате метилирования промоторного района. Функциональная инактивация одного или обоих аллелей *RB1* в опухолевом материале ретинобластомы выявляется достаточно часто [89], а инактивация гена в результате герминальной эпимутации — событие достаточно редкое. Описан мозаичный случай метилирования CpG 106 промоторного района гена у пациента с ретинобластомой, свидетельствующий, что эпимутация произошла в материнском аллеле на раннем этапе эмбрионального развития [90].

Более подробный молекулярно-генетический анализ промоторного района и CpG-островков гена позволил выявить ряд особенностей. В гене *RB1* обнаружен импринтированный участок (1.2 т.п.н.) — CpG-островок, расположенный во втором интроне гена, который дифференциально метилирован в зависимости от родительского происхождения аллеля — CpG 85 метилирован на материнской хромосоме и неметилирован на отцовской. Кроме того, *RB1* содержит еще два CpG-островка: CpG 106, захватывающий промотор и экзон 1, неметилирован и обеспечивает биалельную экспрессию основного транскрипта, кодирующего белок RB, а CpG 42, расположенный в интроне 2 гена, метилирован на обеих хромосомах и не обладает регуляторной активностью [91].

Установлено, что CpG 85 входит в состав 5'-укороченного процессированного псевдогена, который образовался из белоккодирующего

гена *KIAA0649*, расположенного на хромосоме 9, и интегрировал в *RB1* в обратной ориентации. CpG 85 выступает в качестве промотора для альтернативного транскрипта *RB1*, который экспрессируется только с неметилированной отцовской хромосомы [91]. Несмотря на ожидаемо более высокий общий уровень экспрессии мРНК транскриптов с отцовского аллеля (по сравнению с материнским), уровень экспрессии с отцовского аллеля в 2–3 раза ниже за счет интерференции транскрипции, вызванной совместной экспрессией регулярного и альтернативного транскриптов. Интерференция транскрипции — механизм, при котором транскрипция одного гена подавляет транскрипцию другого. Так, транскрипционный комплекс альтернативного транскрипта гена *RB1*, который связывается с неметилированным островком CpG 85 на отцовской хромосоме, выступает в качестве блока для транскрипционного комплекса основного транскрипта на том же аллеле, что приводит к уменьшению уровня экспрессии на отцовской хромосоме [91, 92]. Это свидетельствует об эпигенетической регуляции экспрессии гена *RB1* в зависимости от родительского происхождения аллеля.

При наследственной **ретинобластоме (OMIM #180200)** (табл. 1), обнаруживаемой в 40% случаев этой опухоли, герминальная мутация в одном из аллелей гена *RB1* обуславливает предрасположенность к заболеванию и его семейную передачу, а развитие ретинобластомы инициируется соматической мутацией в другом аллеле гена в клетке сетчатки, которая возникает внутриутробно или в раннем детстве. В некоторых семьях с ретинобластомой с двумя и более носителями одинаковой герминальной мутации в родословной, возможен более мягкий фенотип с неполной пенетрантностью, при которой у части носителей герминальной мутации заболевание не развивается, и вариabельной экспрессивностью, когда одна и та же мутация у разных членов семьи может проявляться уни- или билатеральной формой заболевания. Фенотипическое проявление наследственной ретинобластомы зависит от функционального типа герминальной мутации в гене *RB1* [93]. В свою очередь, молекулярные механизмы, лежащие в основе вариabельного фенотипического проявления одинаковой мутации у разных членов одной семьи объясняются эффектом родительского происхождения мутации *RB1*. В частности, низкопенетрантные герминальные мутации *RB1*, унаследованные от отца, приводят к развитию ретинобластомы чаще и в более тяжелой форме, чем мутации, полученные от матери. Считается, что при наследовании низкопенетрантной мутации по материнской линии супрессорной активности pRB достаточно для предотвращения развития ретинобластомы. Напротив, при передаче мутантного аллеля от отца низкая остаточная активность белка будет (за

счет более низкой экспрессии) имитировать мутацию, приводящую к отсутствию белка, что приводит к развитию заболевания [94, 95].

Импринтированный район хромосомы 14q32.2 и однородительская дисомия по хромосоме 14

Район хромосомы 14q32.2 содержит кластер импринтированных генов: часть которых экспрессируется с отцовской хромосомы — *DLK1*, *RTL1* и *DIO3*, а другие — гены днРНК *MEG3/GTL2*, *MEG8*, *RTL1as*, мяРНК и мРНК — с материнской [96]. *DLK1*, известный как фактор 1 преадипоцитов, или фетальный антиген 1, кодирует EGF-подобный мембраносвязанный белок, участвующий в сигнальном пути Notch и регулирующий дифференцировку преадипоцитов, экспрессируется в нейроэндокринных тканях, особенно в корковом слое надпочечников [97]. Ряд структурных нарушений гена обнаружен у пациентов с центральным преждевременным половым созреванием (табл. 1). При этом метаболический фенотип, включающий повышенную частоту ожирения, раннюю непереносимость глюкозы, сахарный диабет типа 2 и гиперлипидемию, оказался более распространенным у пациентов с мутациями *DLK1* по сравнению с пациентами, имеющими мутации в других генах [98].

Ретротранспозон-подобный ген *RTL1* экспрессируется в плаценте и позднем фетальном периоде. *RTL1* считается ответственным за фетальную патологию мышц, характерную для синдромов Кагами—Огата и Темпл, а также играет важную роль в ЦНС, так как его аномальная экспрессия может приводить к нарушению иннервации двигательных нейронов скелетных мышц и функционирования комплекса гиппокамп-миндалевидное тело [99]. *DIO3* активно экспрессируется в развивающемся и взрослом мозге, инактивирует тиреоидные гормоны и играет важную роль в предотвращении неврологических аномалий, вызванных чрезмерным действием этих гормонов. Изменения в экспозиции гормонов щитовидной железы в ходе развития могут приводить к некоторым фенотипическим особенностям, связанным с ОРД хромосомы 14 [100]. *MEG3* кодирует днРНК, которая координирует широкий спектр различных клеточных процессов, требующих эпигенетической регуляции генов и взаимодействия с ключевыми сигнальными белками. Его интронный DMR содержит два сайта связывания белка CTCF, что предопределяет регуляторные функции [101]. Возможно, что связывание CTCF активирует все гены, экспрессирующиеся с материнской хромосомы, которые представляют собой единую транскрипционную единицу. Одновременно с этим возможна инактивация всех отцовских генов в результате нарушения ацетилирования гистонов [102]. Функции *RTL1as* и *MEG8*, помимо регуляторных, неизвестны. Паттерны экспрессии

генов, зависящие от родительского происхождения, регулируются межгенными DMR, имеющими герминальное происхождение (*MEG3/DLK1* DMR), и DMR, функционирующим уже после оплодотворения (*MEG3-DMR*). Оба DMR метилированы на отцовской хромосоме в норме [102, 103]. Отсутствие экспрессии *DLK1* в сочетании с *RTL1* и *DIO3*, обусловленное материнской ОРД, приводит к развитию синдрома Темпл [104].

Синдром Темпл (OMIM #616222) характеризуется набором клинических признаков (табл. 1), часть из которых наблюдается при синдромах Прадера—Вилли и Рассела—Сильвера [9, 62].

К механизмам, приводящим к нарушению гемизиготности импринтированных генов района 14q32 и клиническим фенотипическим аномалиям, относятся: 1) материнская ОРД по хромосоме 14 (72–78%); 2) изолированная потеря метилирования (эпимутация) в районе *MEG3-DMR* (12–20%); 3) делеции 14q32 отцовского происхождения (10%) [104, 105].

Синдром Кагами—Огата (OMIM #608149), еще одно заболевание, имеющее ряд признаков дисморфогенеза и пороков развития (табл. 1), среди которых патогномоничной является маленькая колоколообразная грудная клетка с ребрами, похожими на одежду вешалку. Некоторые неспецифические фенотипические признаки сходны с проявлениями синдрома Беквита—Видеманна [106].

Причиной синдрома могут быть три различных молекулярных события: 1) отцовская ОРД по хромосоме 14 (65% случаев); 2) микроделеции, повреждающие импринтированный район 14q32.2 на материнской хромосоме (20%); 3) гиперметилирование *MEG3-DMR* на материнской хромосоме (15%) [107]. Если отцовская ОРД 14 и гиперметилирование *MEG3* возникают спорадически, то микроделеции могут привести к заболеванию, наследуемому по материнской линии. Показано, что делеции импринтированного района не обязательно включают DMR, поэтому нормальный паттерн метилирования не исключает возможности синдрома [108].

Гипометилирование домена *DLK1/MEG3* приводит к снижению экспрессии импринтированных генов, таких как *IGF2*, *SNURF* и *IPW*, а также ряда других неимпринтированных генов, участвующих в стимулировании роста. Изменения в экспрессии могут отражать, прямо или косвенно, участие днРНК *MEG3* и *MEG8* в этом процессе; днРНК регулируют экспрессию генов как *in cis*, так и *in trans* посредством ассоциации с модификаторами хроматина [7]. Сверхэкспрессия или инактивация экспрессии *MEG3* и *MEG8* в культурах нормальных фибробластов может быть связана с нарушением регуляции импринтированных генов в области 11p15.5 и 15(q11–q13). В част-

ности, установлено что: 1) сверхэкспрессия MEG3 связана со снижением уровня транскриптов IPW; 2) сверхэкспрессия MEG8 ассоциирована с более низким уровнем транскрипта SNURF и 3) совместная сверхэкспрессия MEG3 и MEG8 определяет снижение уровня транскриптов IGF2. Это свидетельствует о том, что MEG3 и MEG8 могут регулировать *in trans* экспрессию других импринтированных генов [9]. Ранее установили, что сверхэкспрессия IPW может подавлять экспрессию MEG3 [109]. Таким образом, вполне вероятно, что в эпитранскриптом может существовать система реципрокного контроля, которая связывает работу днРНК импринтированных районов, а это, в свою очередь, может способствовать клиническому перекрыванию фенотипических проявлений синдромов Прадера–Вилли, Беквита–Видеманна и Рассела–Сильвера [14].

Молекулярная организация импринтированного хромосомного района 15(q11.2–q13) и гены, участвующие в формировании фенотипа синдромов Прадера–Вилли, Ангельмана, Шаафа–Янга и центрального преждевременного полового созревания. В хромосомном районе 15(q11.2–q13) расположен один из наиболее протяженных импринтированных районов, содержащий кластер импринтированных генов. Структурная и функциональная патология этих генов приводит к развитию хорошо известных синдромов Прадера–Вилли (ОМIM #176270), Ангельмана (ОМIM #105830) и менее известным редким синдромам Шаафа–Янга (ОМIM #615547) и центрального преждевременного полового созревания типа 2 (ОМIM #615346). Фенотипические признаки, частоты заболеваний и варианты молекулярной патологии приведены в табл. 1.

“Критический район” хромосомы 15(q11.2–q13) – наиболее часто подверженный делециям (5–7 млн.п.н.) участок в геноме человека. Формально его можно подразделить на четыре фрагмента: 1) проксимальный район, содержащий неимпринтированные гены (*TUBGCP5*, *CYPFIP1*, *NIPA2* и *NIPA1*); 2) импринтированный район, содержащий гены, экспрессирующиеся моноаллельно только с отцовской хромосомы – белоккодирующие (*MKRN3/ZNF127*, *MAGEL2*, *NECDIN*, *NPAP1/C15orf2*, *SNURF-SNRPN*), кодирующие нетранслируемые РНК (*MKRN3-AS/ZNF127-AS*, *IPW*, *UBE3A-ATS*), и кластер генов, кодирующих мРНК (*SNORD116* – 29 копий, *SNORD115* – 48 копий, *SNORD64*, *SNORD107*, *SNORD108*, *SNORD109A* и *SNORD109B*); 3) район, в котором показана моноаллельная экспрессия на материнской хромосоме белоккодирующего гена *UBE3A* и биаллельно экспрессирующегося *ATP10C*; 4) дистальный район содержит биаллельно экспрессирующиеся гены – *OCA2*, ответственный за альбинизм типа 2, ген *HERC2* и три гена рецептора гамма-аминомасляной кислоты (*GABA*) [110–112].

Делеции возникают в результате негомологичной рекомбинации, обусловленной блоками низкокопийных повторов с высокой гомологией, расположенных в районах точек разрыва (break point – BP) BP1–BP5. BP1 и BP2 локализируются проксимальнее *MKRN3*, а BP3, 4 и 5 в теломерной области импринтированного района. Выделяют два класса делеций: делеции класса 1 составляют 40%, они локализируются в BP1–BP3; делеции класса 2 составляют 50% и находятся между BP2 и BP3. В редких случаях (менее 10%) положение делеции может не совпадать со стандартными точками разрыва, а быть много меньше или простирается за BP4 и BP5 [113–117]. Дистальный кластер точек разрыва локализован “теломернее” гена *HERC2*. Такие делеции включают кластер из генов-рецепторов *GABA* – *GABRB3*, *GABRA5* и *GABRG3*. Наиболее частые точки разрыва BP1, BP2 и BP3 фланкированы низкокопийными повторами, происходящими из дублированных фрагментов гена *HERC2*, первоначальная копия которого располагается в BP3. BP4 и BP5 тоже содержат низкокопийные повторы, но не имеют гомологии с *HERC2*. Делеции возникают в результате внутри- или межхромосомного кроссинговера, происходят *de novo*, благодаря образованию большой (4–5 млн.п.н.) петли и только в редких случаях – обусловлены структурной перестройкой [114, 118]. Кроме того, описано большое количество случаев с вовлечением района 15(q11.2–q13) не только в делеции, но и в инвертированные дубликации (тетрасомия), дубликации (трисомия), несбалансированные (моносомия) и сбалансированные транслокации, а также в инверсии.

Центральными в импринтированном районе являются ген *SNURF/SNRPN*, некодирующий кластер генов *SNORD* и ген днРНК *UBE3A-ATS*, которые экспрессируются с неметилированного отцовского аллеля. Это сложно устроенный комплексный генный локус *SNHG14* (Small Nucleolar RNA Host Gene 14), покрывающий 465–600 т.п.н. и содержащий не менее 148 экзонов, подверженных альтернативному сплайсингу [119, 120]. *SNURF-SNRPN* – бицистронный ген, кодирующий два разных белка. В его 5'-области расположен CpG-островок, включающий промотор, первые экзон и интрон-регуляторный район, называемый PWS-IC, протяженностью в 4.3 т.п.н. Минимальная промоторная область *SNRPN*, включающая 71 п.н. 5'-НТФ и первые 51 п.н. экзона 1 *SNURF-SNRPN*, является важной частью IC [121, 122] и имеет решающее значение для регуляции всего импринтированного района [123]. Импринтинг осуществляется за счет родительского аллель-специфического метилирования остатков CpG, которое устанавливается либо в ходе, либо уже после гаметогенеза и поддерживается на протяжении всего эмбриогенеза. Район PWS-IC не-

метилирован на отцовской хромосоме и метилирован на материнской [124].

Основная функция PWS-IC заключается в активации транскрипции генов отцовского аллеля, включая *MKRN3*, *MAGEL2*, *NECDIN*, *NPAP1*, *SNURF-SNRPN*, *IPW* и *UBE3A-ATS*. Экспрессия *UBE3A-ATS* приводит к инактивации *UBE3A* на отцовском аллеле в результате транскрипционной интерференции [125].

На самом деле IC состоит из двух частей – PWS-IC и AS-IC [126]. AS-IC, расположенный на 35 т.п.н. проксимальнее, состоит из 880 п.н., содержит альтернативный 5'-некодирующий экзон *SNRPN*, который экспрессируется только в ооцитах [127]. Именно ооцит-специфичная транскрипция приводит к метилированию и транскрипционной инактивации материнского, но не отцовского аллеля. AS-IC имеет решающее значение для инактивации импринтированных генов на материнском аллеле. Отсутствие экспрессии *UBE3A-ATS* на материнском аллеле необходимо для экспрессии *UBE3A* в норме [128, 129]. Структурная патология AS-IC приводит к отсутствию метилирования в материнском промоторе *SNRPN* и активации генов, импринтированных на материнском аллеле [130].

Прямое назначение PWS-IC – установление активной транскрипции генов на отцовской хромосоме в гаметогенезе и поддержание в соматических тканях. В случае наследования структурной патологии или эпимутации PWS-IC от отца возникает фенотип синдрома Прадера–Вилли, происходит биаллельная экспрессия *UBE3A* и, как следствие, инактивации *UBE3A-ATS* на отцовской хромосоме. Роль AS-IC сводится к отмене функции PWS-IC в оогенезе и сдерживанию тех процессов, которые реализуются под контролем PWS-IC в сперматогенезе. Именно поэтому в случае делеции или эпимутации материнского аллеля AS-IC становится невозможной инактивация отцовских генов на материнской хромосоме, в том числе *UBE3A-ATS*, что приводит к биаллельной инактивации гена *UBE3A* [131–133].

