DOI:10.16016/j.1000-5404.2000.08.042
第22卷第8期 第三军医大学学报 Vol. 22, No. 8
810 2000年8月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Aug. 2000

综述

文章编号:1000-5404(2000)08-0810-03

基因印迹与胚胎生长发育

Genomic imprinting and embryonic development

胡春秀 综述,李 力 审校 (第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所妇产科,重庆 400042)

基因印迹为近年来新发现的遗传规律,与胚胎的生长发育,罕见的遗传病,肿瘤发生有着密切的联系,且解释了许多孟德尔规律无法企及的现象,其意义正逐渐被认识,研究也日趋深入。传统的孟德尔规律指出:胚胎从父亲和母亲遗传的两个拷贝即等位基因(Alleles)均有同等的机会表达而与其亲代来源无关,但近年来发现一小部分基因的表达取决于这些基因是源自父亲还是源自母亲,这种等位基因表达取决于亲本来源的现象即是基因印迹(Genomic imprinting),也称亲代印迹(Parental imprinting)或配子印迹(Gametic imprinting)[1,2]。

印迹并没改变DNA的核酸顺序,其形成机制很复杂目前尚未完全明了,可能与DNA的甲基化有关[3]。哺乳动物(鼠、人)印迹基因总数约100~200个,比较确定的至少有25个[4],编码的产物,包括生长因子,非编码mRNA,转录因子等。与生长发育有关的印迹基因主要有IGF2(胰岛素样生长因子Ⅱ)及其受体(IGF2-R)、H19(非编码RNA)、SNRPN(小分子核糖蛋白)、原癌基因mas、肿瘤抑制基因WT1、masH2(与滋养层发育有关)、LvLQT1(电压依赖式钾通道)、TSSC3、TSSC5、p57KIP2等。基因印迹与胚胎形成,胎儿生长及胎盘分化,产后生长发育有密切关系,若印迹异常将导致畸形发育,现就这些方面的内容作一综述。

1 配子发生与基因印迹

基因印迹有以下特点[5]:①性别特异性;②印迹发生于配子形成过程中;③在胚胎的有丝分裂中能稳定传递给子细胞;④遗传给不同性别的下一代胚芽细胞时印迹可逆转。可见基因印迹发生于配子形成过程中,或合子的原核融合前,在配子的形成过程中消除上一代遗传的印迹,建立新的与性别有关的印迹。结果雌性个体仅遗传母系印迹,雄性个体仅遗传父系印迹[6]。

2 着床与基因印迹

着床是胚胎与母体蜕膜的相互作用,早期胚胎迁移至蜕膜化的子宫内膜,直至胎盘功能单位建立的过程即是着床。在此阶段中,胚胎显示了高侵入性和增生性,至少在一定程度上受到胚胎父系基因的影响[7]。

2.1 父系基因表达引起胎盘高增生性和侵入性,有以下三方面的证据

①自然发生的完全性葡萄胎:这种妊娠组织具有两套来自父亲的染色体,而无母系染色体。它具有侵略性的植入、组织浸润,增生的能力,也是对同种异体胎儿未被母亲排斥的现象的解释。②实体胚胎瘤:恶性程度高的胚胎性癌肉瘤、骨肉瘤、胚胎性横纹肌肉瘤等病例中,父系染色体保留而母系染色体丢失。胚胎瘤的发病与父系表达的印迹基因IGF2的高水平表达有关。③人类妊娠中滋养层增生:人类胎盘滋养层细胞的高侵入性与恶性行为相似,仅与父系基因的表达有关,见表1。其侵入性与基因组中父系与母系遗传物质的比率正相关。

