

УДК 575.1:575.2:616

## МЕДИЦИНСКАЯ ПАТОГЕНЕТИКА

© 2014 г. В.П. Пузырев

ФГБУ НИИ медицинской генетики СО РАМН, Томск, Россия,  
e-mail: valery.puzyrev@medgenetics.ru

Поступила в редакцию 30 апреля 2013 г. Принята к публикации 1 февраля 2014 г.

### ВВЕДЕНИЕ

Термин *патогенетика* (*pathogenetics*) – широко употребляемый в медико-биологических науках, однако главным образом за рубежом. Он означает изучение наследственных механизмов развития патологических признаков, исследование путей превращения «аномального» генома в фенотип болезни. Если предметом исследования является генетика болезней животных, то такая область исследований называется *ветеринарная патогенетика*, человека – *медицинская патогенетика*. Для другого биологического объекта – растений, продолжая данную логическую линию, возможно, подошел бы термин *фитопатогенетика*. Ближе всего к этой области исследований стоят труды создателя одного из разделов («генетического иммунитета») – фитопатологии – Н.И. Вавилова.

Итак, патогенетика – раздел общей патологии, изучающий роль наследственных факторов и генетических механизмов развития болезней человека (медицинская патогенетика), животных (ветеринарная патогенетика) и растений (фитопатогенетика).

Медицинская патогенетика – это краткое обозначение «генетического» патогенеза болезней человека, генетических основ детерминант как собственно наследственной патологии, так и заболеваний, в основе которых лежит наследственное предрасположение, определяющее весь путь от генома до проявления болезни на всех уровнях организации, взаимодействующего с окружающей средой и развивающегося в конкретном семейно-популяционном контексте организма. Единство этих задач и основные на-

правления их решения представлены на рис. 1, на котором отмечено, что конечной целью изучения медицинской патогенетики являются предложения по диагностике, лечению и профилактике болезней человека.

С окончанием проекта «Геном человека» медицинская генетика приобрела, по выражению В. Маккьюсика, свой объект исследования – геном, подобно тому, как у кардиологов им является сердечно-сосудистая, а у неврологов – нервная система (McKusick, 2006). Взгляд на геном человека как объект познания медицинской генетики родился из анатомической метафоры. В. Маккьюсик вспоминал, что в 1959 г. известный генетик К. Штерн обмолвился в разговоре с ним, что расположение генов на наших хромосомах является важнейшей особенностью нашей анатомии, исторически связанной с именем А. Везалия (McKusick, 1997). С тех пор анатомическая метафора, наряду с картографической,

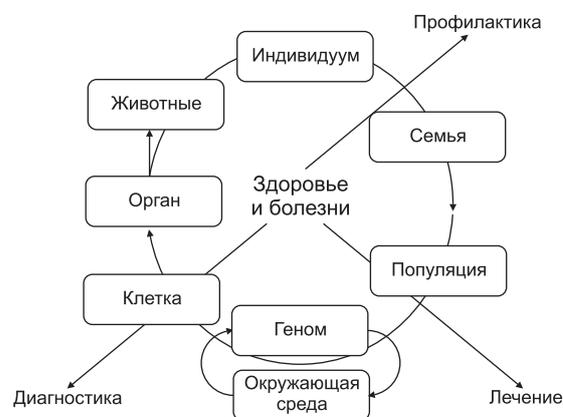
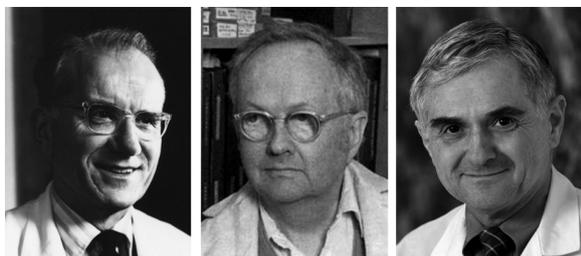


Рис. 1. Континуум медико-биологических исследований.

часто используются в освещении вопросов картирования генов у человека и составляют «неовезалианскую основу медицины XXI в.».

В 1986 г. появился предложенный Т. Родериком



В. Маккьюсик

Т. Родерик

А. Бодэ

ком термин «геномика», давший в эту же пору название журналу «Genomics». Через 10 лет в лекции на ежегодной конференции Американского общества генетики человека А. Бодэ объявил о рождении *геномной медицины*, которую он определил как «рутинное генотипирование, чаще в форме ДНК-тестов, ради улучшения качества медицинской помощи» (Beaudet, 1999).

### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ ЧЕЛОВЕКА

Обсуждение вопросов классификации болезней человека как способа упорядочения накопленного клинического и исследовательского материала по этиологии, патогенезу, патоморфологическому субстрату или клиническому полиморфизму болезней сопровождается до сих пор острыми дискуссиями. Понятно, что систематизировать, распределить известные патологические фенотипы по классам – значит уяснить общие свойства, фиксирующие закономерные связи в пределах таких классов, называемых *нозологическими формами* (единицами).

Сегодня известно не менее 50 тыс. нозологических форм, классификация которых представляет большую проблему. Классификация, как известно, – это традиционно описательный метод упорядочения исследуемого материала. Этому определению соответствуют многочисленные международные классификации болезней как результат более десятка пересмотров специальным комитетом Всемирной организации здравоохранения «перечня классов и групп

с номерами входящих в них трехзначных рубрик», широко известных вариантов «Номенклатуры и классификации болезней человека».