Мутации или эпимутации, влияющие на функцию PWS-IC, приводят к нарушению профиля метилирования вторичных DMR генов *NDN* и *MKRN3* и отсутствию аллельной экспрессии всего импринтированного района, что указывает на PWS-IC как на основной регулятор импринтинга этого района в соматических тканях [134].

Первые три экзона *SNURF-SNRPN* соответствуют *SNURF* и кодируют небольшой ядерный белок с неизвестной функцией [135], экзоны 4–10 соответствуют участку *SNRPN* и кодируют белок SmN, необходимый для образования сплайсосома, которые отвечают за альтернативный сплайсинг различных мРНК [136]. Дистальнее расположены шесть генов мяРНК, которые экспрессируются

как единый длинный транскрипт, регулируются экспрессией *SNURF-SNRPN* и не кодируют белки [120, 137, 138]. Среди них пять однокопийных генов мяРНК (*SNORD64*, *SNORD107*, *SNORD108*, *SNORD109A* и *SNORD109B*) и два гена, *SNORD115* и *SNORD116*, которые включают кластеры повторяющихся последовательностей, кодирующих мяРНК, содержащие C/D-бок. Эти мяРНК расположены в интронах “материнского” локуса *SNHG14*, который кодирует нетранслируемый транскрипт, экспрессирующийся с отцовской хромосомы, наиболее активно в мозге [139]. Класс C/D мяРНК участвует в регуляции 2'-О-метилирования рРНК в результате привлечения рибонуклеопротеиновых комплексов, включая фибрилларин, который катализирует метилирование [140].

У человека *SNORD115* экспрессируется исключительно в нейронах и участвует в РНК-редактировании рецептора 5HT_{2C} [141]. *SNORD116* локализуется в ядрышке и может участвовать в сплайсинге, модификации РНК и посттранскрипционной регуляции, хотя его точная роль в геноме еще не определена [112, 142]. Изолированные делеции *SNORD116* как у человека, так и у мыши, приводят к появлению фенотипа синдрома Прадера–Вилли [110, 112, 143]. мяРНК, процессируемые из интронов *SNORD116* и *SNORD115*, называемые 116HG и 115HG, локализуются в форме РНК-“облака” в районах их собственной транскрипции в ядре нейронов и могут регулировать функционирование многих генов [112, 144, 145].

UBE3A-ATS входит в состав днРНК *SNHG14* и экспрессируется с промотора *SNRPN* на отцовской хромосоме [119]. На основе тканеспецифичных паттернов транскрипции *SNHG14* человека можно разделить на две функциональные единицы [119]. Проксимальная часть транскрипта *SNHG14/SNRPN* включает две мРНК, кодирующие белки *SNURF* и *SNRPN*; две днРНК с 5'-концами мяРНК и полиаденилированными 3'-концами, названные SPA1 и SPA2 и участвующие в связывании белков и альтернативном сплайсинге мРНК [146, 147]; некодирующий “материнский” ген нескольких мяРНК, содержащих C/D-бокс (*SNORD109A*, *SNORD107*, *SNORD108* и *SNORD116*) [119], и *IPW*, кодирующий полиаденилированную днРНК [148], являющиеся экзонами проксимальной части *SNHG14*, которая транскрибируется во всех тканях [149, 150].

Показано, что днРНК SPA2 и IPW могут участвовать в регуляции экспрессии других генов. В частности, днРНК IPW участвует в регуляции импринтированной области *DLK1-DIO3* и экспрессии импринтированного гена *MEG3* на хромосоме 14. Некоторые клинические особенности синдрома Прадера–Вилли могут быть вызваны аномальной экспрессией материнских аллелей генов в области *DLK1-DIO3* [109].

Дистальная часть *SNHG14*, которая включает еще один “материнский” некодирующий ген, содержащий мяРНК (*SNORD115* и *SNORD109B*), и некодирующий *UBE3A-ATS*, транскрибируется почти исключительно в головном мозге [119, 120, 151]. Район, разделяющий экспрессирующуюся проксимальную часть *SNHG14* и инактивированную дистальную часть, включает участок слабых сайтов полиаденилирования и консервативные последовательности в последнем экзоне *IPW*, а также кластер сайтов связывания CTCF внутри и вокруг еще одного экзона *SNHG14* – *PWARI/PARI*. Хотя оба элемента вносят вклад в разделительную функцию, *IPW* играет большую роль и необходим для полной остановки транскрипции в нейрональных клетках [152]. Это подтверждает, что *UBE3A-ATS* инактивирует отцовский аллель *UBE3A* посредством транскрипционной интерференции.

Импринтированные гены проксимального района (*MKRN3*, *MAGEL2*, *NECDIN*, *PWRN1*, *NPAP1/C15orf2*) метилированы на материнской хромосоме и экспрессируются с отцовской.

Ген *MKRN3* представлен одним экзоном, экспрессируется во всех тканях и кодирует белок, содержащий мотивы цинковых пальцев (подробнее в разделе “Центральное преждевременное половое созревание типа 2”).

Ген *MAGEL2* также представлен одним экзоном, он кодирует *MAGEL2*, принадлежащий семейству белков *MAGE*, а мутации в нем приводят к возникновению фенотипа, сходного с фенотипом синдрома Прадера–Вилли (подробнее в разделе “Синдром Шаафа–Янга”). Белки *MAGE* взаимодействуют с E3-убиквитин-лигазами, содержащими мотив RING-цинкового пальца, с убиквитин-специфическими протеазами (деубиквитидазами) и влияют на убиквитинирование белков субстратов [153, 154].

Ген *NDN* содержит один экзон, кодирует белок *NECDIN*, также принадлежащий к семейству *MAGE*, участвует в дифференцировке и созревании нейронов, а также супрессирует рост практически всех постмитотических нейронов в мозгу [155].

Ген *PWRN1* (Prader–Willi Region Non-Protein Coding RNA 1) кодирует днРНК, которая биаллельно экспрессируется в семенниках и почках, моноаллельно – в головном мозге, и представляет собой альтернативный 5'-район *SNURF–SNRPN*. Предполагается, что роль *PWRN1* может заключаться в поддержании открытой конформации хроматина на отцовском аллеле и обеспечении доступа факторов транскрипции [156].

Ген *NPAP1/C15orf2* кодирует белок, ассоциированный с ядерными порами; он входит в состав комплекса ядерных пор, основная функция которого связана с регуляцией транспорта макромо-

лекул между ядром и цитоплазмой, а также с регуляцией экспрессии генов, биогенезом мРНК и контролем клеточного цикла. Ген содержит один экзон, экспрессируется биаллельно в семенниках взрослого организма и моноаллельно в мозге плода, включая гипоталамус, что может быть связано с некоторыми эндокринными особенностями синдрома Прадера–Вилли [157, 158].

Единственный импринтированный ген в дистальной части импринтированного района – это *UBE3A*. Ген *UBE3A* экспрессируется моноаллельно с материнского аллеля в головном мозге, тогда как отцовский аллель импринтирован. Инактивация экспрессии отцовского аллеля *UBE3A* вызвана экспрессией нейрон-специфического антисмыслового транскрипта *UBE3A-ATS* отцовского аллеля [119, 159].

Ген *UBE3A*, состоящий из 16 экзонов, кодирует E6-AP-убиквитин-протеин-лигазу [160]. Этот ген экспрессируется биаллельно во всех тканях, только в ряде структур мозга *UBE3A* активен лишь на материнской хромосоме [161]. У мышей ген *Ube3a* моноаллельно экспрессируется в клетках Пуркинье коры мозжечка, нейронах гиппокампа и обонятельной луковицы [162]. Структурная или функциональная инактивация материнского аллеля *UBE3A* приводит к фенотипу синдрома Ангельмана.

В 200 т.п.н. дистальнее гена *UBE3A* расположен ген, кодирующий аминокислототранспортирующую АТФазу АТР10С. Изначально предполагалось, что он экспрессируется преимущественно с материнского аллеля в фибробластах и различных структурах мозга, а его функция состоит в поддержании контактов между клеточными мембранами и передаче сигналов в ЦНС, однако оказалось, что этот ген не подвержен импринтингу [163]. Вполне вероятно, что отсутствие экспрессии гена в мозге при делеционных формах синдрома Ангельмана может приводить к более тяжелым симптомам, связанным с тяжелой формой аутизма.

Патогенез эпилептических припадков при синдроме Ангельмана связывают с кластером GABA-рецепторных генов, которые попадают в область частых делеций. Один из этих генов – *GABRB3* – кодирует $\beta 3$ -субъединицу GABA-рецептора [164]. У экспериментальных мышей, несущих гомозиготную делецию гена *Gabrb3*, отмечают нарушения памяти, неспособность к обучению, судорожные припадки и моторные нарушения, сходные с симптомами синдрома Ангельмана. У животных, гетерозиготных по этой делеции, неврологические расстройства менее выражены [165]. Следовательно, в случае протяженной делеции клинические проявления синдрома Ангельмана могут быть обусловлены гаплонедачностью гена *GABRB3* [166].

В область делеций при синдромах Ангельмана и Прадера–Вилли попадает также ген *OCA2*, кодирующий трансмембранный белок меланосомы. Потеря обоих аллелей этого гена приводит к альбинизму, а у гетерозиготных носителей мутации наблюдается незначительное снижение пигментации. Действительно, гипопигментация кожи при синдромах Прадера–Вилли и Ангельмана возникает только в случае протяженных делеций критического района, но отсутствует у пациентов с ОРД, мутациями IC и точковыми мутациями в гене *UBE3A* [118, 167].

Молекулярная патология, вызывающая синдромы Прадера–Вилли и Ангельмана

Наиболее распространенная причина возникновения синдромов Прадера–Вилли и Ангельмана – протяженная делеция в критическом районе 15(q11.2–q13). Эту делецию обнаруживают у 65–75% пациентов, а в популяции ее частота составляет 0.67–1.0 на 10000 новорожденных. Таким образом, делеция критического района на отцовском хромосоме 15 приводит к развитию синдрома Прадера–Вилли, тогда как синдром Ангельмана возникает в случае делеции той же области на ее материнском гомологе [168–170]. У ряда пациентов с диагнозом синдром Прадера–Вилли выявлены микроделеции кластера *SNORD116* протяженностью около 400 т.п.н. [110, 171]. Наименьшая микроделеция ограничена кластером *SNORD116*, частью *IPW* и транскриптом *SPA2*. Эти микроделеции показывают, что область между *SNRPN* и *UBE3A*, в частности кластер *SNORD116*, могут иметь решающее значение для формирования ключевых фенотипических проявлений синдрома Прадера–Вилли [172]. Поскольку этот импринтированный район имеет большую гомологию с соответствующим районом мыши, создано несколько моделей с делецией *SNORD116*. У мышей с делецией наблюдались фенотипические признаки, характерные для синдрома Прадера–Вилли, такие как проблемы с моторным обучением, плохая память, гиперфагия, задержка роста и повышенная тревожность [110].

Вторая наиболее частая причина развития синдромов Прадера–Вилли и Ангельмана – ОРД. Материнская ОРД регистрируется в 20–30% случаев синдрома Прадера–Вилли. У большинства больных с синдромом Прадера–Вилли, имеющих ОРД, определяют гетеродисомию, обусловленную нерасхождением материнских хромосом в первом делении мейоза, реже – изодисомию в результате нерасхождения материнских хромосом во втором делении мейоза или сегментную дисомию в результате патологии кроссинговера [170, 173]. Это можно объяснить большей выживаемостью зигот с трисомией по хромосоме 15 и ранней гибелью моносомных зигот. Отцовская ОРД ста-

новится причиной заболевания у 3–7% пациентов с синдромом Ангельмана; ОРД при этом синдроме, как правило, манифестирует изодисомией, обусловленной нерасхождением отцовских хромосом во втором делении мейоза, и возникает путем коррекции моносомии до дисомии или, что более вероятно, в результате постзиготических событий [111, 173, 174]. Так как зиготы, несущие моно- или трисомию по хромосоме 15, нежизнеспособны, удвоение единственной хромосомы при моносомии и потерю лишней хромосомы при трисомии можно считать “аварийными” мерами, после которых возможным становится дальнейшее развитие эмбриона. Потерю лишней хромосомы в трисомной клетке, по-видимому, можно рассматривать как событие, более вероятное, чем удвоение хромосомы в моносомной клетке на ранней стадии развития, что может объяснить разную частоту ОРД при синдромах Прадера–Вилли и Ангельмана.

Патология импринтинга при синдромах Прадера–Вилли и Ангельмана составляет не более 1 и 3%, соответственно, и может быть представлена либо трудно определяемой структурной патологией в IC, либо эпигенетическими изменениями, влияющими на метилирование и экспрессию генов во всем импринтированном районе [175]. В обоих случаях пациенты наследуют хромосому 15 от каждого из родителей. Если на материнской хромосоме отсутствует метилирование в *PWS-IC*, то это приведет к биаллельной экспрессии *SNHG14* и инактивации материнского *UBE3A*. Патология импринтинга в 10–15% случаев связана с небольшой делецией, затрагивающей *AS-IC*, который регулирует установление и поддержание импринтинга на материнской хромосоме [176]. Более 85% патологии импринтинга при синдроме Ангельмана вызывается именно эпимутацией без изменений на уровне ДНК. В таких случаях материнская хромосома, несущая эпимутацию – неправильный отцовский эпигенотип/импринт (совокупность модификаций ДНК и гистоновых белков, которые маркируют родительские аллели и обеспечивают моноаллельный характер экспрессии импринтированных генов), может быть унаследована от деда или бабушки по материнской линии. Патология импринтинга вызвана ошибкой в установлении/переключении импринта в гаметогенезе или в результате неспособности его сохранения на самых ранних стадиях эмбрионального развития [131]. Достаточно часто при синдроме Ангельмана выявляют соматический мозаицизм по эпимутации, что свидетельствует о том, что она может происходить уже после оплодотворения на первых стадиях дробления [177].

Патология импринтинга при синдроме Прадера–Вилли представлена аномальным метилированием *PWS-IC*, в результате чего прекращается экспрессия импринтированных генов на отцовской хромосоме; 10–15% из них представлены

микроделециями PWS-IC как унаследованными, так и возникшими во время сперматогенеза или после оплодотворения. Основная масса случаев представлена эпимутациями, которые считаются случайными ошибками в процессе установления отцовского импринта или в результате невозможности переключить материнский импринт на отцовский во время сперматогенеза, или невозможности его поддержания в раннем эмбриогенезе, если выявлен соматический мозаицизм [131, 175].

Мутации в гене *UBE3A* установлены в 10–15% случаев синдрома Ангельмана и представляют собой мутации материнского аллеля с преждевременной терминацией синтеза белка. Большинство известных мутаций нарушают домен НЕСТ-лигазы. Около 29% мутаций наследуются от матери и 71% возникает *de novo*. Преобладают мутации со сдвигом рамки считывания и нонсенс-мутации. Миссенс-мутации, по-видимому, не нарушают существенно функцию белкового продукта, и фенотип таких пациентов отличается от фенотипа, характерного для синдрома Ангельмана. Мутации гена *UBE3A* на отцовской хромосоме фенотипически не проявляются [169, 178–181]. Атипичные делеции *UBE3A* или редкие типы структурных перестроек, нарушающих критический район, зарегистрированы только у небольшого количества пациентов с синдромом Ангельмана [182, 183].

Дефицит материнской копии гена в клетках Пуркиньи может объяснить атаксию и тремор, возникающие при синдроме Ангельмана, а эпилептические припадки и невозможность обучения таких больных могут быть связаны с отсутствием экспрессии этого гена в нейронах гиппокампа [162].

Синдром Шаафа–Янга (OMIM #615547), сходный с синдромом Прадера–Вилли (табл. 1), обусловлен нонсенс- и миссенс-мутациями в гене *MAGEL2*, который импринтирован на материнской хромосоме, а экспрессируется с отцовской [184, 185]. Фенотипические проявления варьируют от тяжелой фетальной акинезии до легкой степени выраженности, включая умственную отсталость и контрактуры пальцев [186].

MAGEL2 регулирует убиквитинирование, необходимое для утилизации белков [187, 188]. Интересно, что мутации, определяющие появление укороченного белкового продукта гена *MAGEL2*, вызывают синдром Шаафа–Янга, тогда как делеция всего гена приводит лишь к незначительно выраженному клиническому фенотипу или к полному отсутствию симптомов. Поскольку *MAGEL2* содержит только один экзон, мутации могут приводить к образованию укороченного белка с доминантно-негативным эффектом. Вполне вероятно, что делеция всей отцовской копии гена, включая промотор, может привести к частичному восста-

новлению экспрессии материнского метилированного аллеля [189, 190].