2.2 与着床有关的印迹基因

2.2.1 IGF2 定位在鼠7号、人11p15.5染色体上,父系表达。着床前鼠胚IGF2表达降低使子代体重减轻40%,异常水平IGF2表达可导至滋养层浸润失败和胎儿宫内死亡。

2.2.2 H19 定位在鼠7号、人11p15.5染色体上,与IGF2基因连锁。在交配后4.5 d、小鼠胚泡植入时开始表达,除了骨骼肌、在分化的组织和成年体组织中不表达。H19的异位表达是致死性的,可能与早期胚胎的丢失有关。

表1 胎盘组织侵入性与基因组中父系/母系(P/M)的比率关系

组织	基因组中P/M	侵入性
绒毛膜癌	>2P	很高
完全性葡萄胎	2P	高
部分性葡萄胎	2P:1M	中等
胎盘	1P:1M	正常
雌性三倍体	1P:2M	低
畸胎瘤	2M	缺乏

2.2.3 xist 位于x染色体失活中心,最初表达于4~8细胞阶段,使雌性胚胎的父系染色体在植入前后失活[8]。

2.2.4 胚泡植入中可能的印迹基因 ①绒毛膜促性腺激素(hCG-β):对着床和维持妊娠必需,具有印迹基因的一些共性。②致癌基因:ABL基因已证实为父系表达的印迹基因,它在母系二倍体中的表达能导致胚胎死亡。③白血病抑制因子:鼠类着床时母系基因短暂表达并持续到滋养层植入。④人类白细胞抗原G(HLG-A):培养的滋养层细胞中表达的唯一抗原,与着床中的胎儿免疫排斥抑制有关。

3 正常生长发育与基因印迹

哺乳动物为两性生殖动物,正常的发育需要双亲遗传物质

基金项目:国家自然科学基金资助项目(39670759)

作者简介:胡春秀(1971—),女,四川省邻水县人,硕士研究生,医师,主要从事基因印迹与胚胎生长发育方面的研究。电话:(023)68757639

收稿日期:2000-02-21;修回日期:2000-06-17

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

的参与。基因印迹对生长发育的调节功能, 与染色体或基因的亲代起源有关。

为研究父系、母系基因组对生长发育的作用, 用原核移植的方法组建老鼠单性生殖的合子: 雌核体(有两套来自母亲的染色体)、雄核体(有两套来自父亲的染色体)。观察到两种截然不同的表型: 雌核体胚胎组织发育较好, 胎盘胎膜发育差。雄核体有一特别大的胎盘组织, 没有或仅有生长迟缓的胚胎组织。为进一步证实父、母源基因组在功能上的差别, 将雌、雄核体分裂球融合成为嵌合体, 可见雄核体细胞分布于胚胎外组织中, 雌核体细胞于胚胎组织中。表明父源基因组对外胚层, 母源基因组对胚胎的生长和分化是必需的。

总体上, 父源表达基因如 IGF2、GRF 等的表达促进细胞生长, 而母源表达基因如 H19 等抑制细胞生长。但也有例外, 如 MASH2 为母源表达却对胎盘的生长发育必不可少。

印迹基因对生长发育的调节具有组织特异性[2]: IGF2 在绝大多数鼠胚组织中父源表达, 但在大脑的脉络丛, 柔脑膜和成年鼠中双等位基因表达。IGF2 为促进有丝分裂的重要的生长因子。INS-2 在小鼠胚外组织中父源表达, 在胰细胞中却为双等位基因表达。而人类 KvLQT1 基因, 在大多数组织中母源表达, 心脏为双等位基因表达。

有的印迹基因在生长的特定阶段发挥作用。GRF1 是发现的第一个在生后调节生长发育的印迹基因[9]。GRF1 父系表达, 编码的蛋白质为大脑特有因子, 具有激活膜结合蛋白 Ras, 使 GDP 转变为 GTP 的功能, 通过信号转导, 调节细胞生长与分化。

4　畸胎与基因印迹

印迹基因表达异常也是一种致畸原, 可能引起的发育异常包括流产、结构畸形、胚胎死亡和生长迟缓, 精神行为异常等。

4.1　单亲二体(Uniparental disomy, UPD)

