

УДК 575.1/2:612.8

Н.В. КОВАЛЕВА<sup>1</sup>, И.А. ИВАНОВ<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский медико-генетический центр,

<sup>2</sup> Детская областная больница, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> Медицинская Академия последипломного образования,  
Санкт-Петербург

E-mail: kovaleva@robotek.ru

E-mail: ivanov39@yandex.ru

**МОНОЗИГОТНЫЕ БЛИЗНЕЦЫ  
КАК МОДЕЛЬ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫХ  
СПОСОБНОСТЕЙ,  
ДЕТЕРМИНИРОВАННЫХ ГЕНАМИ,  
КОТОРЫЕ ЛОКАЛИЗОВАНЫ  
НА X-ХРОМОСОМЕ**



*В течение последних десятилетий на X-хромосоме локализованы многочисленные гены, отвечающие за познавательные способности. Они были идентифицированы главным образом благодаря мутациям, вызывающим неспецифическую умственную отсталость у мужчин. Исследования, в которых изучали пациентов женского пола с нехваткой целой X-хромосомы или ее части, выявили импринтированные локусы, которые контролируют способности, влияющие на социальную адаптацию. Изучение передачи признаков, сцепленных с X-хромосомой, у нормальных индивидов будет способствовать дальнейшему прогрессу в понимании особенностей формирования личности.Monozygotные близнецы женского пола, дискордантные по инактивации X-хромосом, могут служить модельным объектом для таких исследований.*

© Н.В. КОВАЛЕВА, И.А. ИВАНОВ, 2005

X-хромосома является уникальной в геноме человека в силу насыщенности генами, имеющими разнообразные функции, а также благодаря особенностям поведения в гаметогенезе и раннем эмбриогенезе [1]. Одна из отличительных черт этой хромосомы — необычная концентрация генов, влияющих на умственное развитие. За относительно короткий период времени на X-хромосоме картированы более 200 генов, мутации которых вызывают умственную отсталость, включая 136 синдромных форм и 66 несиндромных, т.е. тех, в которых умственная отсталость является изолированным признаком [2]. Эти гены резонно рассматриваются как гены, благодаря которым *Homo* смог стать *sapiens* [1, 3].

На материале монозиготных близнецов женского пола при использовании феномена неслучайной инактивации X-хромосомы приводится обоснование возможности исследования интеллектуальных способностей, детерминированных генами, которые локализованы на X-хромосоме.

Феномен инактивации одной из X-хромосом у особей женского пола, являющийся молекулярным механизмом компенсации избыточного по сравнению с мужским полом количества генетического материала, был открыт Мери Лайон в 1961 г. [4]. В результате действия этого механизма гетерозиготные женщины являются мозаиками по экспрессии генов, локализованных на X-хромосоме, так как в части клеток экспрессируются гены материнской X-хромосомы, а в остальных клетках — отцовской [5]. Молекулярно-генетические события, регулирующие этот процесс, во многом изучены [6]. Надо упомянуть, что примерно 5—10 % генов не подвергаются инактивации и экспрессируются биаллельно (т.е. с обеих X-хромосом) [7].

В соматических клетках инактивация X-хромосом, полученных от обоих родителей, происходит случайно, и при этом родительские хромосомы экспрессируются примерно в равной степени. Однако обнаруживаются отклонения от этого правила, часто ассоциированные с патологическими состояниями, например, с проявлением сцепленного с полом заболевания у женщин — гетерозиготных носителей мутации [8]. Несимметричная инактивация может объяснять вариабельность в тяжести клинических проявлений у носителей

таких мутаций [9—11]. Этот тип инактивации X-хромосомы обнаруживается не менее чем в половине случаев семей с X-сцепленной умственной отсталостью [12]. Такая инактивация обнаружена у женщин, имевших привычные выкидыши или потомство с хромосомными аномалиями [13]. Также описаны случаи избирательной инактивации у нормальных женщин, включая пример явно наследуемого варианта в семье, в которой у всех семи дочерей одного мужчины экспрессировалась отцовская X-хромосома, и такой же тип экспрессии был обнаружен у матери этого мужчины [14].

