

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица П1. Примеры стабильно импринтированных генов и генов, чей импринтинг меняется в нервной системе, между разными тканями и органами, с указанием основного механизма его регуляции, биологической значимости данного фактора

Ген	Ткани и органы	Активный аллель	Кластер	Молекулярная функция	Биологическая роль	Регуляция	Изменения при нарушениях экспрессии	Ссылки
Плацента								
<i>Kcnq1</i>		♀	<i>CDKN1C/KCNQ1</i>	формирует калиевые каналы, трансмембранный белок	регуляция функционирования и развития плаценты в середине беременности	lncRNA	нарушение формирования соединительной зоны плаценты, увеличение отложения гликогена	[1–3]
<i>Igf2r</i>		♀	<i>Igf2r/Airn</i>	клеточный рецептор для IGF2, M6P	формирование сосудистой системы плаценты. Участвует во внутриклеточном транспорте лизосомальных ферментов, активации Tgf-beta и деградации IGF2	lncRNA	избыточный рост тела, перинатальная летальность	[4]
<i>Klf14</i>		♀	<i>PEG1/MEST</i>	транскрипционный фактор, связывается с GC-богатыми мотивами	регуляция роста плаценты, метаболического гомеостаза	удаление <i>de novo</i> ДНК метилтрансферазы DNMT3a	чрезмерный рост плаценты без влияния на рост плода	[5, 6]

				промоторов генов, репрессор транскрипции		нарушает экспрессию <i>Klf14</i>		
Нервная система								
<i>Plagl1</i>	нейрональные	♀	<i>PLAGL1</i>	транскрипционный фактор	препятствуют митозу NSC, сдвигают дифференцировку с нейрональной на глиальную в кортикальной пластинке, миграция нейронов в кортикальной пластине	метилование промотора P1	эмбриональная летальность	[7, 8]
<i>Cdkn1c</i>	стволовые клетки	♂	<i>CDKN1C/KCNIQ1</i>	ингибирует циклин-зависимые киназы		lncRNA	увеличение экспрессии приводит к повышенной мотивации при поиске еды, агрессивности, нарушениям в формировании социальной иерархии	
<i>Igf2</i>	мозг эмбриона	♀	<i>Igf2/H19</i>	инсулиноподобный гормон	самообновление NSC, кортикальный нейрогенез	инсулятор	чрезмерная дифференцировка NSC, приводящая к гипосмии, когнитивные нарушения, повышенная тревожность	[9, 10]
	сосудистое сплетение и субвентрикулярная зона	♂ ♀			паракринный фактор, регуляция гомеостаза NSC	модификации гистонов, транскрипционные факторы	[11]	

	другие отделы зрелого мозга	♂				инсулятор		[12, 13]
<i>Dlk1</i>	гиппокамп	♂	<i>Dlk/Dio3</i>	трансмембранный белок	нейрогенез клеток гиппокампа	lncRNA	изменение поведения, увеличение тревожности организма, снижение возможности навигации, нарушение памяти	[14–16]
	нейрональные стволовые клетки субгранулярной зоны зубчатой извилины гиппокампа	♂ ♀			нейрогенез клеток гиппокампа, поддержание стволовости клеток субгранулярной зоны зубчатой извилины гиппокампа			
<i>Grb10</i>	мозг мышцы	♂ ♀	<i>Meg1/Grb10</i>	адаптерный белок, связывающийся с инсулиновым рецептором, рецептором IGF2, тирозин-киназами и другими	негативный регулятор роста	задействованы разные промоторы	изменение поведения, социального доминирования, рискованного поведения особи	[17–19]

	МОЗГ человека	♂		сигнальными молекулами		тканеспецифичны й промотор		
<i>Kcnk9</i>	мозг	♀	<i>Peg13/ Kcnk9/ Trappc 9</i>	формирует ионные каналы, трансмембранн ый белок	апоптоз гранулярных клеток, регуляция возбудимости нейронов	инсулятор	удаление гена приводит к уменьшению потенциала покоя мембраны, изменяющий структуру импульсов в гранулярных клетках мозжечка, нарушение памяти	[20]
Другие соматические ткани								
<i>Igf2</i>	почки мышцы сердце	♂	<i>Igf2/H 19</i>	инсулиноподоб ный фактор роста	постнатальная регуляция роста, миграции, дифференцировки и выживания клеток соматических тканей	инсулятор	синдромы Видемана—Беквита, Рассела—Сильвера, связанные с дефектами роста, развитие онкологических заболеваний	[13, 21, 22]

<i>Grb10</i>	Все органы кроме мозга у мыши	♀	<i>Meg1/Grb10</i>	адаптерный белок, связывающийся с инсулиновым рецептором, рецептором IGF2, тирозин-киназами и другими сигнальными молекулами	негативный регулятор роста	метилирование ICR, с которым взаимодействует инсулятор CTCF	синдром Рассела—Сильвера	[23]
	все органы, кроме мозга у человека	♀ ♂						
<i>Igf2r</i>	почки, сердце, мышцы, селезенка	♀	<i>Igf2r/Airn</i>	клеточный рецептор для IGF2, M6P. Участвует во внутриклеточном транспорте лизосомальных ферментов, активации Tgf-beta и деградации IGF2.	постнатальная регуляция роста, миграции, дифференцировки и выживания клеток соматических тканей, в том числе мозга	lncRNA	нарушение пролиферации клеток различных тканей с влиянием на функции соответствующих органов, возникновение онкологических заболеваний	[13, 24, 25]

