

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ СИНДРОМА АНГЕЛЬМАНА И ИХ ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Отрошко Елена Вячеславовна

студент Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, РФ, г. Москва

Молодожникова Наталья Михайловна

научный руководитель, канд. биол. наук, доц. кафедры биологии и общей генетики Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, РФ, г. Москва

????????.

??????? ?????????? (????? ??) — ?????????????? ?????????, ?

????????????? ?????????????????? ?????????? ? ????????? ????? ? ????? ?????????? ?????????? ?????????????? ?????????? ?? ?????????????????????? ? ????????? ??????????, ??? ??? ?????????? ? ?????????? ?????????? ? ??? ?????????? ?????????????????????? ?????????? ?????????????????????? ?????????? ?????????????????? ?? 2 ?? 5 ???, ?????? ?????????????????? ?????????????????????? ?????????? ?????????? ?????????? ?????????????????? ?????????? ?????????? ?????????? ?????????????????? (??, ??????????). ?????????????? ??????????, ??? ?????????????????????? ?????????????? ?? ?????????? ?? ?????????????? ?????????????????? ??????????????. ?????????? ?? ?????? ?????? ?????????????? ?????? ?????????????? ?????????????? ?????????????? ?????????????????? ??????????????????, ? ?????????? ??-?? ?????????????????? ?????????????? ? ?????? ?????????????.



??????? 1. ???? ? ?????????? ???????????

??????????? ? ???????????? ??????.

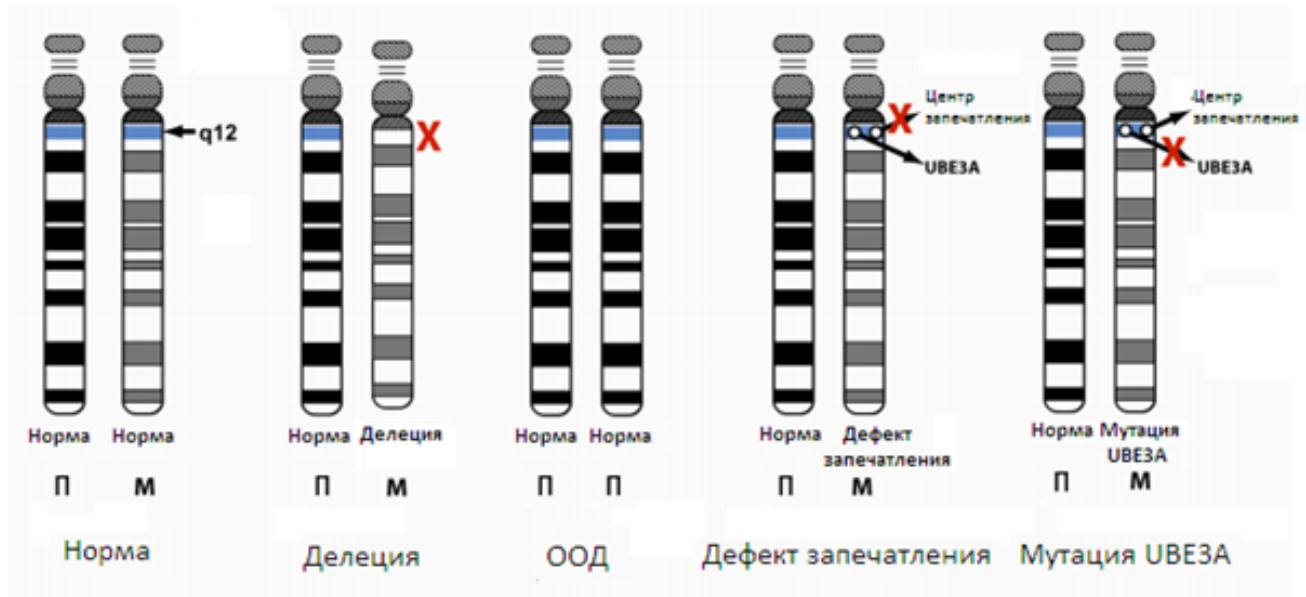
??????????? (100 %): ?????????????? ???????????? ?????????? ??????????;
????????????????? ?????????? ? ??????????????, ?????? ?????????? ??? ?????? ??????????????;
????????????? ?????????????? ?????? ?????? ??????, ??? ?????????????? ?? ??? ??????????
?????????, ? ??? ?????????, ??????????????????, ??????????????, ??? ?????????, ?????????????
?????????; ?????????????????? ??????????????: ?????? ???????????? ?????? ?????????? —
????????? ??? ?????? ??????, ?????????, ??????????, ?????????? ??????????????, ??????
?????????, ?????? ?????????????????; ???????????? ?????: ?????????????, ??? ?????????? ?
??????????? ?????????????????? ?????, ?????????????? ? ?????? ?????????????????? ?????????????????
?????, ??? ??????????????