Обсуждаются различные механизмы, приводящие к несимметричной инактивации [9]. Один из них — случайное распределение клеток, различающихся по экспрессии, при разделении эмбриона. Это подтверждается исследованиями, показавшими, что дискордантность сильнее в тех парах, в которых разделение эмбриона произошло раньше, т.е. у дихорионических близнецов по сравнению с монохорионическими [15]. Неслучайная инактивация может быть обусловлена селекцией, когда клетки с экспрессирующимся мутантным геном делятся медленнее, чем клетки с нормальным аллелем. Экспрессия мутантных аллелей генов, определяющих жизнеспособность клеток или их способность к пролиферации (к таковым относятся многие гены X-сцепленной умственной отсталости [12]), имеет летальный эффект. Возможно, этим в некоторой степени объясняется феномен «исчезающих близнецов». Известно, что частота близнецов при зачатии значительно выше, чем при рождении [16]. Данные ультразвуковой диагностики подтверждают более высокую, чем в популяции, частоту внутриутробной гибели одного из близнецов [17, 18]. Анализ беременностей, полученных методами вспомогательной репродукции, возможно, позволит ответить на вопрос, насколько велик вклад несимметричной инактивации X-хромосомы в этот феномен.

Яркими примерами проявления неслучайной инактивации являются монозиготные близнецы женского пола, дискордантные по заболеванию, которое обусловлено X-сцепленным рецессивным геном: миопатия Дюшена [19], цветовая слепота [20], X-сцеплен-

ная миотубулярная миопатия [21], болезнь Фабри [22], орофациодигитальный синдром I типа [23], гемофилия A [24], гемофилия B [25], синдром ломкой X-хромосомы  $\text{fra}(X)(q27-28)$  [26], недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [27], мукополисахаридоз II типа [28] и др. В исследованных случаях пораженный близнец имел асимметричную инактивацию, в то время как у нормального близнеца обнаруживалась или реципрокная, или случайная инактивация [20—23, 28]. Существует предположение, что у монозиготных близнецов феномен несимметричной инактивации обнаруживается чаще, чем в популяции, хотя есть данные об отсутствии значительных различий между близнецами и одноплодными беременностями [29, 30].

Общеизвестно, что монозиготные близнецы генетически идентичны и поэтому проявляют поразительное сходство во внешности, поведении, привычках и интеллектуальных возможностях. Однако иногда встречаются пары, трудно различимые внешне, но с очень разными личностными характеристиками. Естественно предположить, что в основе таких различий у близнецов женского пола может лежать механизм несимметричной инактивации X-хромосомы. Это позволило сделать дальнейшее предположение, что монозиготные близнецы женского пола в среднем отличаются друг от друга сильнее, чем монозиготные близнецы мужского пола. Действительно, вопрос был поставлен именно так, и данные, полученные при обследовании более чем 4000 близнецов, подтвердили это предположение. В основном различия касались досоциального поведения, проблем в отношениях со сверстниками и вербальных способностей, т.е. признаков, которые до этого обсуждались в литературе как развивающиеся под влиянием генов X-хромосомы [31]. Таким образом, феномен неслучайной инактивации X-хромосомы дает возможность изучать в норме наследование и особенности проявления генов, контролирующих познавательные способности человека.