Растения								
<i>MEA</i>	эндосперм	♀	-	белок группы Polycomb с SET доменом, регулятор транскрипции	подавляет развитие эндосперма	метилование	преждевременное образование эндосперма до оплодотворения и длительная пролиферация ядер эндосперма после оплодотворения	[26]
	стадия торпеды, проросток, лист, стебель	♂ и ♀						
<i>FWA</i>	эндосперм	♀	-	транскрипционный фактор		метилование		[26]
<i>PHE1</i>	эндосперм	♂	-	транскрипционный фактор	способствует росту семян	метилование	подавление <i>PHE1</i> ослабляет чрезмерную пролиферацию, вызванную мутацией <i>MEA</i>	[26]

Список литературы

1. Oh-McGinnis, R., Bogutz, A.B., and Lefebvre, L. (2011). Partial loss of *Ascl2* function affects all three layers of the mature placenta and causes intrauterine growth restriction. *Dev. Biol.* **351**, 277–286, doi: 10.1016/j.ydbio.2011.01.008.
2. Bogutz, A.B., Oh-McGinnis, R., Jacob, K.J., Ho-Lau, R., Gu, T., Gertsenstein, M., Nagy, A., and Lefebvre, L. (2018). Transcription factor *ASCL2* is required for development of the glycogen trophoblast cell lineage. *PLoS Genet.* **14**, 100-158, doi: 10.1371/journal.pgen.1007587.

3. Hanna, C.W. (2020). Placental imprinting: Emerging mechanisms and functions. *PLoS Genet.* **16**, e1008709, doi: 10.1371/journal.pgen.1008709.
4. Sandovici, I., Georgopoulou, A., Pérez-García, V., Hufnagel, A., López-Tello, J., Lam, B.Y.H., Schiefer, S.N., Gaudreau, C., Santos, F., Hoelle, K., et al. (2022). The imprinted Igf2-Igf2r axis is critical for matching placental microvasculature expansion to fetal growth. *Dev. Cell*, **57**, 63–79, 8-24, doi: 10.1016/j.devcel.2021.12.005.
5. Parker-Katiraei, L., Carson, A.R., Yamada, T., Arnaud, P., Feil, R., Abu-Amero, S.N., Moore, G.E., Kaneda, M., Perry, G.H., Stone, A.C., et al. (2007). Identification of the imprinted KLF14 transcription factor undergoing human-specific accelerated evolution. *PLoS Genet.* **3**, 65-77, doi: 10.1371/journal.pgen.0030065.
6. Koppes, E., Shaffer, B., Sadovsky, E., Himes, K., Barak, Y., Sadovsky, Y., and Chaillet, J.R. (2019). Klf14 is an imprinted transcription factor that regulates placental growth. *Placenta*, **88**, 61–67, doi: 10.1016/j.placenta.2019.09.013.
7. Litzky, J.F., Deyssenroth, M.A., Everson, T.M., Lester, B.M., Lambertini, L., Chen, J., and Marsit, C.J. (2018). Prenatal exposure to maternal depression and anxiety on imprinted gene expression in placenta and infant neurodevelopment and growth. *Pediatr. Res.* **83**, 1075–1083, doi: 10.1038/pr.2018.27.
8. Tanaka, S., Honda, Y., Takaku, S., Koike, T., Oe, S., Hirahara, Y., Yoshida, T., Takizawa, N., Takamori, Y., Kurokawa, K., et al. (2019). Involvement of PLAGL1/ZAC1 in hypocretin/orexin transcription. *Int. J. Mol. Med.* **43**, 2164–2176, doi: 10.3892/ijmm.2019.4143.
9. Giannoukakis, N., Deal, C., Paquette, J., Goodyer, C.G., and Polychronakos, C. (1993). Parental genomic imprinting of the human IGF2 gene. *Nat. Genet.* **4**, 98–101. 10.1038/ng0593-98.
10. Ziegler, A.N., Feng, Q., Chidambaram, S., Testai, J.M., Kumari, E., Rothbard, D.E., Constancia, M., Sandovici, I., Cominski, T., Pang, K., et al. (2019). Insulin-like Growth Factor II: An Essential Adult Stem Cell Niche Constituent in Brain and Intestine. *Stem Cell Reports* **12**, 816–830. 10.1016/j.stemcr.2019.02.011.
11. Ferrón, S.R., Radford, E.J., Domingo-Muelas, A., Kleine, I., Ramme, A., Gray, D., Sandovici, I., Constancia, M., Ward, A., Menhenniott, T.R., et al. (2015). Differential genomic imprinting regulates paracrine and autocrine roles of IGF2 in mouse adult neurogenesis. *Nat. Commun.* **6**, doi: 1–12. 10.1038/ncomms9265.
12. Lin, W.-Y., Camp, N.J., Ghousaini, M., Beesley, J., Michailidou, K., Hopper, J.L., Apicella, C., Southey, M.C., Stone, J., Schmidt, M.K., et al. (2015). Identification and characterization of novel associations in the CASP8/ALS2CR12 region on chromosome 2 with breast cancer risk. *Hum. Mol. Genet.* **24**, 285–298, doi: 10.1093/hmg/ddu431.