??????? (????? 80 %): ?????????????????? ?????? ??????, ??? ?????????? ?
????????????????????? ? ?????????? 2 ????. ?????????????????? ?????????? ?????? ?????????????? ?
??? ? 15q11.2-q13??????????. ?????????? ?????????? ?????????????? ?? ??????????????
??????????. ?????????????????? ?????????????? ??????????, ??? ?????????, ?????????????? ?
?????????????, ?? ??? ?????????????????? ?? ?????????????? ?????? ??????. ?????????????? ???, ?
????????????????? ??????????. ???-????????????? ?????? ?????????????? ? ????????? 2 ?????? ?????? ?
????????????????????? ?????????????????? ??????????, ?????? ?? ?????????????????? ? ?????????????????
????????????? ??????????.

???????????? (20—80 %): ?????? ??????, ?????????? ??????, ?????????? ?????, ?????????????? ?????, ?????????? ?????, ?????????? ?????, ??????????. ?????????? ? ?????????????? ? ??????????????; ?????????? ??, ?????????? ?????????????????? ??????. ?????????? ?????????????? ??????????????????; ?????????????? ?????????????? ??????????; ??????????????. ?????????? ?????????????? ?????, ?????????? ?????????? ? ?????? ?????? (? ? ?????????? ? ?????????); ?????????????????? ?????????? ??????????????, ?????????? ?????????????? ??????????; ?????????? ?????? ?? ?????? ?????????????; ?????????? ?????? ? ?????????????????? ?????????; ?????????????? ?????????????????????? ? ?????; ?????????????? ?????? ??? ? ??????????????????, ?????????????????? ?????????????????? ?? ?????; ?????????????? ?????? ? ?????????????????? ??????????????, ?????????? ??? ?????????????? ?????? ?????????? ??? ?????????????; ?????????????? ?????????? ?????????????; ?????????????? (? ?????? ? ?????????? ??????????); ??????????; ??????;

????????????????? ?????????????, ?????????????? ??.

? 1997 ?????, ?????????? ? ?????, ?????????????????? ?? ?????????????? UBE3A 15, ?????? ?????????????????????? ??? ?????????? ?????????? ?????????????? [7, ? 3—70; 10, ? 7—74]. ??? ?????????????? ?????????????? ?????????????????? ?? — ?????????????, ?????????????????? ??? ?????????????? ?????? ?????? ?? ?????????????????? 15 ??????????????. ?????????????? ?????????????? ?????????????????? «?????????» ??? ??????????????, ?????????? ?????? ?????????? UB3A ? ?????? ?????????? ?????????? ?? [6, ? 1—6; 9, ? 73—1867]. ??? ?????????????? ?????????????? ?? ?????? ??????????.



??????? 2. ?????????? ?????????????? ?????????? ????????????