До сих пор такие исследования проводились на лицах с различными формами X-сцепленной умственной отсталости [2, 12] и на пациентах с синдромом Тернера, обусловленным

отсутствием X-хромосомы или ее части, при котором интеллект как правило сохранен, но имеются проблемы социальной адаптации [32—34]. Исследования 34 пациентов с синдромом Тернера, имеющих структурные перестройки X-хромосомы, позволили картировать некоторые особенности познавательных способностей в областях, не подлежащих инактивации: псевдоаутосомном [34] и перичентромерном районе [32]. Исследования 80 пациентов, у которых вторая X-хромосома полностью отсутствует, свидетельствуют о наличии на X-хромосоме импринтированных генов. Пациенты, получившие единственную X-хромосому от отца, демонстрируют значительно лучшую приспособляемость, очень хорошие вербальные способности и высокий уровень исполнительной деятельности, которые обуславливают социальные взаимодействия [32]. Гены, определяющие наличие таких способностей, экспрессировались с отцовской хромосомы, в то время как аутизм во всех изученных случаях ассоциировался с X-хромосомой материнского происхождения [32, 33]. Также геномный импринтинг может влиять на гены, вовлеченные в развитие памяти [34].

Изучение монозиготных дихорионических близнецов женского пола, демонстрирующих различия в поведении, обучаемости и так далее, позволит связать проявления этих признаков с материальным носителем информации об этих признаках в норме. Для этого предлагается исследовать семьи близнецов, различающихся по экспрессии родительских X-хромосом, и провести попарные сравнения между отцами, их дочерьми с экспрессирующей отцовской X-хромосомой и дочерьми с экспрессирующей материнской хромосомой. Сравнение дочерей с матерями не может быть столь же информативным в силу изменений, которым подвергаются обе X-хромосомы в оогенезе, так как дети получают от матерей рекомбинатные хромосомы. Отцовская X-хромосома передается дочерям (сыновьям передается Y-хромосома) практически нерекombинированной, за исключением небольшого псевдоаутосомного района.

Такие исследования могут внести существенный вклад в знания об особенностях формирования личности и расширить представления как о генетических детерминантах, так и о

негенетических факторах, способствующих раскрытию заложенных в человеке способностей.

**SUMMARY.** Ring the last decades, numerous genes for general cognitive ability were identified on human X-chromosome. They were discovered primarily because of X-linked mutations causing nonspecific mental retardation in males. Evidence for imprinted loci on the X chromosome affecting neurodevelopment was found in studies on 45,X females. Investigation of transmission of X-linked traits in normal individuals might further contribute to problem of shaping human being's mind ability. We suggest monozygous female twins discordant for a parent-of-origin of the X chromosome inactivation to be a proper subject for such explorations.

**РЕЗЮМЕ.** В останні десятиліття на X-хромосомі локалізовані численні гени, що відповідають за пізнавальні здібності. Вони були ідентифіковані головним чином завдяки мутаціям, які викликають неспецифічну розумову відсталість у чоловіків. В дослідженнях пацієнтів жіночої статі з нестачею цілої X-хромосоми або її частини виявили імпринтовані локуси, які контролюють здібності, що впливають на соціальну адаптацію. Вивчення передачі ознак, що зчеплені з X-хромосомою, у нормальних індивідів сприятимуть подальшому прогресу в розумінні особливостей формування особистості. Монозиготні близнюки жіночої статі, дискордантні за активацією X-хромосоми, можуть слугувати модельним об'єктом для таких досліджень.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Graves J.A., Geçez J., Hameister H.* Evolution of the human X — a smart and sexy chromosome that controls speciation and development // *Cytogenet. Genome Res.* — 2002. — **99**. — P. 141—145.
2. *Chiurazzi P., Hamel B.C., Neri G.* XLMR genes: update 2000 // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2001. — **9**. — P. 71—81.
3. *Turner G.* Finding genes on the X chromosome by which Homo may have become sapiens // *Amer. J. Hum. Genet.* — 1996. — **58**. — P. 1109—1110.
4. *Lyon M.F.* Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.) // *Nature.* — 1961. — **190**. — P. 372—373.
5. *Nance W.E.* Genetic tests with a sex-linked marker: glucose-6-phosphate dehydrogenase // *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* — 1964. — **29**. — P. 415—424.
6. *Lyon M.F.* X-chromosome inactivation and human disease // *Acta Paediatr.* — 2002. — **439** (Suppl). — P. 107—112.
7. *Brown C.J., Robinson W.P.* The causes and consequences of random and non-random X chromosome inacti-