Еще одно заболевание – **центральное преждевременное половое созревание типа 2 (OMIM #615346)**, также известное, как гонадотропинзависимое преждевременное половое созревание (табл. 1) [191, 192].

Наиболее часто при этом заболевании выявляют мутации потери функции гена *MKRN3*. Этот ген кодирует белок из 507 аминокислот с мотивом цинкового пальца RING (C3HC4) и множеством мотивов цинкового пальца C3H, что предопределяет функцию связывания РНК *MKRN3*. Ген представлен одним экзоном, экспрессируется во всех типах тканей с образованием транскрипта около 3 т.н. Вся кодирующая последовательность и 5'-СрG-островок перекрывают второй ген, *ZNF127AS*, который транскрибируется с антисмысловой цепи с другим паттерном экспрессии и размером транскрипта. Антисмысловая РНК *ZNF127AS* с неизвестной функцией, вероятно, регулирует экспрессию *MKRN3*. Аллель-специфичный анализ показал, что ген *MKRN3* экспрессируется только с отцовского аллеля, а материнский аллель импринтирован [193]. Поэтому все пациенты с семейной формой заболевания наследуют мутации *MKRN3* от своих отцов [194].

В настоящее время идентифицировано множество мутаций в кодирующей области гена *MKRN3* – делеции, нонсенс- и миссенс-мутации, мутации со сдвигом рамки считывания, приводящие к потере функции [195, 196]. Кроме того, опубликованы сообщения о мутациях промоторного района и сайта начала транскрипции, нарушающих нормальную экспрессию гена *MKRN3* [197].

MKRN3 может снижать пульсирующую секрецию GnRH и регулировать начало полового созревания. Уровень *MKRN3* снижается в период полового созревания и отрицательно коррелирует с уровнем гонадотропинов у девочек в препубертате. Его уровень в крови снижается во время полового созревания у здоровых мальчиков, но точный механизм его действия еще предстоит выяснить [198].

Еще одна причина центрального преждевременного полового созревания типа 2 – мутации гена *DLK1*, расположенного в импринтированном районе хромосомы 14q32.2. Экспрессируется (как и у гена *MKRN3*) только отцовский аллель гена *DLK1*, тогда как материнский импринтирован (более подробно рассмотрено в разделе “Импринтированный район хромосомы 14q32.2”). Предполагается возможность участия импринтированного гена *KCNK9* (отцовский аллель), полиморфные варианты которого описаны в связи с ранним возрастом менархе, в патогенезе центрального преждевременного полового созревания типа 2 [199].

Следует, также упомянуть еще об одном состоянии — **дубликации импринтированного района хромосомы 15q(11.2–q13.1) (OMIM #608636)**. У носителей дубликации импринтированного района материнского происхождения наблюдается гипотония и задержка моторного развития, задержка физического и умственного развития, судороги, аутизм и другие поведенческие аномалии, в частности, психозы. Причем тяжесть этих симптомов значительно различаются даже у лиц с одинаковым генотипом. Пациенты с изодисцентрической хромосомой материнского происхождения (тетрасомия импринтированного района), как правило, страдают более серьезно, чем пациенты с интерстициальной дубликацией. Подобная патология отцовского происхождения фенотипически не проявляется [200–203].

Импринтированный локус хромосомы 20q13.2 и ряд заболеваний, связанных с патологией гена GNAS

Локус *GNAS*, картированный на хромосоме 20q13.2, представляет собой сложно организованный импринтированный район, в котором возможна отцовская, материнская или биаллельная экспрессия транскриптов в различных тканях. $G\alpha$ (альфа-стимулирующая субъединица G-белка), кодируемая экзонами 1–13, не имеет DMR и экспрессируется биаллельно в большинстве тканей за исключением проксимальных почечных канальцев, неонатальной бурой жировой ткани, щитовидной железы, гонад, паравентрикулярного ядра гипоталамуса и гипофиза, где он экспрессируется с материнского аллеля, хотя промотор отцовского аллеля не метилирован [204, 205].

Три альтернативных первых экзона этого локуса (*A/B*, *XLas* и *NESP55*) сплайсируются с экзонами 2–13 с образованием различных транскриптов. В непосредственной близости от альтернативных экзонов расположены DMR, что приводит к экспрессии *NESP55* только с материнской хромосомы (его DMR метилирован на отцовской хромосоме), а *XLas*, экзон *A/B* и антисмысловый транскрипт *NESP55AS/GNAS-AS1* экспрессируются с отцовской хромосомы, так как материнские DMR метилированы [205–207].

Более протяженный вариант белка $G\alpha$ — *XLas* — синтезируется преимущественно в нейроэндокринных тканях и нервной системе; известны также укороченные нейральные транскрипты $G\alpha$ и $XL\alpha$, называемые $G\alpha N1$ и $XLN1$, которые преждевременно терминируются перед экзоном 4. Оба белка отличаются только N-концевой областью. Другой продукт гена *GNAS* — *NESP55* — хромогранинподобный нейроэндокринный секреторный белок. Как и *XLas*, альтернативный экзон сплайсируется с экзонами 2–13, но *NESP55* не имеет гомологии с белком $G\alpha$, поскольку содержит терминирующий кодон. Два других тран-

скрипта — *A/B* и *AS1*, у которых есть свои собственные экзоны, не перекрываются ни с одним из других экзонов, экспрессируются во всех тканях с отцовской хромосомы, но не транскрибируются [206–208].

В локусе *GNAS* обнаружены два регуляторных района, представляющие собой IC. Один из них, расположенный в интроне 4 гена *STX16*, контролирует установление дифференциального метилирования только в районе альтернативного промотора *GNAS A/B*. Второй IC, расположенный в районе экзонов 3–4 антисмыслового транскрипта *GNAS-AS1*, контролирует установление импринтинга по всему локусу [209].

Ген *STX16*, кодирующий синтаксин 16, участвующий в межклеточных взаимодействиях, картирован в 220 т.п.н. центромернее локуса *GNAS*. Очевидно, что этот ген не может быть вовлечен в патогенез заболевания, но у всех пациентов с материнской делецией наблюдается потеря метилирования в районе экзона *A/B*; она нарушает *cis*-действующий элемент, контролирующий импринтинг, который устанавливает и/или поддерживает метилированный статус DMR экзона *A/B* на материнской хромосоме [205]. В большинстве случаев выявляются два варианта делеций: делеция 3 т.п.н. с потерей экзонов 4–6 или 4.4 т.п.н. — с потерей экзонов 2–4. Наименьший район перекрывания делеций содержит CpG-обогащенный участок, который не подвержен дифференциальному метилированию. Делеции *STX16* не ограничены только этим районом. Делеции *STX16* не ограничены только этим районом, описаны большие делеции и делеции всего гена [210, 211].

В нескольких случаях патологии импринтинга локуса *GNAS* обнаружены материнские делеции в экзонах 3 и 4 или микроделеции 40 и 33 п.н. в интронах 4 и 3 *GNAS-AS1*, что привело к потере метилирования в четырех DMR и появлению биаллельного метилирования DMR экзона *NESP55*. Эти делеции полностью уничтожают материнский импринт локуса *GNAS*, приводя к биаллельной экспрессии *XL*, *A/B* и антисмыслового транскрипта, указывая на то, что в районе антисмысловых экзонов 3 и 4 содержится еще один регуляторный элемент, необходимый для полноценного метилирования материнского аллеля *GNAS* [207, 212, 213].

Молекулярно-генетическая и эпигенетическая патология локуса *GNAS* обуславливает возникновение гетерогенной группы эндокринопатий, объединяемой термином псевдогипопаратиреоз, которые характеризуются почечной резистентностью к паратормону, вызывающей гипокальциемию, гиперфосфатемию и повышением уровня циркулирующего паратормона. Помимо повышенного уровня паратормона, у больных часто развивается резистентность к другим гормонам, таким как тиреотропный, действие которых опосредуется через рецепторы, связанные с $G\alpha$. В зависимости от моле-

кулярных нарушений псевдогипопаратиреоз включает другие эндокринные патологии, связанные с резистентностью к воздействию ряда гормонов и некоторыми неэндокринными особенностями. В целом, распространенность псевдогипопаратиреоза оценивается как 1.1 на 100000. Возникновение клинически гетерогенных фенотипов связано со структурными и функциональными изменениями гена *GNAS* [209].

Псевдогипопаратиреоз типа 1А (ОМIM #103580), обусловленный мутациями с потерей функции в материнском аллеле гена *GNAS*, имеет характерные клинические признаки (табл. 1) [206, 214].

Потеря функции *Gsα* на отцовском аллеле вызывает псевдопсевдогипопаратиреоз (ОМIM #612463). Тубулярные клетки почки экспрессируют преимущественно материнский аллель *GNAS*, поэтому мутация, унаследованная от отца, приводит к нормальному ответу почки на паратгормон (табл. 1) [215]. Отцовские мутации с потерей функции могут приводить к **прогрессирующей костной гетероплазии (ОМIM#166350)** (табл. 1) [216]. При псевдопсевдогипопаратиреозе и прогрессирующей костной гетероплазии экспрессия *Gsα* в эритроцитах снижена в 2 раза, хотя в норме *GNAS* экспрессируется биаллельно. Фенотип наследственной остеоидистрофии Олбрайт может быть вызван гаплонедостаточностью *Gsα* в тканях, где *GNAS* экспрессируется с обоих аллелей.

Напротив, **псевдогипопаратиреоз типа 1В (ОМIM #603233)** характеризуется изолированной почечной резистентностью к паратгормону, а в некоторых случаях резистентностью к тиреотропному гормону. У таких пациентов редко встречается фенотип наследственной остеоидистрофии Олбрайт (табл. 1) [209, 215, 217].

Все пациенты с псевдогипопаратиреозом типа 1В имеют по крайней мере потерю метилирования материнского аллеля DMR *GNAS A/B*, что приводит к биаллельной экспрессии *A/B*-транскрипта и снижению экспрессии транскрипта *GNAS-Gsα* в тканях, подверженных импринтингу; гормональная резистентность обусловлена потерей метилирования материнского аллеля [204]. В основной массе спорадических случаев псевдогипопаратиреоза типа 1В, сопровождающихся нарушением импринтинга как DMR экзона *A/B*, так и всех DMR локуса *GNAS*. При отсутствии делеций в районе *STX16*, DMR *NESP55* и отцовской ОРД можно предполагать существование молекулярных нарушений в других отдаленных регуляторных районах, которые еще требуется определить. Если у пациентов с псевдогипопаратиреозом типа 1А обнаруживаются, как правило, мутации в *GNAS*, то у пациентов с псевдогипопаратиреозом типа 1В такие мутации до сих пор не обнаружены. Поскольку при заболевании нарушается экспрессия *Gsα*, правильное метилирование на

материнской хромосоме экзона *A/B*, располагающегося в непосредственной близости от промотора *Gsα*, – необходимое условие экспрессии этого белка, по крайней мере, в проксимальных почечных канальцах [209]. Около 20% случаев псевдогипопаратиреоза типа 1В наследуются и вызываются делециями в 1С, в то время как остальные 80% являются спорадическими и связаны с аномалиями метилирования, охватывающими весь локус *GNAS* [211, 215].

Полная или сегментная отцовская ОРД по хромосоме 20 может достигать 24% и сопровождается фенотипом спорадического псевдогипопаратиреоза типа 1В [218].

Материнская ОРД по хромосоме 20 (табл. 1) возникает, как правило, в результате редукции трисомии, произошедшей при нерасхождении хромосом во время второго деления мейоза, до дисомии и формирует клинические признаки **синдрома Мулчандани–Божж–Конлин (ОМIM #617352)** [219, 220].

Множественные аномалии метилирования импринтированных регуляторных районов (MLID)

С 2006 г. начали обсуждать вопрос о новой болезни импринтинга, обусловленной материнским гипометилированием различных импринтированных локусов – MLID (multi-locus imprinting disturbances) [221]. Описана семья (близкородственный брак), в которой две дочери имели фенотипические признаки транзиторного неонатального сахарного диабета с некоторыми симптомами синдрома Беквита–Видеманна. Изучение статуса метилирования импринтированных районов показало, что потеря метилирования произошла не только в импринтированном районе *PLAGL1* (6q24), но и в районах *KCNQ1OT1* (11p15.5), *GRB10* (7p11.2-p12), *PEG3* (19q13), *PEG1/MEST* (7q32) и *NESP55AS* (20q13). Предположили, что в этой семье существовал некий аутосомно-рецессивный дефект, приводящий к нарушению механизмов метилирования у потомства, или был нарушен процесс установления импринтинга в ооцитах [222].

В результате исследований у пациентов с транзитным неонатальным сахарным диабетом и MLID обнаружили мутации в гене *ZFP57* [223]. Описаны 14 семей, в *ZFP57* у которых выявлены миссенс- и нонсенс-мутации. Все пациенты имели очень похожие паттерны метилирования импринтированных DMR: полное гипометилирование DMR *PLAGL1* и комбинации мозаичного гипометилирования *GRB10*, *PEG3*, *MEST*, *NAP1L5* и *GNAS* [27].

ZFP57 кодирует репрессор транскрипции, который содержит Kruppel-ассоциированный бокс-домен (KRAB), кодируемый экзонами 4 и 5, и семь мотивов цинковых пальцев в экзоне 6. Ос-

новая функция белка заключается в поддержании метилирования ДНК в герминальных DMR посредством связывания метилированного гексануклеотида TGC^{met}CGC [224]. ZFP57 формирует комплекс с белком-корепрессором KAP1 (KRAB-ассоциированный белок-1). KAP1 действует как каркас инактивирующего комплекса, который включает гистон-лизин-метилтрансферазу (SETDB1), комплекс ремоделирования нуклеосом и деацетилирования (NuRD), белок 1 гетерохроматина (HP-1), DNMT1 и UHRF1, необходимые для поддерживающего метилирования ДНК. Белки, содержащие мотивы цинковых пальцев и KRAB-домен, действуют как репрессоры транскрипции посредством индукции KAP1 гетерохроматина и метилирования ДНК в ранних эмбриональных клетках [225]. Таким образом, этот белковый комплекс играет огромную роль в регуляции и поддержании метилирования ДНК в различных импринтированных DMR [226]. Поэтому гетерозиготные мутации ZFP57, приводящие к потере или появлению дефектного белка, нарушают метилирование различных IC, что приводит к потере импринтинга [27, 227, 228].

ZFP57 связывается с метилированными IC в ходе преимплантационного развития, защищая их от деметилирования и сохранения родительскую идентичность. Сайт связывания ZFP57 обнаружен в 17 из 31 импринтированного DMR, а в результате его мутаций наиболее часто нарушается метилирование PEG3, PLAGL1, INPPF5, NAP1L5 и GRB10 [228].

Профиль экспрессии еще одного члена семейства белков с мотивом цинкового пальца, ZNF445, его устойчивость к мутациям с потерей функции, возможность связываться с KAP1 и формировать гетерохроматин в районах IC говорит о его важной роли в поддержании метилирования на ранних этапах развития эмбриона. Нокдаун гена приводит к невозможности связывания KAP1 и метилирования H3K9me₃, следовательно, увеличивается экспрессия генов, происходит потеря метилирования в IC, включая H19. Все это подтверждает, что ZNF445, как и ZFP57, может связываться с IC, привлекать KAP1 и запускать метилирование H3K9me₃ [229]. В то же время эти два гена экспрессируются не одновременно — сначала ZNF445, а затем ZFP57, поэтому они рекрутируют KAP1 по очереди. ZNF445 связывается с 13 импринтированными DMR — DIRAS3, ZDBF2, MEST, PEG 13, H19, KCNQ1OT1, MEG3-DLK1, MEG3, NET, GNAS-NESP55, GNAS-AS1, GNAS-XL и SNU13. Эти два белка работают в унисон, чтобы сохранить импринты (метилирование) DMR во время раннего эмбрионального развития [228].

Еще один ген, ZNF202, связывает только четыре импринтированных DMR (FAM50B, PLAGL1,

KCNQ1OT1 и L3MBTL1), однако можно предполагать, что он выполняет аналогичную функцию [228].

Белок с мотивом цинкового пальца — ZFP42, являющийся маркером стволовых клеток и активно экспрессирующийся в преимплантационном эмбрионе, выполняет функцию защиты от метилирования обычно неметилированных аллелей импринтированных DMR, в частности PEG3 и Gnas [230]. У одного пациента с синдромом Рассела—Сильвера и MLID с потерей метилирования H19/IGF2 — 11p15.5 и MEST — 7q32.2, выявлена мутация этого гена, унаследованная от отца [55].