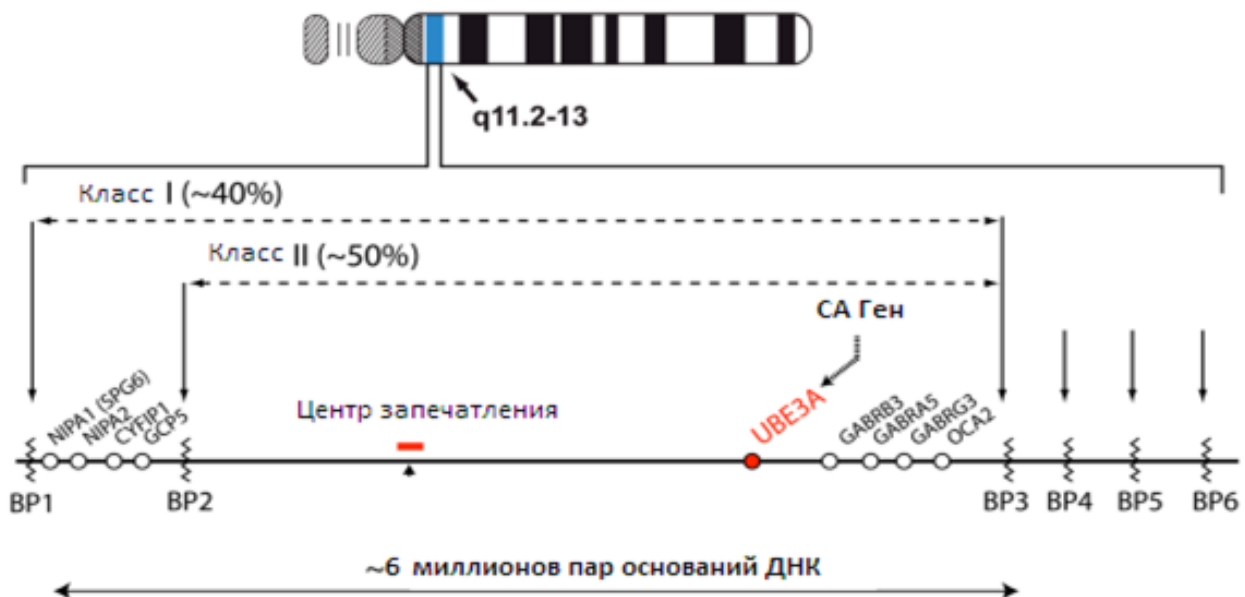
????????? 15 ???? ?????????? ??? ?????????? ???????????, ?????????????? ?????? ?????????? ?????????? ?????? ? ?????????????? ?12 ?????????????? ??????????. ? = ?????????????? ????????????? ? ? = ?????????????????. ?????????? ?????? ?????????? ?????????? ?????????? ?????????? 15q12 ?????????? ?????????????????? ?????????????? (??? ?????????????? ?????????????? UB?3A ???). ? ?????? ?????? ?????? ?????????? ?????????????????? ?? ?????? 2 ?????????????? ?????????????; ?????????? ?????????????? ?????????????? ?????????????????? ?????????? (???). ??? ?????? ?????????????? ?????? ?????? ?????????? ??????????????????(??), ?????????? ??????????????, ?????? 15 ??????????????, ?????????????????????? ?????????? ?? ?????????????? ??????, ?????????????????????? ???, ??? ??????????????????UB?3A ?????????????????? ??????????????. ?????? ?????????????????? ?????????????? ?? ?????????????? ?????????????????? ?? UB?3A, ?? ?? ?????????????? ?????????????????? ??? ?????????????????? ?????????? ??????????????????, ??? ?????????????? ?????????????? ?????????????????? ??????????????????. ??????????, ?? ?????? ?????? ?????????? ?????????????? ? ?????? UB?3A ?????????????????? 15 ???????????????.

????????? 1.

????????????????????????? ??????????????

??????????	????????? (%)
?????????	~70
???	2—3
????????? ??????????????????	3—5
????????? UBE3A	5—10

Наиболее распространенные делеции



??????? 3. ???????? ?????????????????? ????????