- vation in humans // *Clin. Genet.* — 2000. — **58**. — P. 353—363.
8. Willard H.F. The sex chromosomes and X-chromosome inactivation // *The metabolic and molecular bases of inherited disease* / Ed. C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle. — New York: McGraw-Hill, 1995. — P. 717—737.
  9. Van den Veyer I.B. Skewed X inactivation in X-linked disorders // *Semin. Reprod. Med.* — 2001. — **19**. — P. 183—191.
  10. Ishii T., Makita Y., Ogawa A., Amamiya S., Yamamoto M., Miyamoto A., Oki J. The role of different X-inactivation pattern on the variable clinical phenotype with Rett syndrome // *Brain Dev.* — 2001. — Suppl 1. — P. S161—164.
  11. Kristiansen M., Knudsen G.P., Soyland A., Westvik J., Orstavik K.H. Phenotypic variation in Melnick-Needles syndrome is not reflected in X inactivation patterns from blood or buccal smear // *Amer. J. Med. Genet.* — 2002. — **108**. — P. 120—127.
  12. Plenge R.M., Stevenson R.A., Lubs H.A., Schwartz C.E., Willard H. Skewed X-chromosome inactivation is a common feature of X-linked mental retardation disorders // *Amer. J. Hum. Genet.* — 2002. — **71**. — P. 168—173.
  13. Beever C.L., Stephenson M.D., Penaherrera M.S., Jiang R.H., Kalousek D.K., Hayden M., Field L., Brown C.J., Robinson W.P. Skewed X-chromosome inactivation is associated with trisomy in women ascertained on the basis of recurrent spontaneous abortion or chromosomally abnormal pregnancies // *Amer. J. Hum. Genet.* — 2003. — **72**. — P. 399—407.
  14. Naumova A.K., Plenge R.M., Bird L.M., Leppert M., Morgan K., Willard H.F., Sapienza C. Heritability of X chromosome-inactivation phenotype in a large family // *Amer. J. Hum. Genet.* — 1996. — **58**. — P. 1111—1119.
  15. Chitnis S., Derom C., Vlietinck R., Derom R., Monteiro J., Gregersen P.K. Chromosome-inactivation patterns confirm the late timing of monoamniotic-MZ twinning // *Amer. J. Hum. Genet.* — 1999. — **65**. — P. 570—571.
  16. Landy H.J., Keith L., Keith D. The vanishing twin // *Acta Genet. Med. Gemellol. (Roma)*. — 1982. — **31**. — P. 179—194.
  17. Landy H.J., Weiner S., Corson S.L., Batzer F.R., Bolognese R.J. The «vanishing twin»: ultrasonographic assessment of fetal disappearance in the first trimester // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1986. — **155**. — P. 14—19.
  18. Boklage C.E. Survival probability of human conceptions from fertilization to term // *Int. J. Fertil.* — 1990. — **35**. — P. 79—80, 81—94.
  19. Lupski J.R., Garcia C.A., Zoghbi H.Y., Hoffman E.P., Fenwick R.G. Discordance of muscular dystrophy in monozygotic female twins: evidence supporting asymmetric splitting of the inner cell mass in a manifesting carrier of Duchenne dystrophy // *Amer. J. Med. Genet.* — 1991. — **40**. — P. 354—364.
  20. Jorgensen A.L., Philip J., Raskind W.H., Matsushita M., Christensen B., Dreyer V., Motulsky A.G. Different patterns of X inactivation in MZ twins discordant for red-green color-vision deficiency // *Amer. J. Hum. Genet.* — 1992. — **51**. — P. 291—298.
  21. Kristiansen M., Knudsen G.P., Tanner S.M., McEntagart M., Jungbluth H., Muntoni F., Sewry C., Gallati S., Orstavik K.H., Wallgren-Pettersson C. X-inactivation patterns in carriers of X-linked myotubular myopathy // *Neuromuscul. Disord.* — 2003. — **13**. — P. 468—471.
  22. Redonnet-Vernhet I., Ploos van Amstel J.K., Jansen R.P., Wevers R.A., Salvayre R., Levade T. Uneven X inactivation in a female monozygotic twin pair with Fabry disease and discordant expression of a novel mutation in the alpha-galactosidase A gene // *J. Med. Genet.* — 1996. — **33**. — P. 682—688.
  23. Shotelersuk V., Tiffi C.J., Vacha S., Peters K.F., Biesecker L.G. Discordance of oral-facial-digital syndrome type 1 in monozygotic twin girl // *Amer. J. Med. Genet.* — 1999. — **86**. — P. 269—273.
  24. Valleix S., Vinciguerra C., Lavergne J.M., Leuer M., Delpech M., Negrier C. Skewed X-chromosome inactivation in monozygotic diamniotic twin sisters results in severe and mild hemophilia A // *Blood*. — 2002. — **100**. — P. 3034—3036.
  25. Kitchens C.S. Discordance in a pair of identical twin carriers of factor IX deficiency // *Amer. J. Hematol.* — 1987. — **24**. — P. 225—228.
  26. Tuckerman E., Webb T., Bunday S.E. Frequency and replication status of the fragile X, fra(X)(q27—28), in a pair of monozygotic twins of markedly differing intelligence // *J. Med. Genet.* — 1985. — **22**. — P. 85—91.
  27. Phelan M.C., Morton C.C., Swenson P.M., Winter P.M., Nance W.E. Evidence for lyonization of G6PD in a monozygotic twin pair // *Amer. J. Hum. Genet.* — 1980. — **32**(Suppl). — P. 123A.
  28. Winchester B., Young E., Geddes S., Genet S., Hurst J., Middleton-Price H., Williams N., Webb M., Habel A., Malcolm S. Female twin with Hunter disease due to nonrandom inactivation of the X-chromosome: a consequence of twinning // *Amer. J. Med. Genet.* — 1992. — **44**. — P. 834—838.
  29. Bamforth F., Machin G., Innes M. X-chromosome inactivation is mostly random in placental tissues of female monozygotic twins and triplets // *Amer. J. Med. Genet.* — 1996. — **61**. — P. 209—215.
  30. Monteiro J., Derom C., Vlietinck R., Kohn N., Lesser M., Gregersen P.K., et al. Commitment to X inactivation precedes the twinning event in monozygotic MZ twins // *Amer. J. Hum. Genet.* 1998. — **63**. — P. 339—346.