Мутации в “материнских генах”, кодирующих белки субкортикального комплекса ооцита, могут вызывать репродуктивные проблемы на эпигенетическом уровне [231]. Этот комплекс играет важную роль на раннем этапе эмбрионального развития и содержит не менее семи белков (NLRP2, NLRP5, NLRP7, PADI6, KHDC3L, TLE6 и OOEP). Эти белки экспрессируются исключительно материнским геномом в ооцитах и на ранних этапах развития эмбриона, а затем инактивируются, когда геном эмбриона начинает функционировать самостоятельно [231]. Гены NLRP2, NLRP5, NLRP7, кодирующие небольшое подсемейство цитоплазматических белков, содержащих пирин-домены, активно экспрессируются в растущих ооцитах и необходимы для созревания ооцита, регуляции метилирования на ранних стадиях эмбриогенеза и поддержания плоидности в раннем эмбрионе [231]. Патогенные варианты этих белков обнаружены у матерей детей с MLID. Эти женщины имели репродуктивные проблемы (привычное невынашивание и пузырный занос). Так, например, материнская мутация NLRP2 обнаружена у двух детей с синдромом Беквита—Видеманна и MLID. В результате мутаций NLRP5 и материнские, и отцовские импринтированные DMR теряют метилирование, что приводит к MLID. NLRP7 вовлечен в установление ооцит-специфичного метилирования, а мутации в нем приводят к рецидивирующему пузырному заносу с обширной потерей материнского метилированного импринта, в то время как отцовские метилированные DMR не изменяются [17, 232]. Мутации в генах NLRP2, NLRP5, NLRP7 сопровождаются фенотипами синдрома Беквита—Видеманна, синдрома Рассела—Сильвера и транзиторного неонатального диабета; в генах OOEP — транзиторного неонатального сахарного диабета, UHRF1 — синдрома Рассела—Сильвера, ZAR1 — синдрома Беквита—Видеманна [17]. Мутации в гене PADI6 вызывают потерю метилирования в импринтированных DMR: KCNQ1OT1, PLAGL1, GRB10, MEST, H19/IGF2, GNAS-AS1, GNAS-XL, MEG3, SNURF и могут приводить к формированию фенотипов синдромов Рассела—Сильвера, Беквита—Видеманна и Темпл [17, 233].

Другие гены субкортикального комплекса ооцитов — *KHDC3L*, *TLE6*, *OOEP*, *UHRF1* и *ZAR1*, также вносят свой вклад (не столь значительный) в развитие MLID [17, 232, 233]. Молекулярно-генетические исследования позволили обнаружить MLID у части пациентов с болезнями импринтинга, вызванными эпимутациями. Частоты вклада MLID в фенотипические проявления болезней импринтинга значительно варьируют в различных исследованиях. Так, например, транзиторный неонатальный сахарный диабет с потерей метилирования *PLAGL1*-DMR в результате MLID по разным оценкам составляет 30–70%; синдром Рассела–Сильвера с потерей метилирования в *H19*-DMR может быть обусловлен MLID в 7–30%; синдром Беквита–Видеманна с потерей метилирования в *KCNQ1OT1* или биаллельным метилированием в *H19*-DMR в результате MLID может составлять 20–50%. На счет MLID можно отнести 6.3–12.5% случаев псевдогипопаратиреоза типа 1B, вызванного потерей метилирования в *GNAS-A/B* DMR. При синдромах Прадера–Вилли и Ангельмана практически не наблюдаются нарушения метилирования, обусловленные MLID [4, 17, 18, 234].

У значительного количества пациентов с нарушениями импринтинга уже обнаружены множественные аномалии метилирования ДНК в импринтированных DMR генома. У пациентов с MLID выявлены проявления специфического “классического” фенотипа определенной болезни импринтинга, однако у некоторых из них развивается комплекс симптомов, характерных для разных синдромов, обусловленных аномалиями импринтинга, что показано выше. Кроме того, MLID часто бывают мозаичными, так как патология возникает в ограниченном количестве клеток на самых ранних этапах развития эмбриона. Поэтому очень сложно определить конкретные корреляции между эпи-/генотипом и фенотипическими проявлениями у пациентов с MLID.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последнее десятилетие достигнут большой прогресс в изучении эпигенетической регуляции экспрессии генов. Изучение структурной организации, специфического аллельного метилирования и определенной аллельной структуры хроматина в регуляторных районах, *цис*- и *транс*-взаимодействия днРНК с первичными/герминальными (*PLAGL1*, *H19/IGF2*, *PEG13*, *IGF2-DMR0*, *KCNQ1OT1*, *RB1*, *MEG3/DLK1*, *SNURF*, *GNAS-AS1*, *GNAS-XL*, *GNAS A/B*) и вторичными/соматическими (*IGF2-DMR2*, *DLK1*, *GTL2*, *MEG8*, *MAGEL2*, *NDN*, *SNRPN*, *SNORD116*, *GNAS-NESP*) регуляторными районами (DMR) на различных этапах онтогенеза позволяет понять, как функционирует эпигеном в норме и при патологии. Нарушения концерта этих структурных и

функциональных составляющих генома могут приводить к патологическим состояниям, таким как болезни импринтинга, несиндромальные формы нарушений умственного и физического развития, многофакторные заболевания, в том числе онкологические, аутоиммунные и другие.

Геномный импринтинг играет ключевую роль в ряде онтогенетических этапов, и контролируется комплексом генов, которые моноаллельно экспрессируются в определенных тканях или типах клеток. Поэтому роль импринтированных генов в процессах развития остается наиболее активно исследуемой областью эпигенетики. Современные методы молекулярно-генетического анализа позволяют определять полнохромосомную и сегментную ОРД, где могут располагаться импринтированные гены [235–237], проводить полногеномный анализ метилирования [238, 239] или исследовать эпитранскриптом и моноаллельную экспрессию, в том числе в единичной клетке [15, 240]. В результате таких исследований количество импринтированных генов и DMR постоянно увеличивается. Следующим этапом должно стать выяснение роли этих генов в онтогенезе и вклада патологии метилирования в фенотипические проявления. Справедливо полагать, что причиной ряда синдромальных состояний и неспецифических форм внутриутробной/постнатальной задержки развития, где молекулярный дефект еще неизвестен, станут эпигенетические нарушения, представленные аномальным метилированием ДНК, нарушенной структурой хроматина и изменениями в экспрессии днРНК. Также нельзя не учитывать и структурные нарушения генов, участвующих в установлении и поддержании моноаллельной экспрессии генов как в герминативных клетках, так и на ранних этапах развития эмбриона. Мутации в таких генах могут приводить к феномену MLID, а это, в свою очередь, будет требовать разработки диагностических протоколов, позволяющих определить молекулярно-генетическую патологию и избежать фенотипических проблем у потомства. Современные достижения молекулярной биологии и генетики вселяют оптимизм, что в следующем десятилетии закономерности функционирования и взаимодействия генома и эпигенома позволят не только проводить высокотехнологичную молекулярно-генетическую диагностику заболеваний, в основе которых лежат нарушения эпигенетической регуляции, но и разработать эффективные способы лечения подобных заболеваний.

Авторы выражают благодарность И.В. Буре за помощь в подготовке рукописи.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 20-14-50138.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований, выполненных с использованием биологических материалов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- McGrath J., Solter D. (1984) Completion of mouse embryogenesis requires both the maternal and paternal genomes. *Cell*. **37**, 179–183.
- Surani M.A., Barton S.C., Norris M.L. (1984) Development of reconstituted mouse eggs suggests imprinting of the genome during gametogenesis. *Nature*. **308**, 548–550.
- Саженова Е.А., Лебедев И.Н. (2021) Эволюционные аспекты геномного импринтинга. *Молекулярная биология*. **55**, 3–19.
- Monk D., Mackay D.J.G., Eggermann T., Maher E.R., Riccio A. (2019) Genomic imprinting disorders: lessons on how genome, epigenome and environment interact. *Nat. Rev. Genet.* **20**, 235–248.
- Singh P., Wu X., Lee D.-H., Li A.X., Rauch T.A., Pfeifer G.P., Mann J.R., Szabó P.E. (2011) Chromosome-wide analysis of parental allele-specific chromatin and DNA methylation. *Mol. Cell. Biol.* **31**, 1757–1770.
- Sanli I., Feil R. (2015) Chromatin mechanisms in the developmental control of imprinted gene expression. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* **67**, 139–147.
- Kota S.K., Llères D., Bouschet T., Hirasawa R., Marchand A., Begon-Pescia C., Sanli I., Arnaud P., Journot L., Girardot M., Feil R. (2014) ICR noncoding RNA expression controls imprinting and DNA replication at the Dlk1–Dio3 domain. *Dev. Cell.* **31**, 19–33.
- Kanduri C. (2016) Long noncoding RNAs: lessons from genomic imprinting. *Biochim. Biophys. Acta*. **1859**, 102–111.
- Abi Habib W., Brioude F., Azzi S., Rossignol S., Linglart A., Sobrier M.-L., Giabicani É., Steunou V., Harbison M.D., Le Bouc Y., Netchine I. (2019) Transcriptional profiling at the DLK1/MEG3 domain explains clinical overlap between imprinting disorders. *Sci. Adv.* **5**, eaau9425.
- MacDonald W.A., Mann M.R.W. (2020) Long noncoding RNA functionality in imprinted domain regulation. *PLoS Genet.* **16**, e1008930.
- Horsthemke B. (2014) In brief: genomic imprinting and imprinting diseases. *J. Pathol.* **232**, 485–487.
- Barlow D.P., Bartolomei M.S. (2014) Genomic imprinting in mammals. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **6**(2), a018382. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018382>
- Tucci V., Isles A.R., Kelsey G., Ferguson-Smith A.C., Erice Imprinting Group. (2019) Genomic imprinting and physiological processes in mammals. *Cell*. **176**, 952–965.
- Patten M.M., Cowley M., Oakey R.J., Feil R. (2016) Regulatory links between imprinted genes: evolutionary predictions and consequences. *Proc. Biol. Sci.* **283**(1824), 20152760. <https://doi.org/10.1098/rspb.2015.2760>
- Jadhav B., Monajemi R., Galalova K.K., Ho D., Draisma H.H.M., van de Wiel M.A., Franke L., Heijmans B.T., van Meurs J., Jansen R., GoNL Consortium, BIOS Consortium, 't Hoen PAC, Sharp A.J., Kiełbasa S.M. (2019) RNA-Seq in 296 phased trios provides a high-resolution map of genomic imprinting. *BMC Biol.* **17**, 50.
- Chaves T.F., Oliveira L.F., Ocampos M., Barbato I.T., de Luca G.R., Barbato Filho J.H., de Camargo Pinto L.L., Bernardi P., Maris A.F. (2019) Long contiguous stretches of homozygosity detected by chromosomal microarrays (CMA) in patients with neurodevelopmental disorders in the South of Brazil. *BMC Med. Genomics*. **12**, 50.
- Elbracht M., Mackay D., Begemann M., Kagan K.O., Eggermann T. (2020) Disturbed genomic imprinting and its relevance for human reproduction: causes and clinical consequences. *Hum. Reprod. Update*. **26**, 197–213.
- Cerrato F., Sparago A., Ariani F., Brugnoletti F., Calzari L., Coppedè F., De Luca A., Gervasini C., Giardina E., Gurrieri F., Lo Nigro C., Merla G., Miozzo M., Russo S., Sangiorgi E., Sirchia S.M., Squeo G.M., Tabano S., Tabolacci E., Torrente I., Genuardi M., Neri G., Riccio A. (2020) DNA methylation in the diagnosis of monogenic diseases. *Genes* (Basel). **11**(4), 355. <https://doi.org/10.3390/genes11040355>
- Temple I.K., Mackay D.J. (1993) Diabetes mellitus, 6q24-related transient neonatal. In: *GeneReviews*®. Eds Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J., Mirzaa G., Amemiya A. Seattle (WA): Univ. Washington, Seattle; 1993–2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1534/>
- Temple I.K., Gardner R.J., Robinson D.O., Kibirige M.S., Ferguson A.W., Baum J.D., Barber J.C., James R.S., Shield J.P. (1996) Further evidence for an imprinted gene for neonatal diabetes localised to chromosome 6q22–q23. *Hum. Mol. Genet.* **5**, 1117–1121.
- Gardner R.J., Mackay D.J., Mungall A.J., Polychronakos C., Siebert R., Shield J.P., Temple I.K., Robinson D.O. (2000) An imprinted locus associated with transient neonatal diabetes mellitus. *Hum. Mol. Genet.* **9**, 589–596.
- Su H.-C., Wu S.-C., Yen L.-C., Chiao L.-K., Wang J.-K., Chiu Y.-L., Ho C.-L., Huang S.-M. (2020) Gene expression profiling identifies the role of Zc1 in cervical cancer metastasis. *Sci. Rep.* **10**, 11837.
- Hoffmann A., Spengler D. (2015) Role of ZAC1 in transient neonatal diabetes mellitus and glucose metabolism. *World J. Biol. Chem.* **6**, 95–109.
- Iglesias-Platas I., Court F., Camprubi C., Sparago A., Guillaumet-Adkins A., Martin-Trujillo A., Riccio A., Moore G.E., Monk D. (2013) Imprinting at the PLAGL1 domain is contained within a 70-kb CTCF/cohesin-mediated non-allelic chromatin loop. *Nucl. Acids Res.* **41**, 2171–2179.
- Varrault A., Dantec C., Le Digarcher A., Chotard L., Bilanges B., Parrinello H., Dubois E., Rialle S., Severac D., Bouschet T., Journot L. (2017) Identification of Plagl1/Zac1 binding sites and target genes estab-