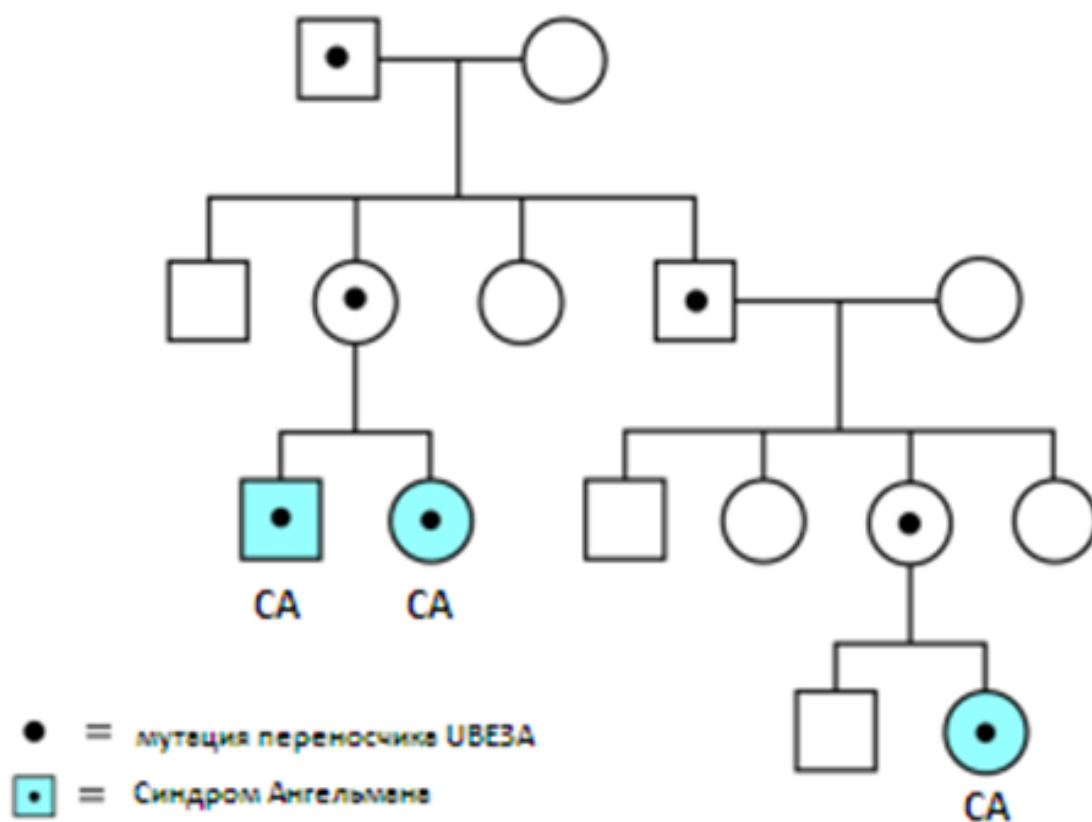
UB?3A ? ???? ?????????????? ??????????.

UB?3A ??? ?????????? ?????? UBE3A(????? ??????????? ?6-??) ? ???? ?????
 ?????????? ?????? ?????????????? ???? ?????????????? ??????????? — ?????????? (??
 ?????????? ????). ???? ???? ??????? ?????? ??? ???? ???????, ?????????? ??????????
 ??????????? ??????. ?? ??????????? ??????????? ?????????? ?????????? ???????????
 ??????????????? ? ?????????????????? ??????, ??? ?????? ??????????? ??
 ????????????????????? [13, ? 3—81]. ??????????? — ??????????? ?????? (76 ??????????????
 ? ??????), ?????????? ?????? ??????????????? ??????? ?????? ? ?????? ??????????? ??
 ??????????????. ?? ?????????? ??????????, ??? EI? ?2 ?????????????? ? ?????????? ???????????
 ?? ?3. ?????????????? ?????????????? ?????? ?3 ? UB?3A ?????????? ?????? ?? ???? UB?3A
 ?????????? ?????????????? ??????????????? ??????????? ? ???????-?????????. ??????, ???
 ?????????????? UB?3A ?????????????? ?????? ??????, ?????????????????? ???????, ??????????
 ?????????????? ?????????????? ? ??????-????????? ??????????????, ?????? ??????????????
 ?????????????????????? ?????????????? [14, ? 249—59]. ?????????????? ??????-???????? UB?3A
 ??????????, ?? ? ?????????????? ?????? ??????????????, ?????? ?? ???????-????????? ??????? ?
 ?????????????? ?????????????????? ? ???. ??????? ?????, ??? UB?3A ?????? ??????? ?
 ?????????????????????? ?????????????? ???????????.