UPD 具有源自父亲或母亲特定常染色体片段的两个拷贝。利用染色体转位技术得到的 UPD, 常致胚胎和新生儿死亡, 生长迟缓, 行为异常。在鼠类有 8 个影响生长发育的常染色体片段共 10 个区域与基因印迹有关[10]。如矮小征与父源单亲二倍体 7 号染色体、复合的先天异常与母源单亲二倍 14 号染色体, 一过性胎儿糖尿病与母源单亲二倍 6 号染色体有关。

4.2　先天遗传综合征

与基因印迹有关的综合征最典型的是安吉曼综合征(Angelman syndrome, AS)、普-威综合征(Prader-Willi syndrome, PWS)、伯-韦综合征(Beckwith-Wiedemann syndrome, BWS)。PWS、AS 皆为神经系统疾病, PWS 患者饮食过多、极端肥胖、矮小身材、精神迟钝、行为缺陷; 而 AS 患者急跳、多动、爱傻笑、智力迟钝, 过去常称"快乐的木偶"(Happy puppet)。二者的分子缺陷包括: ①缺失, 为最常见的细胞遗传学异常。由 15q11－13 的丢失引起, 但丢失的亲代起源不同导致两种截然不同的表型[11]。50%～60%PWS 患者父源的 15q11－13 丢失, 而 AS 患者中约 60%丢失了母源 15q11－13。因此显示了父、母源染色体对发育的影响不同, 也提示相反的印迹基因决定两种表型[12]。②单亲二体。有的患者两条 15 染色体均正常, 但 PWS 患者的两条 15 染色体来自母亲, AS 患者的两条 15 染色体来自父亲。PWS、AS 的 UPD 发生率各为 25%、2%。③基因突变。UBE3A 编码一种遍在蛋白-蛋白质连接酶, 仅人及鼠的大脑中印迹, 它的突变是引起 AS 的病因之一[13,14]。在 PWS 中未检测到某个基因的突变, 在 15q11－13 区, 发现父源表达的印迹基因至少有 7 个: SNRPN、ZNF127、DND、IC、PAR5、PAR1、IPW, 故 PWS 可能不是单基因病, 而是节段非二倍体综合征(Segmental aneusomy syndrome, SAS)或俗称的邻近基因综合症[15]。④印迹突变: 在染色体 15q11～13 区域呈现异常的印迹和基因表达, 配子形成过程中印迹转换发生异常, 使 PWS、AS 印迹突变能在同性后代中默默传递不致病, 而在异性后代中传递发病, 这是一种全新的遗传疾病发病机制[16]。PWS 及 AS 的 15q11－13 基因组印迹是非孟德尔遗传的典型疾病, 它们的深入研究为研究印迹基因表达机制提供了独特的模式系统。

另一综合征伯韦综合征(BWS), 其特征有躯体过度生长、脐疝、巨舌、内脏肥大、易患胚胎性肿瘤等。此病与人染色体 11P15.5 上的基因印迹簇有关, 已发现的相关印迹基因有: IGF2、INS、H19、P57KIP2。此病至少与 IGF2 印迹丢失, 致双等位基因表达类胰岛素生长因子 II 促进相关组织过度生长有关, 也是此病患者易患胚胎瘤的原因[17], 另外发现部分患者由于 IGF2 及 P57KIP2 相互作用引起[18]。IGF2 印迹丢失引起生长过度的疾病[19], 除 BWS, 还引起人"胎儿过度生长综合征", 导致产前过度生长、羊水过多、胎儿及新生儿死亡[20]。