31. Loat C.S., Asbury K., Galsworthy M.J., Plomin R., Craig I.W. X inactivation as a source of behavioural differences in monozygotic female twins // *Twin Res.* — 2004. — 7. — P. 54–61.
32. Skuse D.H., James R.S., Bishop D.V., Coppin B., Dalton P., Aamodt-Leeper G., Bacarese-Hamilton M., Creswell C., McGurk R., Jacobs P.A. Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function // *Nature.* — 1997. — 387. — P. 705–708.
33. Donnelly S.L., Wolpert C.M., Menold M.M., Bass M.P., Gilbert J.R., Cuccaro M.L., DeLong G.R., Pericak-Vance M.A. Female with autistic disorder and monosomy X (Turner syndrome): parent-of-origin effect of the X chromosome // *Amer. J. Med. Genet.* — 2000. — 96. — P. 312–316.
34. Ross J.L., Roeltgen D., Kushner H., Wei F., Zinn A.R. The Turner syndrome-associated neurocognitive phenotype maps to distal Xp // *Amer. J. Hum. Genet.* — 2000. — 67. — P. 672–681.
35. Bishop D.V., Canning E., Elgar K., Morris E., Jacobs P.A., Skuse D.H. Distinctive patterns of memory function in subgroups of females with Turner syndrome: evidence for imprinted loci on the X-chromosome affecting neurodevelopment // *Neuropsychologia.* — 2000. — 38. — P. 712–721.

Поступила 06.06.05