???????????? ?????????? (????????, ??? ??? ?????????? ? ????????? ??????), ?
??? ?????? ??? ?????????? ??? ?????????? ?????????? ?????? ? ??????????????
????? ?????????? ????????????? ? ??????????. ?????????, ?????? ?????????????? ???
????????????? ??????, ????????????? ?? ????, ?????????? ??? ??????????????
15 ?????????? ????????? ? ?????????? ?????? ? ??????????????, ??? ?????? ???
«????????????» ???, ??? ?? ??? ?????????????? ??????????????. ?????????????????
????????? ????????????? ? ?????????? ??????, ??? ?????????????? ?????? ?????? ???
????????????? ????. ?????????????????? ????, ?????? ?????????, ?????????? ?????????????? ???
????????????? ??????????.

????????????? ?????????????, ??? ?????????????????? ?????????????? ?????? ?????
????????? ?????????? ?????????? ??????????????????: ?????? UBE3A ??????
????????????? ? ??????, ????, ?????????? ?????????????? ?????????? ?????? ?????????? ??? ??
????????? ???. ????????????????? UB3A ?????????? ?? ??? (????????? ?????? ?????
?????????????) ?? ?????? ?????????? ?? ??? ??????, ??? ??? ??? UB3A ??? ?? ?????????.
?? ????, ?????? ?????? ??? ?????? ?????????, ?????????????? ?????????? ?? ??? ?????? ?????
????????????????? ?????????????? 15 ?????????? ?? ?? ??????. ?????? ?????? ??? ?????
????????? ?????????? UBE3A ?????? ?????????, ?? ?????? ?????? ??, ??? ??? ?????????
????????? ?????????????????????? UBE3A ?? ?? ???.

Пример наследственного запечатления в родословной: наследование мутации UBE3A



???????? 5. ?????? ?????????????????? ?????????????? ? ??????????????

???????????????? ??????????? ? ????????????????? ???????????.

??? ????????????????? ??????????? ?? ?????????? ? ????????????? ?????????????????
 ????????????????? ??????????: ????????? ??? ?????????? ????????????? ??????????????,
 ????????????????? ???????????, ?????????? ????????????? ?????, ???????, ?????????? ?????????????
 ????????????????? ??????????, ?????????? ????????????????? ? ?????????????, ?????????? ?? ??????????
 ????????????????? ? ?????????? ?????????? ??????? [1, ? 35—40; 4, ? 7—322; 5, ? 44—638; 8,
 ? 45—834; 11, ? 60—554; 12; 55—2547].

1. ????????? ?????????? ?????????? ?????????? ? ?????????????????, ?????????????,
 ?????????????????????, ????????????? ????????????????? (?????????, ?????????, ??????????)