- lishes its role in the regulation of extracellular matrix genes and the imprinted gene network. *Nucl. Acids Res.* **45**, 10466–10480.
26. Mackay D.J.G., Coupe A.-M., Shield J.P.H., Storr J.N.P., Temple I.K., Robinson D.O. (2002) Relaxation of imprinted expression of ZAC and HYMAI in a patient with transient neonatal diabetes mellitus. *Hum. Genet.* **110**, 139–144.
 27. Touati A., Errea-Dorronsoro J., Nouri S., Halleb Y., Pereda A., Mahdhaoui N., Ghith A., Saad A., Perez de Nanclares G., H'mida Ben Brahim D. (2019) Transient neonatal diabetes mellitus and hypomethylation at additional imprinted loci: novel ZFP57 mutation and review on the literature. *Acta Diabetol.* **56**, 301–307.
 28. Kerr E.R., Stuhlmiller G.M., Maha G.C., Ladd M.A., Mikhail F.M., Koester R.P., Hurst A.C.E. (2018) Maternal uniparental isodisomy for chromosome 6 discovered by paternity testing: a case report. *Mol. Cytogenet.* **11**, 60.
 29. Court F., Camprubi C., Garcia C.V., Guillaumet-Adkins A., Sparago A., Seruggia D., Sandoval J., Esteller M., Martin-Trujillo A., Riccio A., Montoliu L., Monk D. (2014) The PEG13-DMR and brain-specific enhancers dictate imprinted expression within the 8q24 intellectual disability risk locus. *Epigenetics Chromatin.* **7**, 5.
 30. Ruf N., Bähring S., Galetzka D., Pliushch G., Luft F.C., Nürnberg P., Haaf T., Kelsey G., Zechner U. (2007) Sequence-based bioinformatic prediction and QUASEP identify genomic imprinting of the *KCNK9* potassium channel gene in mouse and human. *Hum. Mol. Genet.* **16**, 2591–2599.
 31. Liang Z.S., Cimino I., Yalcin B., Raghupathy N., Vancollie V.E., Ibarra-Soria X., Firth H.V., Rimmington D., Farooqi I.S., Lelliott C.J., Munger S.C., O'Rahilly S., Ferguson-Smith A.C., Coll A.P., Logan D.W. (2020) *Trappc9* deficiency causes parent-of-origin dependent microcephaly and obesity. *PLoS Genet.* **16**, e1008916.
 32. Zadeh N., Graham J.M. (1993) *KCNK9* imprinting syndrome. In: *GeneReviews®*. Eds Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J., Mirzaa G., Amemiya A. Seattle (WA): Univ. Washington, Seattle; 1993–2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425128/>
 33. Graham J.M., Zadeh N., Kelley M., Tan E.S., Liew W., Tan V., Deardorff M.A., Wilson G.N., Sagi-Dain L., Shalev S.A. (2016) *KCNK9* imprinting syndrome—further delineation of a possible treatable disorder. *Am. J. Med. Genet. A.* **170**, 2632–2637.
 34. Šedivá M., Lašuthová P., Zámečník J., Sedláčková L., Seeman P., Haberlová J. (2020) Novel variant in the *KCNK9* gene in a girl with Birk Barel syndrome. *Eur. J. Med. Genet.* **63**, 103619.
 35. Kashevarova A.A., Nikitina T.V., Mikhailik L.I., Belyaeva E.O., Vasilyev S.A., Lopatkina M.E., Fedotov D.A., Fonova E.A., Zarubin A.A., Sivtsev A.A., Skryabin N.A., Nazarenko L.P., Lebedev I.N. (2020) 46,XY,r(8)/45,XY,-8 mosaicism as a possible mechanism of the imprinted Birk–Barel syndrome: a case study. *Genes (Basel)*. **11**(12), 1473. <https://doi.org/10.3390/genes11121473>
 36. Besson A., Dowdy S.F., Roberts J.M. (2008) CDK inhibitors: cell cycle regulators and beyond. *Dev. Cell.* **14**, 159–169.
 37. Creff J., Besson A. (2020) Functional versatility of the CDK inhibitor p57Kip2. *Front. Cell. Dev. Biol.* **8**, 584590.
 38. Neyroud N., Richard P., Vignier N., Donger C., Denjoy I., Demay L., Shkolnikova M., Pesce R., Chevalier P., Hainque B., Coumel P., Schwartz K., Guicheney P. (1999) Genomic organization of the *KCNQ1* K⁺ channel gene and identification of C-terminal mutations in the long-QT syndrome. *Circ. Res.* **84**, 290–297.
 39. Mitsuya K., Meguro M., Lee M.P., Katoh M., Schulz T.C., Kugoh H., Yoshida M.A., Niikawa N., Feinberg A.P., Oshimura M. (1999) LIT1, an imprinted antisense RNA in the human KvLQT1 locus identified by screening for differentially expressed transcripts using monochromosomal hybrids. *Hum. Mol. Genet.* **8**, 1209–1217.
 40. Pandey R.R., Mondal T., Mohammad F., Enroth S., Redrup L., Komorowski J., Nagano T., Mancini-Dinardo D., Kanduri C. (2008) *Kcnqlot1* antisense non-coding RNA mediates lineage-specific transcriptional silencing through chromatin-level regulation. *Mol. Cell.* **32**, 232–246.
 41. Kanduri C. (2011) *Kcnqlot1*: a chromatin regulatory RNA. *Semin Cell Dev Biol.* **22**, 343–350.
 42. Monk D., Sanches R., Arnaud P., Apostolidou S., Hills F.A., Abu-Amro S., Murrell A., Friess H., Reik W., Stanier P., Constância M., Moore G.E. (2006) Imprinting of IGF2 P0 transcript and novel alternatively spliced INS-IGF2 isoforms show differences between mouse and human. *Hum. Mol. Genet.* **15**, 1259–1269.
 43. Ghafouri-Fard S., Esmaeili M., Taheri M. (2020) H19 lncRNA: roles in tumorigenesis. *Biomed. Pharmacother.* **123**, 109774.
 44. Jinno Y., Ikeda Y., Yun K., Maw M., Masuzaki H., Fukuda H., Inuzuka K., Fujishita A., Ohtani Y., Okimoto T. (1995) Establishment of functional imprinting of the *H19* gene in human developing placentae. *Nat. Genet.* **10**, 318–324.
 45. Higashimoto K., Jozaki K., Kosho T., Matsubara K., Fuke T., Yamada D., Yatsuki H., Maeda T., Ohtsuka Y., Nishioka K., Joh K., Koseki H., Ogata T., Soejima H. (2014) A novel *de novo* point mutation of the OCT-binding site in the *IGF2/H19*-imprinting control region in a Beckwith–Wiedemann syndrome patient. *Clin. Genet.* **86**, 539–544.
 46. Hark A.T., Schoenherr C.J., Katz D.J., Ingram R.S., Levorse J.M., Tilghman S.M. (2000) CTCF mediates methylation-sensitive enhancer-blocking activity at the H19/Igf2 locus. *Nature.* **405**, 486–489.
 47. Nativio R., Sparago A., Ito Y., Weksberg R., Riccio A., Murrell A. (2011) Disruption of genomic neighbourhood at the imprinted IGF2-H19 locus in Beckwith–Wiedemann syndrome and Silver–Russell syndrome. *Hum. Mol. Genet.* **20**, 1363–1374.
 48. Lopes S., Lewis A., Hajkova P., Dean W., Oswald J., Forné T., Murrell A., Constância M., Bartolomei M., Walter J., Reik W. (2003) Epigenetic modifications in an imprinting cluster are controlled by a hierarchy of

- DMRs suggesting long-range chromatin interactions. *Hum. Mol. Genet.* **12**, 295–305.
49. Lee M.P., DeBaun M.R., Mitsuya K., Galonek H.L., Brandenburg S., Oshimura M., Feinberg A.P. (1999) Loss of imprinting of a paternally expressed transcript, with antisense orientation to KVLQT1, occurs frequently in Beckwith–Wiedemann syndrome and is independent of insulin-like growth factor II imprinting. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **96**, 5203–5208.
 50. Mancini-Dinardo D., Steele S.J.S., Levorse J.M., Ingram R.S., Tilghman S.M. (2006) Elongation of the Kcnq1ot1 transcript is required for genomic imprinting of neighboring genes. *Genes Dev.* **20**, 1268–1282.
 51. Brioude F., Kalish J.M., Mussa A., Foster A.C., Blik J., Ferrero G.B., Boonen S.E., Cole T., Baker R., Bertolletti M., Cocchi G., Coze C., De Pellegrin M., Hussain K., Ibrahim A., Kilby M.D., Krajewska-Walasek M., Kratz C.P., Ladusans E.J., Lapunzina P., Le Bouc Y., Maas S.M., Macdonald F., Öunap K., Peruzzi L., Rossignol S., Russo S., Shipster C., Skórka A., Tatton-Brown K., Tenorio J., Tortora C., Grønsvov K., Netchine I., Hennekam R.C., Prawitt D., Tümer Z., Eggermann T., Mackay D.J.G., Riccio A., Maher E.R. (2018) Expert consensus document: clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith–Wiedemann syndrome: an international consensus statement. *Nat. Rev. Endocrinol.* **14**, 229–249.
 52. Wang K.H., Kupa J., Duffy K.A., Kalish J.M. (2019) Diagnosis and management of Beckwith–Wiedemann syndrome. *Front. Pediatr.* **7**, 562.
 53. Eggermann T., Brück J., Knopp C., Fekete G., Kratz C., Tasic V., Kurth I., Elbracht M., Eggermann K., Begemann M. (2020) Need for a precise molecular diagnosis in Beckwith–Wiedemann and Silver–Russell syndrome: what has to be considered and why it is important. *J. Mol. Med. (Berl)*. **98**, 1447–1455.
 54. Papulino C., Chianese U., Nicoletti M.M., Benedetti R., Altucci L. (2020) Preclinical and clinical epigenetic-based reconsideration of Beckwith–Wiedemann syndrome. *Front. Genet.* **11**, 563718.
 55. Fontana L., Bedeschi M.F., Maitz S., Cereda A., Faré C., Motta S., Seresini A., D'Ursi P., Orro A., Pecile V., Calvello M., Selicorni A., Lalatta F., Milani D., Sirchia S.M., Miozzo M., Tabano S. (2018) Characterization of multi-locus imprinting disturbances and underlying genetic defects in patients with chromosome 11p15.5 related imprinting disorders. *Epigenetics.* **13**, 897–909.
 56. Немцова М.В., Стрельников В.В., Бабенко С.В., Землякова В.В., Залетаев Д.В. (2005) Молекулярная диагностика эпигенетических нарушений при синдроме Видеманна–Беквита. *Мед. генетика.* **4**, 33–38.
 57. Chang S., Bartolomei M.S. (2020) Modeling human epigenetic disorders in mice: Beckwith–Wiedemann syndrome and Silver–Russell syndrome. *Dis. Model. Mech.* **13**(5), dmm044123. <https://doi.org/10.1242/dmm.044123>
 58. Yamaguchi Y., Tayama C., Tomikawa J., Akaishi R., Kamura H., Matsuoka K., Wake N., Minakami H., Kato K., Yamada T., Nakabayashi K., Hata K. (2019) Placenta-specific epimutation at H19-DMR among common pregnancy complications: its frequency and effect on the expression patterns of H19 and IGF2. *Clin. Epigenetics.* **11**, 113.
 59. Brioude F., Netchine I., Praz F., Le Jule M., Calmel C., Lacombe D., Ederly P., Catala M., Odent S., Isidor B., Lyonnet S., Sigaudy S., Leheup B., Audebert-Bellanger S., Burglen L., Giuliano F., Alessandri J-L., Cormier-Daire V., Laffargue F., Blesson S., Coupier I., Lespinasse J., Blanchet P., Boute O., Baumann C., Polak M., Doray B., Verloes A., Viot G., Le Bouc Y., Rossignol S. (2015) Mutations of the imprinted *CDKN1C* gene as a cause of the overgrowth Beckwith–Wiedemann syndrome: clinical spectrum and functional characterization. *Hum. Mutat.* **36**, 894–902.
 60. Eggermann T., Begemann M., Pfeiffer L. (2021) Unusual deletion of the maternal 11p15 allele in Beckwith–Wiedemann syndrome with an impact on both imprinting domains. *Clin. Epigenetics.* **13**, 30.
 61. Sun F.L., Dean W.L., Kelsey G., Allen N.D., Reik W. (1997) Transactivation of *Igf2* in a mouse model of Beckwith–Wiedemann syndrome. *Nature.* **389**, 809–815.
 62. Wakeling E.L., Brioude F., Lokulo-Sodipe O., O'Connell S.M., Salem J., Blik J., Canton A.P.M., Chrzanowska K.H., Davies J.H., Dias R.P., Dubern B., Elbracht M., Giabicani E., Grimberg A., Grønsvov K., Hokken-Koelega A.C.S., Jorge A.A., Kagami M., Linglart A., Maghnie M., Mohnike K., Monk D., Moore G.E., Murray P.G., Ogata T., Petit I.O., Russo S., Said E., Toumba M., Tümer Z., Binder G., Eggermann T., Harbison M.D., Temple I.K., Mackay D.J.G., Netchine I. (2017) Diagnosis and management of Silver–Russell syndrome: first international consensus statement. *Nat. Rev. Endocrinol.* **13**, 105–124.
 63. Lokulo-Sodipe O., Ballard L., Child J., Inskip H.M., Byrne C.D., Ishida M., Moore G.E., Wakeling E.L., Fenwick A., Mackay D.J.G., Davies J.H., Temple I.K. (2020) Phenotype of genetically confirmed Silver–Russell syndrome beyond childhood. *J. Med. Genet.* **57**, 683–691.
 64. Tümer Z., López-Hernández J.A., Netchine I., Elbracht M., Grønsvov K., Gede L.B., Sachwitz J., den Dunnen J.T., Eggermann T. (2018) Structural and sequence variants in patients with Silver–Russell syndrome or similar features – curation of a disease database. *Hum. Mutat.* **39**, 345–364.
 65. Forbes B.E., Blyth A.J., Wit J.M. (2020) Disorders of IGFs and IGF-1R signaling pathways. *Mol. Cell. Endocrinol.* **518**, 111035.
 66. Dörr S., Midro A.T., Färber C., Giannakudis J., Hansmann I. (2001) Construction of a detailed physical and transcript map of the candidate region for Russell–Silver syndrome on chromosome 17q23–q24. *Genomics.* **71**, 174–181.
 67. Chiesa N., De Crescenzo A., Mishra K., Perone L., Carella M., Palumbo O., Mussa A., Sparago A., Cerato F., Russo S., Lapi E., Cubellis M.V., Kanduri C., Cirillo Silengo M., Riccio A., Ferrero G.B. (2012) The *KCNQ1OT1* imprinting control region and non-coding RNA: new properties derived from the study of Beckwith–Wiedemann syndrome and Silver–Russell syndrome cases. *Hum. Mol. Genet.* **21**, 10–25.

68. Cytrynbaum C., Chong K., Hannig V., Choufani S., Shuman C., Steele L., Morgan T., Scherer S.W., Stavropoulos D.J., Basran R.K., Weksberg R. (2016) Genomic imbalance in the centromeric 11p15 imprinting center in three families: further evidence of a role for IC2 as a cause of Russell–Silver syndrome. *Am. J. Med. Genet. A.* **170**, 2731–2739.
69. Gicquel C., Rossignol S., Cabrol S., Houang M., Steunou V., Barbu V., Danton F., Thibaud N., Le Merrer M., Burglen L., Bertrand A.-M., Netchine I., Le Bouc Y. (2005) Epimutation of the telomeric imprinting center region on chromosome 11p15 in Silver–Russell syndrome. *Nat. Genet.* **37**, 1003–1007.
70. Inoue T., Nakamura A., Iwahashi-Odano M., Tanase-Nakao K., Matsubara K., Nishioka J., Maruo Y., Hasegawa Y., Suzumura H., Sato S., Kobayashi Y., Murakami N., Nakabayashi K., Yamazawa K., Fuke T., Narumi S., Oka A., Ogata T., Fukami M., Kagami M. (2020) Contribution of gene mutations to Silver–Russell syndrome phenotype: multigene sequencing analysis in 92 etiology-unknown patients. *Clin. Epigenet.* **12**, 86.
71. Saal H.M., Harbison M.D., Netchine I. (1993) Silver–Russell syndrome. In: *GeneReviews®*. Eds Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J., Mirzaa G., Amemiya A. Seattle (WA): Univ. Washington, Seattle; 1993–2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1324/>
72. Hannula-Jouppi K., Muurinen M., Lipsanen-Nyman M., Reinius L.E., Ezer S., Greco D., Kere J. (2014) Differentially methylated regions in maternal and paternal uniparental disomy for chromosome 7. *Epigenetics.* **9**, 351–365.
73. Hitchins M.P., Monk D., Bell G.M., Ali Z., Preece M.A., Stanier P., Moore G.E. (2001) Maternal repression of the human *GRB10* gene in the developing central nervous system; evaluation of the role for *GRB10* in Silver–Russell syndrome. *Eur. J. Hum. Genet.* **9**, 82–90.
74. Schöherr N., Jäger S., Ranke M.B., Wollmann H.A., Binder G., Eggermann T. (2008) No evidence for isolated imprinting mutations in the PEG1/MEST locus in Silver–Russell patients. *Eur. J. Med. Genet.* **51**, 322–324.
75. Su J., Wang J., Fan X., Fu C., Zhang S., Zhang Y., Qin Z., Li H., Luo J., Li C., Jiang T., Shen Y. (2017) Mosaic UPD(7q)mat in a patient with Silver–Russell syndrome. *Mol. Cytogenet.* **10**, 36.
76. Brioude F., Oliver-Petit I., Blaise A., Praz F., Rossignol S., Jule M.L., Thibaud N., Faussat A.-M., Tauber M., Bouc Y.L., Netchine I. (2013) *CDKN1C* mutation affecting the PCNA-binding domain as a cause of familial Russell–Silver syndrome. *J. Med. Genet.* **50**, 823–830.
77. Sabir A.H., Ryan G., Mohammed Z., Kirk J., Kiely N., Thyagarajan M., Cole T. (2019) Familial Russell–Silver syndrome like phenotype in the PCNA domain of the *CDKN1C* gene, a further case. *Case Rep. Genet.* 2019, **1398250**. <https://doi.org/10.1155/2019/1398250>
78. Binder G., Ziegler J., Schweizer R., Habhab W., Haack T.B., Heinrich T., Eggermann T. (2020) Novel mutation points to a hot spot in *CDKN1C* causing Silver–Russell syndrome. *Clin. Epigenetics.* **12**, 152.
79. Rockstroh D., Pfäffle H., Le Duc D., Rößler F., Schlenso-Schuster F., Heiker J.T., Kratzsch J., Kiess W., Lemke J.R., Abou Jamra R., Pfäffle R. (2019) A new p.(Ile66Serfs*93) IGF2 variant is associated with pre- and postnatal growth retardation. *Eur. J. Endocrinol.* **180**, K1–13.
80. Masunaga Y., Inoue T., Yamoto K., Fujisawa Y., Sato Y., Kawashima-Sonoyama Y., Morisada N., Iijima K., Ohata Y., Namba N., Suzumura H., Kuribayashi R., Yamaguchi Y., Yoshihashi H., Fukami M., Saito H., Kagami M., Ogata T. (2020) IGF2 mutations. *J. Clin. Endocrinol. Metabolism.* **105**, 116–125.
81. Hübner C.T., Meyer R., Kenawy A., Ambrozaityte L., Matuleviciene A., Kraft F., Begemann M., Elbracht M., Eggermann T. (2020) HMG2A variants in Silver–Russell syndrome: homozygous and heterozygous occurrence. *J. Clin. Endocrinol. Metabolism.* **105**, 2401–2407.
82. Vado Y., Pereda A., Llano-Rivas I., Gorria-Redondo N., Díez I., Perez de Nanclares G. (2020) Novel variant in PLAG1 in a familial case with Silver–Russell syndrome suspicion. *Genes.* **11**, 1461.
83. Akhtar M., Holmgren C., Göndör A., Vesterlund M., Kanduri C., Larsson C., Ekström T.J. (2012) Cell type and context-specific function of PLAG1 for IGF2 P3 promoter activity. *Intern. J. Oncol.* **41**, 1959–1966.
84. Hara-Isono K., Matsubara K., Fuke T., Yamazawa K., Satou K., Murakami N., Saitoh S., Nakabayashi K., Hata K., Ogata T., Fukami M., Kagami M. (2020) Genome-wide methylation analysis in Silver–Russell syndrome, Temple syndrome, and Prader–Willi syndrome. *Clin. Epigenet.* **12**, 159.
85. Vilain E., Le Merrer M., Lecointre C., Desangles F., Kay M.A., Maroteaux P., McCabe E.R. (1999) IMAGE, a new clinical association of intrauterine growth retardation, metaphyseal dysplasia, adrenal hypoplasia congenita, and genital anomalies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **84**, 4335–4340.
86. Borges K.S., Arboleda V.A., Vilain E. (2015) Mutations in the PCNA-binding site of CDKN1C inhibit cell proliferation by impairing the entry into S phase. *Cell Div.* **10**, 2.
87. Suntharalingham J.P., Ishida M., Buonocore F., Del Valle I., Solanky N., Demetriou C., Regan L., Moore G.E., Achermann J.C. (2019) Analysis of CDKN1C in fetal growth restriction and pregnancy loss. *F1000Res.* **8**, 90.
88. Eggermann T., Binder G., Brioude F., Maher E.R., Lapunzina P., Cubellis M.V., Bergadà I., Prawitt D., Begemann M. (2014) CDKN1C mutations: two sides of the same coin. *Trends Mol Med.* **20**, 614–622.
89. Бабенко О.В., Землякова В.В., Саакян С.В., Бровкина А.Ф., Стрельников В.В., Залетаев Д.В., Немцова М.В. (2002) Функциональная патология генов *RB1* и *CDKN2A*, приводящая к развитию ретинобластомы. *Молекуляр. биология.* **36**(5), 777–783.
90. Gelli E., Pinto A.M., Somma S., Imperatore V., Cannone M.G., Hadjistilianou T., De Francesco S., Galimberti D., Currò A., Bruttini M., Mari F., Renieri A., Ariani F. (2019) Evidence of predisposing epimutation in retinoblastoma. *Hum. Mutat.* **40**, 201–206.