4.3　单亲妊娠

卵巢成熟畸胎瘤、完全性葡萄胎为人类自发性单亲妊娠的最典型代表。此类妊娠很少有 DNA 成分一级结构的改变, 印迹在亲代 DNA 间的差别是其发病的基础[5]。

单亲妊娠胚胎有严重的发育障碍, 这已由核移植得到的雄核体、雌核体得到证明。与此类似, 卵巢畸胎瘤由非受精卵在卵巢原位孤雌生殖发育而来, 含有两套母系染色体, 产生分化好但紊乱的组织, 此间胎盘结构从未发现过。完全性葡萄胎则具有完好的胚外组织, 高度增生的滋养层, 水肿的绒毛, 但无胎儿成分, 含两套父系染色体, 现已证实与染色体 11 上的 H19、IGF2 有关。

4.4　其它

如三倍体等, 近来发现与亲代起源有关的其它遗传病逐渐增多。基因研究表明缺乏 IGF2、H19、MASH 引起胚胎和胎盘生长缺陷, 缺乏 IGF2R、H19 导致过度生长, 缺乏 WT1 导致中期妊娠时胎儿死亡。

综上所述, 胚胎生长, 发育需要父系, 母系基因组功能的互补, 印迹基因过量表达或表达不足将引起生长发育障碍和畸形。分子生物学等技术的发展, 将拓宽我们对印迹基因的认识, 发现更多的印迹基因及它们在生长发育及疾病中的功能, 为解释疾病的发病机理及疾病的基因诊断提供更多的线索和方法, 试管婴儿徘徊已久的低着床率是否与印迹基因有关就很值得探索。

关键词: 基因印迹; 胚胎; 生长发育
中图法分类号: Q756; R394.1　　文献标识码: A

参考文献:

[1] Lindgrien V. Genomic imprinting in disorders of growth[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 1996, 25(3): 503－521.

[2] Bartolomei M S, Tilghman S M. Genomic inprinting in mammals

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

[J]. Annu Rev Genet, 1997, 31: 493—525.
[3] Reik W, Walter J. Imprinting mechanisms in mammals[J]. Curr Opin Genet Dev, 1998, 8(2): 154—164.
[4] Falls J G, Pulford D J, Wylie A A, *et al*. Genomic imprinting: implications for human disease[J]. Am J Pathol, 1999, 154(3): 635—647.
[5] Mutter G L. Role of imprinting in abnormal human development [J]. Mutat Res, 1997, 396(1-2): 141—147.
[6] Villar A J, Eddy E M, Pedersen R A. Developmental regulation of genomic imprinting during gametogenesis[J]. Dev Biol, 1995, 172(1): 264—271.
[7] Goshen R, Ben Rafael Z, Gonik B, *et al*. The role of genomic imprinting in implantation[J]. Fertil Steril, 1994, 62(5): 903—910.
[8] Goto T, Monk M. Regulation of x-chromosome inactivation in development in mice and humans[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 1998, 62(2): 362—378.
[9] Itier J M, Tremp G L, Leonard J F, *et al*. Imprinted gene in postnatal growth role[J]. Nature, 1998, 393(6 681): 125—126.
[10] Beechey C V, Cattanach B M. Genetic imprinting map[J]. Mouse Genome, 1996, 94: 96—99.
[11] Lalande M. Parental impriting and human disease[J]. Annu Rev Genet, 1996, 30: 173—195.
[12] Lyle R. Gametic imprinting in development and disease[J]. J Endocrinol, 1997, 155(1): 1—12.
[13] Kishino T, Lalande M, Wagstaff J. UBE 3A/E6—AP mutations cause Angelman syndrome[J]. Nat Genet, 1997, 15(1): 70—73.
[14] Nicholls R D, Saitoh S, Horsthemke B. Imprinting in prader—Willi and Angelman syndromes[J]. Trends Genet, 1998, 14(5): 194—200.
[15] Buderf M I, Emanuel B S. Progress in the autosomal segmental aneusomy syndrome (SAS): single or multi-locus disorders[J]? Hum Mol Genet, 1997, 6(10): 1 657—1 665.
[16] Tilghman S M, Caspary T, Ingram R S. Competitive edge at the imprinted Prader—Willi/Angelman region[J]? Nat Genet, 1998, 18(3): 206—208.
[17] Ward A. Beck-Wiedemann syndrome and Wilms' tumour[J]. Mol Hum Reprod, 1997, 3(2): 157—168.
[18] Caspary T, Cleary M A, Perlman E J, *et al*. Oppositely imprinted genes p57(Kip2) and IGF2 interact in a mouse model for Beckwith-Wiedemann syndrome[J]. Genes Dev, 1999, 13(23): 3 115—3 124.
[19] Li M, Squire J A, Weksberg R. Overgrowth syndromes and genomic imprinting: from mouse to man[J]. Clin Genet, 1998, 53(3): 165—170.
[20] Sun F L, Dean W L, Kelsey G, *et al*. Transactivation of IGF2 in a mouse model of Beckwith-Wiedemann syndrome[J]. Nature, 1997, 389(6 653): 809—815.