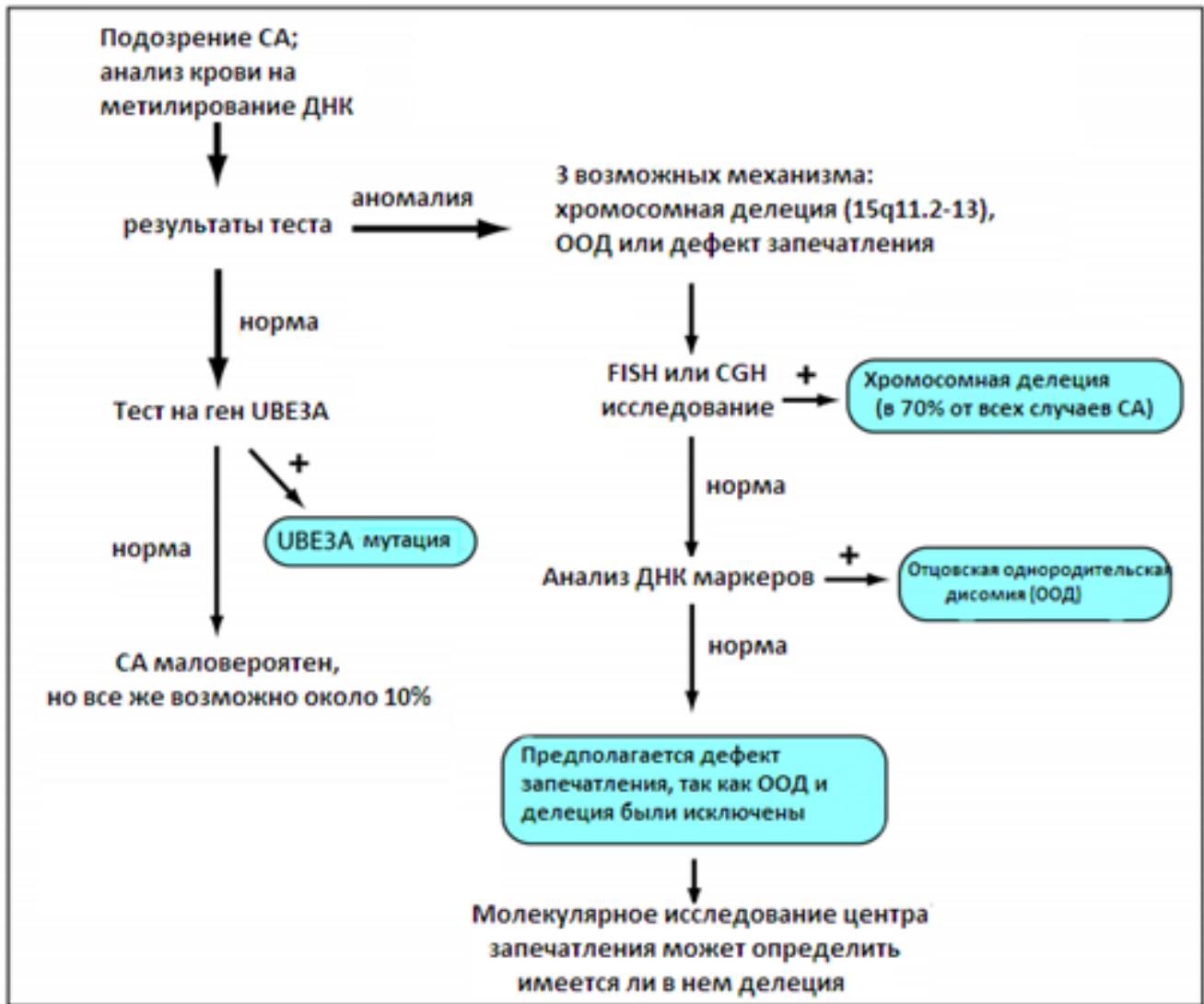
?????????, ????????? ? ?????????), ????????? ? ????????? ?????????;

2. ??? ? ?? ????????? ????? ????????? ????????????? (????????, ?????????
???????? ? ??????????????) ? ????? ????????????????????????????????? ?
???????? (?? ?? ?????????????);

3. ?? ?????, ??? ?????, ????? ?????????????????????????????, ?????????
????????????, ????????? ????????? ????????? ? ????????????????????????????? ?
???????? ? ????????? ??????????. ????????? ????????????????????? ? ?????
???????? (????? 20 % ?????) [12, ? 2547]. ??? ????? ????????????? ?
50—60 ??? ? ?????????????????????????????????????;

4. ??????? UBE3A. ????? ? ????? ?????????????????????????????????
????? ????????? ? ?? ?? ??????????: ?????????????, ?????????, ?????????????
????????, ? ????????? ??????????????. ????????? ? ????????? UB?3A ????? ?????
??, ????????? ?????????, ? ?????
????????????????.