13. Perez, J.D., Rubinstein, N.D., Fernandez, D.E., Santoro, S.W., Needleman, L.A., Ho-Shing, O., Choi, J.J., Zirlinger, M., Chen, S.-K., Liu, J.S., et al. (2015). Quantitative and functional interrogation of parent-of-origin allelic expression biases in the brain. *Elife* **4**, 78-89, doi: 10.7554/eLife.07860.
14. Yin, D., Xie, D., De Vos, S., Liu, G., Miller, C.W., Black, K.L., and Koeffler, H.P. (2004). Imprinting status of DLK1 gene in brain tumors and lymphomas. *Int. J. Oncol.* **24**, 1011–1015, doi: 10.3892/ijo.24.4.1011.
15. Croteau, S., Roquis, D., Charron, M.-C., Frappier, D., Yavin, D., Loredó-Osti, J.C., Hudson, T.J., and Naumova, A.K. (2005). Increased plasticity of genomic imprinting of Dlk1 in brain is due to genetic and epigenetic factors. *Mamm. Genome*, **16**, 127–135, doi: 10.1007/s00335-004-2434-9.
16. Montalbán-Loro, R., Lassi, G., Lozano-Ureña, A., Perez-Villalba, A., Jiménez-Villalba, E., Charalambous, M., Vallortigara, G., Horner, A.E., Saksida, L.M., Bussey, T.J., et al. (2021). Dlk1 dosage regulates hippocampal neurogenesis and cognition. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **118**, doi: 10.1073/pnas.2015505118.
17. Hikichi, T., Kohda, T., Kaneko-Ishino, T., and Ishino, F. (2003). Imprinting regulation of the murine Meg1/Grb10 and human GRB10 genes; roles of brain-specific promoters and mouse-specific CTCF-binding sites. *Nucleic Acids Res.* **31**, 1398–1406, doi: 10.1093/nar/gkg232.
18. Dent, C.L., and Isles, A.R. (2014). Brain-expressed imprinted genes and adult behaviour: the example of Nesp and Grb10. *Mamm. Genome* **25**, doi: 87–93. 10.1007/s00335-013-9472-0.
19. Dent, C.L., Rienecker, K.D.A., Ward, A., Wilkins, J.F., Humby, T., and Isles, A.R. (2020). Mice lacking paternal expression of imprinted Grb10 are risk-takers. *Genes Brain Behav.* **19**, e12-67, doi: 0.1111/gbb.12679.
20. Bando, Y., Hirano, T., and Tagawa, Y. (2014). Dysfunction of KCNK potassium channels impairs neuronal migration in the developing mouse cerebral cortex. *Cereb. Cortex* **24**, 1017–1029, doi: 10.1093/cercor/bhs387.
21. Weksberg, R., Shen, D.R., Fei, Y.L., Song, Q.L., and Squire, J. (1993). Disruption of insulin-like growth factor 2 imprinting in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Nat. Genet.* **5**, 143–150, doi: 10.1038/ng1093-143.
22. Pidsley, R., Dempster, E., Troakes, C., Al-Sarraj, S., and Mill, J. (2012). Epigenetic and genetic variation at the IGF2/H19 imprinting control region on 11p15.5 is associated with cerebellum weight. *Epigenetics* **7**, 155–163, doi: 10.4161/epi.7.2.18910.
23. Charalambous, M., Smith, F.M., Bennett, W.R., Crew, T.E., Mackenzie, F., and Ward, A. (2003). Disruption of the imprinted Grb10 gene leads to disproportionate overgrowth by an Igf2-independent mechanism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **100**, 8292–8297, doi: 10.1073/pnas.1532175100.

24. Lautem, A., Simon, F., Hoppe-Lotichius, M., Mittler, J., Vollmar, J., Schad, A., Düber, C., Galle, P.R., Otto, G., Zimmermann, T., et al. (2019). Expression and prognostic significance of insulin-like growth factor-2 receptor in human hepatocellular carcinoma and the influence of transarterial chemoembolization. *Oncol. Rep.* **41**, 2299–2310, doi: 10.3892/or.2019.6995.
25. Torrente, Y., Bella, P., Tripodi, L., Villa, C., and Farini, A. (2020). Role of Insulin-Like Growth Factor Receptor 2 across Muscle Homeostasis: Implications for Treating Muscular Dystrophy. *Cells*, **9**, 123-133, doi: 10.3390/cells9020441.
26. Scott, R.J., and Spielman, M. (2006). Genomic imprinting in plants and mammals: how life history constrains convergence. *Cytogenet. Genome Res.*, **113**, 53–67, doi: 10.1159/000090815.