91. Kanber D., Berulava T., Ammerpohl O., Mitter D., Richter J., Siebert R., Horsthemke B., Lohmann D., Buiting K. (2009) The human retinoblastoma gene is imprinted. *PLoS Genet.* **5**(12), e1000790. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000790>
92. Buiting K., Kanber D., Horsthemke B., Lohmann D. (2010) Imprinting of RB1 (the new kid on the block). *Brief Funct. Genomics.* **9**, 347–353.
93. Taylor M., Dehainault C., Desjardins L., Doz F., Levy C., Sastre X., Couturier J., Stoppa-Lyonnet D., Houdayer C., Gauthier-Villars M. (2007) Genotype-phenotype correlations in hereditary familial retinoblastoma. *Hum. Mutat.* **28**, 284–293.
94. Eloy P., Dehainault C., Sefta M., Aerts I., Doz F., Cassoux N., Lumbroso le Rouic L., Stoppa-Lyonnet D., Radvanyi F., Millot G.A., Gauthier-Villars M., Houdayer C. (2016) A parent-of-origin effect impacts the phenotype in low penetrance retinoblastoma families segregating the c.1981C>T/p.Arg661Trp mutation of RB1. *PLoS Genet.* **12**, e1005888.
95. Алексеева Е.А., Бабенко О.В., Козлова В.М., Ушакова Т.Л., Казубская Т.П., Саакян С.В., Танаас А.С., Залетаев Д.В., Стрельников В.В. (2019) Эффект родительского происхождения мутации в гене *RB1* при наследственной ретинобластоме с низкой пенетрантностью. *Мед. генетика.* **18**(8), 21–28.
96. Kagami M., Sekita Y., Nishimura G., Irie M., Kato F., Okada M., Yamamori S., Kishimoto H., Nakayama M., Tanaka Y., Matsuoka K., Takahashi T., Noguchi M., Tanaka Y., Masumoto K., Utsunomiya T., Kouzan H., Komatsu Y., Ohashi H., Kurosawa K., Kosaki K., Ferguson-Smith A.C., Ishino F., Ogata T. (2008) Deletions and epimutations affecting the human 14q32.2 imprinted region in individuals with paternal and maternal upd(14)-like phenotypes. *Nat. Genet.* **40**, 237–242.
97. Falix F.A., Aronson D.C., Lamers W.H., Gaemers I.C. (2012) Possible roles of DLK1 in the Notch pathway during development and disease. *Biochim. Biophys. Acta (BBA) – Mol. Basis Disease.* **1822**, 988–995.
98. Gomes L.G., Cunha-Silva M., Crespo R.P., Ramos C.O., Montenegro L.R., Canton A., Lees M., Spoudeas H., Dauber A., Macedo D.B., Bessa D.S., Maciel G.A., Baracat E.C., Jorge A.A.L., Mendonca B.B., Brito V.N., Latronico A.C. (2019) DLK1 is a novel link between reproduction and metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **104**, 2112–2120.
99. Kitazawa M., Sutani A., Kaneko-Ishino T., Ishino F. (2021) The role of eutherian-specific RTL1 in the nervous system and its implications for the Kagami–Ogata and Temple syndromes. *Genes Cells.* **26**, 165–179.
100. Martinez M.E., Cox D.F., Youth B.P., Hernandez A. (2016) Genomic imprinting of DIO3, a candidate gene for the syndrome associated with human uniparental disomy of chromosome 14. *Eur. J. Hum. Genet.* **24**, 1617–1621.
101. Hamilton S., de Cabo R., Bernier M. (2020) Maternally expressed gene 3 in metabolic programming. *Biochim. Biophys. Acta – Gene Regul. Mech.* **1863**, 194396.
102. Kagami M., O'Sullivan M.J., Green A.J., Watabe Y., Arisaka O., Masawa N., Matsuoka K., Fukami M., Matsubara K., Kato F., Ferguson-Smith A.C., Ogata T. (2010) The IG-DMR and the MEG3-DMR at human chromosome 14q32.2: hierarchical interaction and distinct functional properties as imprinting control centers. *PLoS Genet.* **6**, e1000992.
103. da Rocha S.T., Edwards C.A., Ito M., Ogata T., Ferguson-Smith A.C. (2008) Genomic imprinting at the mammalian Dlk1-Dio3 domain. *Trends Genet.* **24**, 306–316.
104. Ioannides Y., Lokulo-Sodipe K., Mackay D.J.G., Davies J.H., Temple I.K. (2014) Temple syndrome: improving the recognition of an underdiagnosed chromosome 14 imprinting disorder: an analysis of 51 published cases. *J. Med. Genet.* **51**, 495–501.
105. Kagami M., Nagasaki K., Kosaki R., Horikawa R., Naiki Y., Saitoh S., Tajima T., Yorifuji T., Numakura C., Mizuno S., Nakamura A., Matsubara K., Fukami M., Ogata T. (2017) Temple syndrome: comprehensive molecular and clinical findings in 32 Japanese patients. *Genet. Med.* **19**, 1356–1366.
106. Ogata T., Kagami M. (2016) Kagami–Ogata syndrome: a clinically recognizable upd(14)pat and related disorder affecting the chromosome 14q32.2 imprinted region. *J. Hum. Genet.* **61**, 87–94.
107. Soellner L., Begemann M., Mackay D.J.G., Grønskov K., Tümer Z., Maher E.R., Temple I.K., Monk D., Riccio A., Lingart A., Netchine I., Eggermann T. (2017) Recent advances in imprinting disorders. *Clin. Genet.* **91**, 3–13.
108. van der Werf I.M., Buiting K., Czeschik C., Reyniers E., Vandeweyer G., Vanhaesebrouck P., Lüdecke H.-J., Wiczorek D., Horsthemke B., Mortier G., Leroy J.G., Kooy R.F. (2016) Novel microdeletions on chromosome 14q32.2 suggest a potential role for non-coding RNAs in Kagami–Ogata syndrome. *Eur. J. Hum. Genet.* **24**, 1724–1729.
109. Stelzer Y., Sagi I., Yanuka O., Eiges R., Benvenisty N. (2014) The noncoding RNA IPW regulates the imprinted DLK1–DIO3 locus in an induced pluripotent stem cell model of Prader–Willi syndrome. *Nat. Genet.* **46**, 551–557.
110. Cavaillé J. (2017) Box C/D small nucleolar RNA genes and the Prader–Willi syndrome: a complex interplay. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA.* **8**(4). <https://doi.org/10.1002/wrna.1417>
111. Wang T.-S., Tsai W.-H., Tsai L.-P., Wong S.-B. (2020) Clinical characteristics and epilepsy in genomic imprinting disorders: Angelman syndrome and Prader–Willi syndrome. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi.* **32**, 137–144.
112. Mendiola A.J.P., LaSalle J.M. (2021) Epigenetics in Prader–Willi syndrome. *Front. Genet.* **12**, 624581.
113. Christian S. (1999) Large genomic duplicons map to sites of instability in the Prader–Willi/Angelman syndrome chromosome region (15q11–q13). *Hum. Mol. Genet.* **8**, 1025–1037.
114. Nicholls R.D., Knepper J.L. (2001) Genome organization, function, and imprinting in Prader–Willi and Angelman syndromes. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* **2**, 153–175.
115. Kim S.-J., Miller J.L., Kuipers P.J., German J.R., Beaudet A.L., Sahoo T., Driscoll D.J. (2012) Unique and atypical deletions in Prader–Willi syndrome re-

- veal distinct phenotypes. *Eur. J. Hum. Genet.* **20**, 283–290.
116. Chung M.S., Langouët M., Chamberlain S.J., Carmichael G.G. (2020) Prader–Willi syndrome: reflections on seminal studies and future therapies. *Open Biol.* **10**, 200195.
 117. Butler M.G. (2020) Imprinting disorders in humans: a review. *Curr. Opin. Pediatr.* **32**, 719–729.
 118. Cheon C.K. (2016) Genetics of Prader–Willi syndrome and Prader–Willi-like syndrome. *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* **21**, 126–135.
 119. Runte M., Hüttenhofer A., Gross S., Kiefmann M., Horsthemke B., Buiting K. (2001) The IC-SNURF-SNRPN transcript serves as a host for multiple small nucleolar RNA species and as an antisense RNA for UBE3A. *Hum. Mol. Genet.* **10**, 2687–2700.
 120. Galiveti C.R., Raabe C.A., Konthur Z., Rozhdestvensky T.S. (2014) Differential regulation of non-protein coding RNAs from Prader–Willi syndrome locus. *Sci. Rep.* **4**, 6445.
 121. Maina E.N., Webb T., Soni S., Whittington J., Boer H., Clarke D., Holland A. (2007) Analysis of candidate imprinted genes in PWS subjects with atypical genetics: a possible inactivating mutation in the SNURF/SNRPN minimal promoter. *J. Hum. Genet.* **52**, 297–307.
 122. Green Finberg Y., Kantor B., Hershko A.Y., Razin A. (2003) Characterization of the human *SNRPN* minimal promoter and cis elements within it. *Gene.* **304**, 201–206.
 123. Cassidy S.B., Schwartz S., Miller J.L., Driscoll D.J. (2012) Prader–Willi syndrome. *Genet. Med.* **14**, 10–26.
 124. Geuns E., De Rycke M., Van Steirteghem A., Liebaers I. (2003) Methylation imprints of the imprint control region of the *SNRPN*-gene in human gametes and preimplantation embryos. *Hum. Mol. Genet.* **12**, 2873–2879.
 125. Meng L., Person R.E., Huang W., Zhu P.J., Costamattioli M., Beaudet A.L. (2013) Truncation of Ube3a-ATS unsilences paternal Ube3a and ameliorates behavioral defects in the Angelman syndrome mouse model. *PLoS Genet.* **9**, e1004039.
 126. Smith E.Y., Futtner C.R., Chamberlain S.J., Johnstone K.A., Resnick J.L. (2011) Transcription is required to establish maternal imprinting at the Prader–Willi syndrome and Angelman syndrome locus. *PLoS Genet.* **7**(12), e1002422. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002422>
 127. Buiting K., Lich C., Cottrell S., Barnicoat A., Horsthemke B. (1999) A 5-kb imprinting center deletion in a family with Angelman syndrome reduces the shortest region of deletion overlap to 880 bp. *Hum. Genet.* **105**, 665–666.
 128. Lewis M.W., Brant J.O., Kramer J.M., Moss J.I., Yang T.P., Hansen P.J., Williams R.S., Resnick J.L. (2015) Angelman syndrome imprinting center encodes a transcriptional promoter. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **112**, 6871–6875.
 129. Lewis M.W., Vargas-Franco D., Morse D.A., Resnick J.L. (2019) A mouse model of Angelman syndrome imprinting defects. *Hum. Mol. Genet.* **28**, 220–229.
 130. Wu M.-Y., Tsai T.-F., Beaudet A.L. (2006) Deficiency of Rbbp1/Arid4a and Rbbp111/Arid4b alters epigenetic modifications and suppresses an imprinting defect in the PWS/AS domain. *Genes Dev.* **20**, 2859–2870.
 131. Buiting K., Gross S., Lich C., Gillessen-Kaesbach G., el-Maarri O., Horsthemke B. (2003) Epimutations in Prader–Willi and Angelman syndromes: a molecular study of 136 patients with an imprinting defect. *Am. J. Hum. Genet.* **72**, 571–577.
 132. Ohta T., Gray T.A., Rogan P.K., Buiting K., Gabriel J.M., Saitoh S., Muralidhar B., Bilienska B., Krajewska-Walasek M., Driscoll D.J., Horsthemke B., Butler M.G., Nicholls R.D. (1999) Imprinting-mutation mechanisms in Prader–Willi syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* **64**, 397–413.
 133. Saitoh S., Buiting K., Cassidy S.B., Conroy J.M., Driscoll D.J., Gabriel J.M., Gillessen-Kaesbach G., Glenn C.C., Greenswag L.R., Horsthemke B., Kondo I., Kuwajima K., Niikawa N., Rogan P.K., Schwartz S., Seip J., Williams C.A., Nicholls R.D. (1997) Clinical spectrum and molecular diagnosis of Angelman and Prader–Willi syndrome patients with an imprinting mutation. *Am. J. Med. Genet.* **68**, 195–206.
 134. Bielinska B., Blaydes S.M., Buiting K., Yang T., Krajewska-Walasek M., Horsthemke B., Brannan C.I. (2000) *De novo* deletions of *SNRPN* exon 1 in early human and mouse embryos result in a paternal to maternal imprint switch. *Nat. Genet.* **25**, 74–78.
 135. Gray T.A., Saitoh S., Nicholls R.D. (1999) An imprinted, mammalian bicistronic transcript encodes two independent proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **96**, 5616–5621.
 136. Glenn C.C., Saitoh S., Jong M.T., Filbrandt M.M., Surti U., Driscoll D.J., Nicholls R.D. (1996) Gene structure, DNA methylation, and imprinted expression of the human *SNRPN* gene. *Am. J. Hum. Genet.* **58**, 335–346.
 137. de los Santos T., Schweizer J., Rees C.A., Francke U. (2000) Small evolutionarily conserved RNA, resembling C/D box small nucleolar RNA, is transcribed from PWCR1, a novel imprinted gene in the Prader–Willi deletion region, which is highly expressed in brain. *Am. J. Hum. Genet.* **67**, 1067–1082.
 138. Gallagher R.C., Pils B., Albalwi M., Francke U. (2002) Evidence for the role of PWCR1/HBII-85 C/D box small nucleolar RNAs in Prader–Willi syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* **71**, 669–678.
 139. Bortolin-Cavaille M.-L., Cavaille J. (2012) The *SNORD115* (H/MBII-52) and *SNORD116* (H/MBII-85) gene clusters at the imprinted Prader–Willi locus generate canonical box C/D snoRNAs. *Nucl. Acids Res.* **40**, 6800–6807.
 140. Bratkovič T., Božič J., Rogelj B. (2020) Functional diversity of small nucleolar RNAs. *Nucl. Acids Res.* **48**, 1627–1651.
 141. Raabe C.A., Voss R., Kummerfeld D.-M., Brosius J., Galiveti C.R., Wolters A., Seggewiss J., Hüge A., Skryabin B.V., Rozhdestvensky T.S. (2019) Ectopic expression of Snord115 in choroid plexus interferes with editing but not splicing of 5-Ht2c receptor pre-mRNA in mice. *Sci. Rep.* **9**, 4300.