Пути диагностики



???????? 6. ???? ?????????????? ?????????? ??????????????

????????????????? ?????????????????? ?? ?? ?????????? ??????????. ??????? ?????
 ?????????????????? ?????????? ?????????????????? ? ?????????? ?? ?????????????????? ??? ??/????
 ??????????. ?????? ?????? ??????????????????, ?? ?????????????????? ?????? ?? ?????? ??????????????????
 ??????????, ?????????????????????? ?????????? ??? ?????????? ??????????????????, ? ?????????????????
 ?????????????????????? ??????????????????. ? ?????????? ?????????????????? ?????????????? ??? ?????????
 ?????????????????? ? ?????????????????? FISH, ?????????????????? ??????, ?????????????????? ??????????,
 ?????????????????? ?? ???????????15q11.2-13. ?????? ?????????? ?????????? ??? ?????????????????? ?????
 ??????????, ?????????????, ?? ?????????? ?????????? ?????????????????????? ?????????????? ??????????????????
 ?????? ?????? ?????????????????, ?? ?????????????????? ??? ?????????????????? ? ?????????? ?????????????????
 ?????????????????????????? ?????????? ?????????? ?????????????????????? ?????????????????? ? ?????????????????????
 ?????????????????????? ??????????. ?????? ? ?????????????????? ?????????? ?? ?????????????????????? ???, ??????????

????? ?????????? FISH ? ?????????? ???? ?? ???, ?????????????????? ?????
?????? ??????????????. ???? ???? ?? ????????????????? ??????????????, ??????
???????? UB3A ????? ????????????? ??????????.

?????? ?????????????:

1. Bottani A., et al., Angelman syndrome due to paternal uniparental disomy of chromosome 15: a milder phenotype? Am J Med Genet, 1994.
2. Charles A. Williams; Sarika U. Peters; Stephen N. Calculator.
http://www.angelman.org/_angelman/assets/File/.
3. Facts about Angelman syndrome. September 29, 2012.
4. Fridman C., et al., Paternal UPD15: further genetic and clinical studies in four Angelman syndrome patients. Am J Med Genet, 2000.
5. Gillissen-Kaesbach G., A previously unrecognised phenotype characterised by obesity, muscular hypotonia, and ability to speak in patients with Angelman syndrome caused by an imprinting defect. EurJ Hum Genet, 1999.
6. Jiang Y., Genetics of Angelman syndrome. AmJ Hum Genet, 1999.
7. Kishino ?, M. Lalande, and J. Wagstaff, UB3A/?6-AP mutations cause Angelman syndrome Nat Genet, 1997.
8. Lossie A.C., et al..Distinct phenotypes distinguish the molecular classes of Angelman syndrome. J Med Genet, 2001.
9. Mann M.R. and M.S. Bartolomei, Towards a molecular understanding of Prader-Willi and Angelman Syndromes. Hum Mol Genet, 1999.
10. Matsuura ?, et al., De novo truncating mutations in E6-AP ubiquitin-protein ligase gene (UBC3A) in Angelman syndrome. Nat Genet, 1997.
11. Moncla A., Angelman syndrome resulting from UBE3A mutations in 14 patients from 8 families: clinical manifestations and genetic counselling. J Med Genet, 1999.
12. Nazlican H., et al. Somatic mosaicism in patients with Angelman syndrome and an imprinting defect. Hum Mol Genet, 2004.
13. Scheffner M., U. Nuber, and J.M. Huibregtse, Protein ubiquitination involving an E1-E2-E3 enzyme ubiquitin-protein cascade. Nature, 1995.
14. Verdecia M.A., et al..Conformational flexibility underlies ubiquitin ligation mediated by the WWP1 HECT domain E3 ligase. Mol Cell, 2003.
15. Yamasaki K., et al. Neurons but not glial cells show reciprocal imprinting of sense and antisense transcripts of Ube3a. Hum Mol Genet, 2003.