(编辑 陈聪连)

(上接809页)

每个截骨部位每日延长 0.55 cm, 肢体延长率达52%。术后X线摄片骨愈合良好, 见图2, 半年拆除骨外固定。1年后复查骨髓炎无复发迹象, 局部切口稳定, 膝关节活动度 0°~95°。仅遗有轻度跛行。

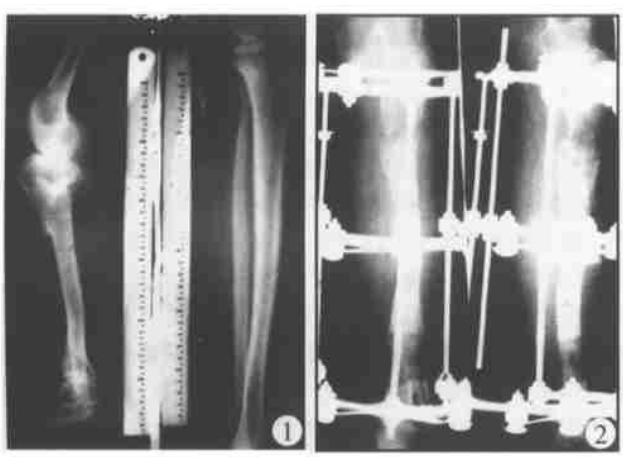


图1 术前X线片
图2 拆架前X片正侧位示延长区骨愈合良好

讨论

Ilizarov倡导的缓慢牵伸肢体延长技术已使大幅度肢体延长成为可能[2], 但广泛贴骨瘢痕肢体的牵伸延长是否会因骨骼本身的血循环不良造成骨愈合不良或骨不连? 是否会因贴骨瘢痕的弹性太差而致伤口裂开而影响延长? 作者充分考虑到纵向牵伸应力的作用而避免了术中采用横切口, 从而避免了伤口瘢痕裂开。干骺端截骨延长骨延长区的骨生长是由膜内成骨和软骨成骨共同完成的, 此种严重瘢痕肢体胫骨骨膜袖已有一定的破坏, 因此充分保护残余的骨膜, 以及术后根据X光片骨愈合情况决定肢体延长速度是保证延长区骨形成的关键, 本例延长速度采用比常规更缓慢的延长速度(仅为常规1 mm/d的一半), 延长区成骨良好。

肢体延长量应根据患者的功能短缩而定, 此患者虽然肢体短缩多达20.5 cm, 功能短缩15 cm左右, 但由于骨盆固定性倾斜及足下垂的部分代偿, 实际延长9.6 cm, 已基本满足患者的功能需要。

关键词: 肢体延长; 骨外瘢痕; 固定
中图法分类号: R687.3 文献标识码: B

参考文献:

[1] 李起鸿, 马树枝, 周仲安, 等. 骨骺牵伸和干骺端截骨在幅度延长下肢的实验研究和临床疗效观察[J]. 中华骨科杂志, 1991, 11(3): 187—190.
[2] Ilizarov G A. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues[J]. Clin Orthop, 1989, (239): 263—285.

(编辑 刘 鹏)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net