142. Leung K.N., Vallero R.O., DuBose A.J., Resnick J.L., LaSalle J.M. (2009) Imprinting regulates mammalian snoRNA-encoding chromatin decondensation and neuronal nucleolar size. *Hum. Mol. Genet.* **18**, 4227–4238.
143. Bieth E., Eddiry S., Gaston V., Lorenzini F., Buffet A., Conte Auriol F., Molinas C., Cailley D., Rooryck C., Arveiler B., Cavaillé J., Salles J.P., Tauber M. (2015) Highly restricted deletion of the *SNORD116* region is implicated in Prader–Willi syndrome. *Eur. J. Hum Genet.* **23**, 252–255.
144. Powell W.T., Coulson R.L., Crary F.K., Wong S.S., Ach R.A., Tsang P., Alice Yamada N., Yasui D.H., LaSalle J.M. (2013) A Prader–Willi locus lncRNA cloud modulates diurnal genes and energy expenditure. *Hum. Mol. Genet.* **22**, 4318–4328.
145. Coulson R.L., Yasui D.H., Dunaway K.W., Laufer B.I., Vogel Ciernia A., Zhu Y., Mordaunt C.E., Totah T.S., LaSalle J.M. (2018) Snord116-dependent diurnal rhythm of DNA methylation in mouse cortex. *Nat. Commun.* **9**, 1616.
146. Wu H., Yin Q.-F., Luo Z., Yao R.-W., Zheng C.-C., Zhang J., Xiang J.-F., Yang L., Chen L.-L. (2016) Unusual processing generates SPA lncRNAs that sequester multiple RNA binding proteins. *Mol. Cell.* **64**, 534–548.
147. Yin Q.-F., Yang L., Zhang Y., Xiang J.-F., Wu Y.-W., Carmichael G.G., Chen L.-L. (2012) Long noncoding RNAs with snoRNA ends. *Mol. Cell.* **48**, 219–230.
148. Wevrick R., Kerns J.A., Francke U. (1994) Identification of a novel paternally expressed gene in the Prader–Willi syndrome region. *Hum. Mol. Genet.* **3**, 1877–1882.
149. Cavaillé J., Buiting K., Kieffmann M., Lalande M., Brannan C.I., Horsthemke B., Bachellerie J.P., Brosius J., Hüttenhofer A. (2000) Identification of brain-specific and imprinted small nucleolar RNA genes exhibiting an unusual genomic organization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **97**, 14311–14316.
150. Castle J.C., Armour C.D., Löwer M., Haynor D., Biry M., Bouzek H., Chen R., Jackson S., Johnson J.M., Rohl C.A., Raymond C.K. (2010) Digital genome-wide ncRNA expression, including snoRNAs, across 11 human tissues using polyA-neutral amplification. *PLoS One.* **5**, e11779.
151. Chamberlain S.J., Chen P.-F., Ng K.Y., Bourgeois-Rocha F., Lemtiri-Chlieh F., Levine E.S., Lalande M. (2010) Induced pluripotent stem cell models of the genomic imprinting disorders Angelman and Prader–Willi syndromes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **107**, 17668–17673.
152. Hsiao J.S., Germain N.D., Wilderman A., Stoddard C., Wojenski L.A., Villafano G.J., Core L., Cotney J., Chamberlain S.J. (2019) A bipartite boundary element restricts *UBE3A* imprinting to mature neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **116**, 2181–2186.
153. Wijesuriya T.M., De Ceuninck L., Masschaele D., Sanderson M.R., Carias K.V., Tavernier J., Wevrick R. (2017) The Prader–Willi syndrome proteins MAGEL2 and necdin regulate leptin receptor cell surface abundance through ubiquitination pathways. *Hum. Mol. Genet.* **26**, 4215–4230.
154. Tacer K.F., Potts P.R. (2017) Cellular and disease functions of the Prader–Willi syndrome gene *MAGEL2*. *Biochem. J.* **474**, 2177–2190.
155. Pagliardini S., Ren J., Wevrick R., Greer J.J. (2005) Developmental abnormalities of neuronal structure and function in prenatal mice lacking the Prader–Willi syndrome gene *necdin*. *Am. J. Pathol.* **167**, 175–191.
156. Wawrzik M., Spiess A.-N., Herrmann R., Buiting K., Horsthemke B. (2009) Expression of SNURF-SNRPN upstream transcripts and epigenetic regulatory genes during human spermatogenesis. *Eur. J. Hum. Genet.* **17**, 1463–1470.
157. Buiting K., Nazlican H., Galetzka D., Wawrzik M., Groß S., Horsthemke B. (2007) C15orf2 and a novel noncoding transcript from the Prader–Willi/Angelman syndrome region show monoallelic expression in fetal brain. *Genomics.* **89**, 588–595.
158. Neumann L.C., Markaki Y., Mladenov E., Hoffmann D., Buiting K., Horsthemke B. (2012) The imprinted *NPAPI/C15orf2* gene in the Prader–Willi syndrome region encodes a nuclear pore complex associated protein. *Hum. Mol. Genet.* **21**, 4038–4048.
159. Rougeulle C., Cardoso C., Fontés M., Colleaux L., Lalande M. (1998) An imprinted antisense RNA overlaps *UBE3A* and a second maternally expressed transcript. *Nat. Genet.* **19**, 15–16.
160. Kishino T., Wagstaff J. (1998) Genomic organization of the *UBE3A/E6-AP* gene and related pseudogenes. *Genomics.* **47**, 101–107.
161. Rougeulle C., Glatt H., Lalande M. (1997) The Angelman syndrome candidate gene, *UBE3A/E6-AP*, is imprinted in brain. *Nat. Genet.* **17**, 14–15.
162. Dindot S.V., Antalffy B.A., Bhattacharjee M.B., Beaudet A.L. (2008) The Angelman syndrome ubiquitin ligase localizes to the synapse and nucleus, and maternal deficiency results in abnormal dendritic spine morphology. *Hum. Mol. Genet.* **17**, 111–118.
163. DuBose A.J., Johnstone K.A., Smith E.Y., Hallett R.A.E., Resnick J.L. (2010) *Atp10a*, a gene adjacent to the *PWS/AS* gene cluster, is not imprinted in mouse and is insensitive to the PWS-IC. *Neurogenetics.* **11**, 145–151.
164. Mohamad F.H., Has A.T.C. (2019) The $\alpha 5$ -containing GABAA receptors-a. Brief summary. *J. Mol. Neurosci.* **67**, 343–351.
165. DeLorey T.M., Sahbaie P., Hashemi E., Homanics G.E., Clark J.D. (2008) *Gabrb3* gene deficient mice exhibit impaired social and exploratory behaviors, deficits in non-selective attention and hypoplasia of cerebellar vermal lobules: a potential model of autism spectrum disorder. *Behav. Brain Res.* **187**, 207–220.
166. Delahanty R.J., Zhang Y., Bichell T.J., Shen W., Verdier K., Macdonald R.L., Xu L., Boyd K., Williams J., Kang J.-Q. (2016) Beyond epilepsy and autism: disruption of *GABRB3* causes ocular hypopigmentation. *Cell Repts.* **17**, 3115–3124.
167. Buiting K., Williams C., Horsthemke B. (2016) Angelman syndrome – insights into a rare neurogenetic disorder. *Nat. Rev. Neurol.* **12**, 584–593.
168. Землякова В.В., Ермакова М.А., Залетаев Д.В., Немцова М.В. (2009) Молекулярная диагностика

- синдромов Прадера–Вилли и Энжельмена. *Мед. генетика*. **8**, 16–20.
169. Bird L.M. (2014) Angelman syndrome: review of clinical and molecular aspects. *Appl. Clin. Genet.* **7**, 93–104.
 170. Butler M.G., Miller J.L., Forster J.L. (2019) Prader–Willi syndrome – clinical genetics, diagnosis and treatment approaches: an update. *Curr. Pediatr. Rev.* **15**, 207–244.
 171. Anderlid B.-M., Lundin J., Malmgren H., Lehtihet M., Nordgren A. (2014) Small mosaic deletion encompassing the snoRNAs and SNURF-SNRPN results in an atypical Prader–Willi syndrome phenotype. *Am. J. Med. Genet. A*. **164A**, 425–431.
 172. de Smith A.J., Purmann C., Walters R.G., Ellis R.J., Holder S.E., Van Haelst M.M., Brady A.F., Fairbrother U.L., Dattani M., Keogh J.M., Henning E., Yeo G.S.H., O’Rahilly S., Froguel P., Farooqi I.S., Blakemore A.I.F. (2009) A deletion of the HBII-85 class of small nucleolar RNAs (snoRNAs) is associated with hyperphagia, obesity and hypogonadism. *Hum. Mol. Genet.* **18**, 3257–3265.
 173. Fridman C., Koiffmann C.P. (2000) Origin of uniparental disomy 15 in patients with Prader–Willi or Angelman syndrome. *Am. J. Med. Genet.* **94**, 249–253.
 174. Robinson W.P., Christian S.L., Kuchinka B.D., Peñaherrera M.S., Das S., Schuffenhauer S., Malcolm S., Schinzel A.A., Hassold T.J., Ledbetter D.H. (2000) Somatic segregation errors predominantly contribute to the gain or loss of a paternal chromosome leading to uniparental disomy for chromosome 15. *Clin. Genet.* **57**, 349–358.
 175. Beygo J., Buiting K., Ramsden S.C., Ellis R., Clayton-Smith J., Kanber D. (2019) Update of the EMQN/ACGS best practice guidelines for molecular analysis of Prader–Willi and Angelman syndromes. *Eur. J. Hum. Genet.* **27**, 1326–1340.
 176. Beygo J., Grosser C., Kaya S., Mertel C., Buiting K., Horsthemke B. (2020) Common genetic variation in the Angelman syndrome imprinting centre affects the imprinting of chromosome 15. *Eur. J. Hum. Genet.* **28**, 835–839.
 177. Le Fevre A., Beygo J., Silveira C., Kamien B., Clayton-Smith J., Colley A., Buiting K., Dudding-Byth T. (2017) Atypical Angelman syndrome due to a mosaic imprinting defect: case reports and review of the literature. *Am. J. Med. Genet. A*. **173**, 753–757.
 178. Ермакова М.А., Бабенко О.В., Залетаев Д.В., Немцова М.В. (2010) Анализ мутаций в гене *UBE3A* у пациентов с синдромом Энжельмена. *Мед. генетика*. **9**(5), 18–23.
 179. Eggermann T., Perez de Nanclares G., Maher E.R., Temple I.K., Tümer Z., Monk D., Mackay D.J.G., Grønskov K., Riccio A., Linglart A., Netchine I. (2015) Imprinting disorders: a group of congenital disorders with overlapping patterns of molecular changes affecting imprinted loci. *Clin. Epigenetics*. **7**, 123.
 180. Buiting K., Clayton-Smith J., Driscoll D.J., Gillessen-Kaesbach G., Kanber D., Schwinger E., Williams C., Horsthemke B. (2015) Clinical utility gene card for: Angelman syndrome. *Eur. J. Hum. Genet.* **23**(2). <https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.93>
 181. Beasley S.A., Kellum C.E., Orloski R.J., Idrizi F., Spratt D.E. (2020) An Angelman syndrome substitution in the HECT E3 ubiquitin ligase C-terminal lobe of E6AP affects protein stability and activity. *PLoS One*. **15**, e0235925.
 182. Aguilera C., Viñas-Jornet M., Baena N., Gabau E., Fernández C., Capdevila N., Cirkovic S., Sarajlija A., Miskovic M., Radivojevic D., Ruiz A., Guitart M. (2017) Novel intragenic deletions within the *UBE3A* gene in two unrelated patients with Angelman syndrome: case report and review of the literature. *BMC Med. Genet.* **18**, 137.
 183. Bossuyt S.N.V., Punt A.M., de Graaf I.J., van den Burg J., Williams M.G., Heussler H., Elgersma Y., Distel B. (2021) Loss of nuclear UBE3A activity is the predominant cause of Angelman syndrome in individuals carrying *UBE3A* missense mutations. *Hum. Mol. Genet.* **30**(6), 430–442. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddab050>
 184. McCarthy J.M., McCann-Crosby B.M., Rech M.E., Yin J., Chen C.-A., Ali M.A., Nguyen H.N., Miller J.L., Schaaf C.P. (2018) Hormonal, metabolic and skeletal phenotype of Schaaf–Yang syndrome: a comparison to Prader–Willi syndrome. *J. Med. Genet.* **55**, 307–315.
 185. Negishi Y., Ieda D., Hori I., Nozaki Y., Yamagata T., Komaki H., Tohyama J., Nagasaki K., Tada H., Saitoh S. (2019) Schaaf–Yang syndrome shows a Prader–Willi syndrome-like phenotype during infancy. *Orphanet. J. Rare Dis.* **14**, 277.
 186. Chen X., Ma X., Zou C. (2020) Phenotypic spectrum and genetic analysis in the fatal cases of Schaaf–Yang syndrome: two case reports and literature review. *Medicine*. **99**, e20574.
 187. Schaaf C.P., Gonzalez-Garay M.L., Xia F., Potocki L., Gripp K.W., Zhang B., Peters B.A., McElwain M.A., Drmanac R., Beaudet A.L., Caskey C.T., Yang Y. (2013) Truncating mutations of *MAGEL2* cause Prader–Willi phenotypes and autism. *Nat. Genet.* **45**, 1405–1408.
 188. Carias K.V., Zoeteman M., Seewald A., Sanderson M.R., Bischof J.M., Wevrick R. (2020) A *MAGEL2*-deubiquitinase complex modulates the ubiquitination of circadian rhythm protein *CRY1*. *PLoS One*. **15**, e0230874.
 189. Patak J., Gilfert J., Byler M., Neerukonda V., Thiffault I., Cross L., Amudhavalli S., Pacio-Miguez M., Palomares-Bralo M., Garcia-Minaur S., Santos-Simarro F., Powis Z., Alcaraz W., Tang S., Jurgens J., Barry B., England E., Engle E., Hess J., Lebel R.R. (2019) *MAGEL2*-related disorders : a study and case series. *Clin. Genet.* **96**, 493–505.
 190. Ahn H., Seo G.H., Oh A., Lee Y., Keum C., Heo S.H., Kim T., Choi J., Kim G.-H., Ko T.-S., Yum M.-S., Lee B.H., Choi I.H. (2020) Diagnosis of Schaaf–Yang syndrome in Korean children with developmental delay and hypotonia. *Medicine (Baltimore)*. **99**, e23864.
 191. Roberts S.A., Kaiser U.B. (2020) Genetics in endocrinology: genetic etiologies of central precocious puberty and the role of imprinted genes. *Eur. J. Endocrinol.* **183**, R107–117.

192. Seraphim C.E., Canton A.P.M., Montenegro L., Piovesan M.R., Macedo D.B., Cunha M., Guimaraes A., Ramos C.O., Benedetti A.F.F., de Castro Leal A., Gagliardi P.C., Antonini S.R., Gryngarten M., Arcari A.J., Abreu A.P., Kaiser U.B., Soriano-Guillén L., Escribano-Muñoz A., Corripio R., Labarta J.I., Travieso-Suárez L., Ortiz-Cabrera N.V., Argente J., Mendonca B.B., Brito V.N., Latronico A.C. (2021) Genotype-phenotype correlations in central precocious puberty caused by *MKRN3* mutations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **106**, 1041–1050.
193. Jong M.T.C., Gray T.A., Ji Y., Glenn C.C., Saitoh S., Driscoll D.J., Nicholls R.D. (1999) A novel imprinted gene, encoding a ring zinc-finger protein, and overlapping antisense transcript in the Prader–Willi syndrome critical region. *Hum. Mol. Genet.* **8**, 783–793.
194. Latronico A.C., Brito V.N., Carel J.-C. (2016) Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **4**, 265–274.
195. Valadares L.P., Meireles C.G., De Toledo I.P., Santarem de Oliveira R., Gonçalves de Castro L.C., Abreu A.P., Carroll R.S., Latronico A.C., Kaiser U.B., Guerra E.N.S., Lofrano-Porto A. (2019) *MKRN3* mutations in central precocious puberty: a systematic review and meta-analysis. *J. Endocrine Soc.* **3**, 979–995.
196. Maione L., Naulé L., Kaiser U.B. (2020) Makorin RING finger protein 3 and central precocious puberty. *Curr. Opin. Endocrine Metab. Res.* **14**, 152–159.
197. Fanis P., Skordis N., Toumba M., Papaioannou N., Makris A., Kyriakou A., Neocleous V., Phylactou L.A. (2019) Central precocious puberty caused by novel mutations in the promoter and 5'-UTR region of the imprinted *MKRN3* gene. *Front. Endocrinol.* **10**, 677.
198. Abreu A.P., Macedo D.B., Brito V.N., Kaiser U.B., Latronico A.C. (2015) A new pathway in the control of the initiation of puberty: the *MKRN3* gene. *J. Mol. Endocrinol.* **54**, R131–139.
199. Perry J., Day F., Elks C., et Collaborators (2014) Parent-of-origin-specific allelic associations among 106 genomic loci for age at menarche. *Nature.* **514**, 92–97. <https://doi.org/10.1038/nature13545>
200. Li H., Du J., Li W., Cheng D., He W., Yi D., Xiong B., Yuan S., Tu C., Meng L., Luo A., Lin G., Lu G., Tan Y.-Q. (2018) Rare partial octosomy and hexasomy of 15q11–q13 associated with intellectual impairment and development delay: report of two cases and review of literature. *Mol. Cytogenet.* **11**, 15.
201. Lu Y., Liang Y., Ning S., Deng G., Xie Y., Song J., Zuo N., Feng C., Qin Y. (2020) Rare partial trisomy and tetrasomy of 15q11–q13 associated with developmental delay and autism spectrum disorder. *Mol. Cytogenet.* **13**, 21.
202. Yang L., Zhan G.D., Ding J.J., Wang H.J., Ma D., Huang G.Y., Zhou W.H. (2013) Psychiatric illness and intellectual disability in the Prader–Willi syndrome with different molecular defects – a meta analysis. *PLoS One.* **8**(8), e72640. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072640>
203. Dykens E.M., Roof E., Hunt-Hawkins H., Dankner N., Lee E.B., Shivers C.M., Daniell C., Kim S.-J. (2017) Diagnoses and characteristics of autism spectrum disorders in children with Prader–Willi syndrome. *J. Neurodevel. Disord.* **9**, 18.
204. Linglart A., Maupetit-Méhouas S., Silve C. (2013) *GNAS*-related loss-of-function disorders and the role of imprinting. *Horm. Res. Paediatr.* **79**, 119–129.
205. Turan S., Bastepe M. (2013) The *GNAS* complex locus and human diseases associated with loss-of-function mutations or epimutations within this imprinted gene. *Horm. Res. Paediatr.* **80**, 229–241.
206. Lemos M.C., Thakker R.V. (2015) *GNAS* mutations in pseudohypoparathyroidism type 1a and related disorders. *Hum. Mutat.* **36**, 11–19.
207. Mantovani G., Elli F.M. (2019) Inactivating PTH/PTHrP signaling disorders. *Front. Horm. Res.* **51**, 147–159.
208. Turan S., Bastepe M. (2013) The *GNAS* complex locus and human diseases associated with loss-of-function mutations or epimutations within this imprinted gene. *Horm. Res. Paediatr.* **80**, 229–241.
209. Mantovani G., Bastepe M., Monk D., de Sanctis L., Thiele S., Usardi A., Ahmed S.F., Bufo R., Choplin T., De Filippo G., Devernois G., Eggermann T., Elli F.M., Freson K., García Ramirez A., Germain-Lee E.L., Grossin L., Hamdy N., Hanna P., Hiort O., Jüppner H., Kamenický P., Knight N., Kottler M.-L., Le Norcy E., Lecumberri B., Levine M.A., Mäkitie O., Martin R., Martos-Moreno G.Á., Minagawa M., Murray P., Pereda A., Pignolo R., Rejnmark L., Rodado R., Rothenbuhler A., Saraff V., Shoemaker A.H., Shore E.M., Silve C., Turan S., Woods P., Zillikens M.C., Perez de Nanclares G., Linglart A. (2018) Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first International Consensus Statement. *Nat. Rev. Endocrinol.* **14**, 476–500.
210. Yang Y., Chu X., Nie M., Song A., Jiang Y., Li M., Xia W., Xing X., Wang O. (2020) A novel long-range deletion spanning *STX16* and *NPEPL1* causing imprinting defects of the *GNAS* locus discovered in a patient with autosomal-dominant pseudohypoparathyroidism type 1B. *Endocrine.* **69**, 212–219.
211. Kiuchi Z., Reyes M., Jüppner H. (2020) Preferential maternal transmission of *STX16-GNAS* mutations responsible for autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type 1b (PHP1B): another example of transmission ratio distortion. *J. Bone Miner. Res.* **36**(4), 696–703. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4221>
212. Rezwani F.I., Poole R.L., Prescott T., Walker J.M., Karen Temple I., Mackay D.J. (2015) Very small deletions within the *NESP55* gene in pseudohypoparathyroidism type 1b. *Eur. J. Hum. Genet.* **23**, 494–499.
213. Takatani R., Molinaro A., Grigelioniene G., Tafaj O., Watanabe T., Reyes M., Sharma A., Singhal V., Raymond F.L., Linglart A., Jüppner H. (2016) Analysis of multiple families with single individuals affected by pseudohypoparathyroidism type 1b (PHP1B) reveals only one novel maternally inherited *GNAS* deletion: only one novel maternally inherited *GNAS* deletion among multiple PHP1B patients. *J. Bone Miner. Res.* **31**, 796–805.
214. Swieringa F., Solari F.A., Pagel O., Beck F., Huang J., Feijge M.A.H., Jurk K., Körver-Keularts I.M.L.W., Mattheij N.J.A., Faber J., Pohlenz J., Russo A., Stumpel C.T.R.M., Schrandt D.E., Zieger B., van der Meijden P.E.J., Zahedi R.P., Sickmann A.,

- Heemskerk J.W.M. (2020) Impaired iloprost-induced platelet inhibition and phosphoproteome changes in patients with confirmed pseudohypoparathyroidism type Ia, linked to genetic mutations in GNAS. *Sci. Rep.* **10**, 11389.
215. Jüppner H. (2021) Molecular definition of pseudohypoparathyroidism variants. *J. Clin. Endocrinol. Metabolism.* **106**(6), 1541–1552. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab060>
216. Bastepe M. (2018) GNAS mutations and heterotopic ossification. *Bone.* **109**, 80–85.
217. Turan S., Bastepe M. (2018) GNAS complex locus. In: *Encyclopedia of Signaling Molecules*. Ed. Choi S. Cham: Springer Internat. Publ., 2173–2185. https://doi.org/10.1007/978-3-319-67199-4_101631
218. Colson C., Decamp M., Gruchy N., Coudray N., Ballandonne C., Bracquemart C., Molin A., Mittre H., Takatani R., Jüppner H., Kottler M.-L., Richard N. (2019) High frequency of paternal iso or heterodisomy at chromosome 20 associated with sporadic pseudohypoparathyroidism 1B. *Bone.* **123**, 145–152.
219. Mulchandani S., Bhoj E.J., Luo M., Powell-Hamilton N., Jenny K., Gripp K.W., Elbracht M., Eggermann T., Turner C.L.S., Temple I.K., Mackay D.J.G., Dubbs H., Stevenson D.A., Slattey L., Zackai E.H., Spinner N.B., Krantz I.D., Conlin L.K. (2016) Maternal uniparental disomy of chromosome 20: a novel imprinting disorder of growth failure. *Genet. Med.* **18**, 309–315.
220. Eggermann T., Oehl-Jaschkowitz B., Dicks S., Thomas W., Kanber D., Albrecht B., Begemann M., Kurth I., Beygo J., Buiting K. (2017) The maternal uniparental disomy of chromosome 6 (upd(6)mat) “phenotype”: result of placental trisomy 6 mosaicism? *Mol. Genet. Genom. Med.* **5**, 668–677.
221. Mackay D.J.G., Boonen S.E., Clayton-Smith J., Goodship J., Hahnemann J.M.D., Kant S.G., Njålstad P.R., Robin N.H., Robinson D.O., Siebert R., Shield J.P.H., White H.E., Temple I.K. (2006) A maternal hypomethylation syndrome presenting as transient neonatal diabetes mellitus. *Hum. Genet.* **120**, 262–269.
222. Boonen S.E., Pörksen S., Mackay D.J., Oestergaard E., Olsen B., Brøndum-Nielsen K., Temple I.K., Hahnemann J.M. (2008) Clinical characterisation of the multiple maternal hypomethylation syndrome in siblings. *Eur. J. Hum. Genet.* **16**, 453–461.
223. Mackay D.J.G., Callaway J.L.A., Marks S.M., White H.E., Acerini C.L., Boonen S.E., Dayanikli P., Firth H.V., Goodship J.A., Haemers A.P., Hahnemann J.M.D., Kordonouri O., Masoud A.F., Oestergaard E., Storr J., Ellard S., Hattersley A.T., Robinson D.O., Temple I.K. (2008) Hypomethylation of multiple imprinted loci in individuals with transient neonatal diabetes is associated with mutations in ZFP57. *Nat. Genet.* **40**, 949–951.
224. Quenneville S., Verde G., Corsinotti A., Kapopoulou A., Jakobsson J., Offner S., Baglivo I., Pedone P.V., Grimaldi G., Riccio A., Trono D. (2011) In embryonic stem cells, ZFP57/KAP1 recognize a methylated hexanucleotide to affect chromatin and DNA methylation of imprinting control regions. *Mol. Cell.* **44**, 361–372.
225. Ecco G., Imbeault M., Trono D. (2017) KRAB zinc finger proteins. *Development.* **144**, 2719–2729.
226. Farhadova S., Gomez-Velazquez M., Feil R. (2019) Stability and lability of parental methylation imprints in development and disease. *Genes (Basel).* **10**(12), 999. <https://doi.org/10.3390/genes10120999>
227. Baglivo I., Esposito S., De Cesare L., Sparago A., Anvar Z., Riso V., Cammisa M., Fattorusso R., Grimaldi G., Riccio A., Pedone P.V. (2013) Genetic and epigenetic mutations affect the DNA binding capability of human ZFP57 in transient neonatal diabetes type 1. *FEBS Lett.* **587**, 1474–1481.
228. Monteagudo-Sánchez A., Hernandez Mora J.R., Simon C., Burton A., Tenorio J., Lapunzina P., Clark S., Esteller M., Kelsey G., López-Siguero J.P., de Nanclares G.P., Torres-Padilla M.-E., Monk D. (2020) The role of ZFP57 and additional KRAB-zinc finger proteins in the maintenance of human imprinted methylation and multi-locus imprinting disturbances. *Nucl. Acids Res.* **48**, 11394–11407.
229. Takahashi N., Coluccio A., Thorball C.W., Planet E., Shi H., Offner S., Turelli P., Imbeault M., Ferguson-Smith A.C., Trono D. (2019) ZNF445 is a primary regulator of genomic imprinting. *Genes Dev.* **33**, 49–54.
230. Kim J.D., Kim H., Ekram M.B., Yu S., Faulk C., Kim J. (2011) Rex1/Zfp42 as an epigenetic regulator for genomic imprinting. *Hum. Mol. Genet.* **20**, 1353–1362.
231. Monk D., Sanchez-Delgado M., Fisher R. (2017) NLRPs, the subcortical maternal complex and genomic imprinting. *Reproduction.* **154**, R161–170.
232. Begemann M., Rezwani F.I., Beygo J., Docherty L.E., Kolarova J., Schroeder C., Buiting K., Chokkalingam K., Degenhardt F., Wakeling E.L., Kleinle S., González Fassrainer D., Oehl-Jaschkowitz B., Turner C.L.S., Patalan M., Gizewska M., Binder G., Bich Ngoc C.T., Chi Dung V., Mehta S.G., Baynam G., Hamilton-Shield J.P., Aljareh S., Lokulo-Sodipe O., Horton R., Siebert R., Elbracht M., Temple I.K., Eggermann T., Mackay D.J.G. (2018) Maternal variants in NLRP and other maternal effect proteins are associated with multilocus imprinting disturbance in offspring. *J. Med. Genet.* **55**, 497–504.
233. Eggermann T., Kadgien G., Begemann M., Elbracht M. (2020) Biallelic PADI6 variants cause multilocus imprinting disturbances and miscarriages in the same family. *Eur. J. Hum. Genet.* **29**(4), 575–580. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-00762-0>
234. Mackay D.J.G., Eggermann T., Buiting K., Garin I., Netchine I., Linglart A., de Nanclares G.P. (2015) Multilocus methylation defects in imprinting disorders. *Biomol. Concepts.* **6**, 47–57.
235. Nakka P., Pattillo Smith S., O'Donnell-Luria A.H., McManus K.F., Mountain J.L., Ramachandran S., Sathirapongsasuti J.F., Agee M., Auton A., Bell R.K., Bryc K., Elson S.L., Fontanillas P., Furlotte N.A., Hicks B., Hinds D.A., Jewett E.M., Jiang Y., Lin K.-H., McCreight J.C., Huber K.E., Kleinman A., Litterman N.K., McIntyre M.H., Noblin E.S., Northover C.A.M., Pitts S.J., Poznik G.D., Shelton J.F., Shringarpure S., Tian C., Tung J.Y., Vacic V., Wang X. (2019) Characterization of prevalence and health consequences of uniparental disomy in four million indi-

- viduals from the general population. *Am. J. Hum. Genet.* **105**, 921–932.
236. Yaay K., de Leeuw N., Yntema H.G., Pfundt R., Gilissen C. (2020) Accurate detection of clinically relevant uniparental disomy from exome sequencing data. *Genet. Med.* **22**, 803–808.
237. Scuffins J., Keller-Ramey J., Dyer L., Douglas G., Torene R., Gainullin V., Juusola J., Meck J., Retterer K. (2021) Uniparental disomy in a population of 32,067 clinical exome trios. *Genet. Med.* **23**(6), 1101–1107. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-01092-8>
238. Gigante S., Gouil Q., Lucattini A., Keniry A., Beck T., Tinning M., Gordon L., Woodruff C., Speed T.P., Blewitt M.E., Ritchie M.E. (2019) Using long-read sequencing to detect imprinted DNA methylation. *Nucl. Acids Res.* **47**, e46–e46.
239. Klobučar T., Kreibich E., Krueger F., Arez M., Pólvo-ra-Brandão D., von Meyenn F., da Rocha S.T., Eckersley-Maslin M. (2020) IMPLICON: an ultra-deep sequencing method to uncover DNA methylation at imprinted regions. *Nucl. Acids Res.* **48**, e92–e92.
240. Santoni F.A., Stamoulis G., Garieri M., Falconnet E., Ribaux P., Borel C., Antonarakis S.E. (2017) Detection of imprinted genes by single-cell allele-specific gene expression. *Am. J. Hum. Genet.* **100**, 444–453.

EPIGENETIC REGULATION DISTURBANCES ON GENE EXPRESSION IN IMPRINTING DISEASES

D. V. Zaletaev^{1, 2, *}, M. V. Nemtsova^{1, 2}, and V. V. Strelnikov²

¹*Institute of Molecular Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991 Russia*

²*Research Centre for Medical Genetics named after academician N.P. Bochkov, Moscow, 115522 Russia*

*e-mail: zalnem@mail.ru

Epigenetic regulation – hereditary and non-hereditary changes in the expression of a particular gene without any corresponding structural changes in its nucleotide sequence. Genomic imprinting is an epigenetic mechanism for regulating the expression of homologous genes depending on parental origin, i.e., they are expressed monoallelically in the mammalian diploid cell. Being genetically imprinted, only the maternal or only the paternal genome is unable to ensure normal embryonic development. The most studied epigenetic modification, which is assigned one of the main roles in the maintenance of imprinting processes, is the specific methylation of cytosine in the CpG- dinucleotides. All known imprinted genes contain differential DNA methylation regions on homologous parent chromosomes, which are necessary for their monoallelic expression. However, it is now known that not only DNA methylation, but chromatin remodeling, histone modifications, and non-coding RNAs as well ensure the proper functioning of imprinted genes in the human body. Structural and functional disturbances of epigenetic mechanisms lead to imprinting diseases.

Keywords: epigenetic regulation of gene expression, abnormal DNA methylation, differentially methylated regions, imprinting center, epimutations, uniparental dysomy, imprinting diseases

Acknowledgments: The reported study was funded by RFBR, project number 20-14-50138.