Значимость подобного подхода к классификации болезней несомненна, но необходимо иметь в виду, что он предназначен для задач медицинской статистики населения, а также для деятельности учреждений здравоохранения. При этом практически не обозначено место для генетических болезней. Врожденные и наследственные болезни в соответствии с принятым подходом должны быть «втиснуты» либо в раздел «Врожденные аномалии (пороки развития)», либо в рубрикаторы разделов, поименованных по названию органов и систем человека. Это обстоятельство, кстати, затрудняет и оценку истинного «груза» наследственных болезней в популяциях человека, число генетических нозологических форм которых составляет сейчас не менее 4,5 тысяч.

В. Маккьюсик в основу классификации наследственных болезней положил два варианта мутаций – в половых и соматических клетках, тем самым утверждая целесообразность выделения трех форм наследственной патологии: собственно наследственные болезни, которые потенциально могут передаваться по наследству; генетические болезни соматических

#### Генетическая классификация болезней человека (McKusick, 1988)

##### **Болезни вследствие мутаций в половых клетках (собственно наследственные болезни):**

- хромосомные (например синдром Дауна);
- мутации в отдельном гене (см. OMIM);
- мультилокусные (полигенные, многофакторные).

##### **Болезни вследствие мутаций в соматических клетках (опухолы, некоторые аутоиммунные болезни, старение, некоторые врожденные пороки развития):**

- хромосомные;
- генные;
- многофакторные.

##### **Болезни, обусловленные комбинацией мутаций в половых и соматических клетках (например семейная ретинобластома).**

клеток, включающие большинство злокачественных опухолей, возможно, значительную часть аутоиммунных нарушений, старение, и врожденные аномалии развития; болезни, обусловленные комбинацией мутаций одновременно в соматических и половых клетках (McKusick, 1988).

Есть варианты классификаций болезней, включающих так называемые «новые» болезни. В их основе лежат такие феномены, как митохондриальная наследственность, эпигенетика, геномный импринтинг, однородительская дисомия, экспансия тринуклеотидных повторов. Условное название этой области генетики человека и клинической генетики – нетрадиционная наследственность.

Отметим, что даже гены большинства менделирующих заболеваний находятся под контролем не только генетического фона пораженного индивида, но и средовых факторов, что позволяет утверждать, что все генетические нарушения (болезни) в некотором смысле многофакторны. Поэтому разделение наследственных болезней на хромосомные, генные и многофакторные справедливо считается свехупрощением, хотя надо признать, что такое деление всех болезней на три группы является удобным в дидактическом отношении, особенно на первых этапах процесса «генетизации» клинических знаний.

Последуем за этими положениями о роли наследственности в патологии человека, излагаая

механизмы ее развития (медицинская патогенетика) в отношении менделевских (моногенных), хромосомных и многофакторных заболеваний. Сделать это в небольшой публикации нелегко, и в оправдание приведу цитату из послесловия к книге Р. Докинза «Расширенный фенотип: длинная рука гена», написанного Д. Деннетом: «...геном человека образован механизмами, от изощренности и неординарности которых захватывает дух: не просто молекулярные копировальщики и корректоры, но преступники и борющиеся с ними стражи порядка, а также компаньоны, свободные художники, рэкетеры, наркоманы и прочие блуждающие наноагенты, из автоматических поступков и конфликтов которых складывается чудо наблюдаемой нами природы» (Докинз, 2010).

### **МОНОГЕННЫЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ. ПРИНЦИПЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ГЕНЕТИКИ ДАВИДЕНКОВА–МАККЬЮСИКА**

В табл. 1 представлены данные о числе менделевских фенотипов у человека, известных к началу 2013 г. Более 20 тыс. менделевских фенотипов наследуются аутосомно, более редко фенотипы наследуются X- или Y-сцепленно. Кроме того, выделяется категория митохондриальных фенотипов. Эти болезни составляют

**Таблица 1**

Количество моногенных единиц в OMIM\* на 7 января 2013 г.

Моногенные единицы	Ауто-сомные	X-сцеп-ленные	Y-сцеп-ленные	Митохонд-риальные	Всего
Гены с известной нуклеотидной последовательностью	13370	651	48	35	14104
Гены с известной нуклеотидной последовательностью и фенотипом	124	4	0	2	130
Фенотипы с известной молекулярной основой	3371	271	4	28	3674
Менделевские фенотипы или локусы с неизвестной молекулярной основой	1627	133	5	0	1765
Другие, главным образом фенотипы с предполагаемой менделевской основой	1765	125	2	0	1892
<b>Всего</b>	<b>20257</b>	<b>1184</b>	<b>59</b>	<b>65</b>	<b>21565</b>

\* OMIM – номер в электронной версии каталога В. Маккьюсика «Mendelian Inheritance in Man» (MIM): [www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/)

крайне разнородные по клиническим проявлениям группы болезней и объединены тем, что их этиологическими факторами являются генные мутации. У человека описаны все типы генных мутаций, обуславливающие наследственные болезни: миссенс, нонсенс, сдвиг рамки считывания, делеции, вставки, нарушения сплайсинга, увеличение числа (экспансия) нуклеотидных повторов. Мутации затрагивают структурные, транспортные и эмбриональные белки, ферменты. Принципиальные звенья патогенеза генных болезней можно представить следующим образом: мутантный аллель → патологический первичный продукт (качественно или количественно) → цепь последующих биохимических процессов → клетки → органы → организм. Чрезвычайная разнородность в клинических проявлениях и механизмах формирования болезненного фенотипа вынудила использовать в этом разнообразии предельно общие ориентиры, важные во врачебной практике. Ими стали так называемые принципы клинической генетики.

В 1934 г. Н.В. Тимофеев-Ресовский в одной из своих публикаций сделал, как он сам заметил: «... первый шаг к генетической физиологии развития, а именно к так называемой феноменологии проявления генов, понимая под этим расчленение и классификацию всеобщих явлений в чудовищно многогранной и изменчивой области проявления самых различных наследственных признаков» (Тимофеев-Ресовский, 1996). Он обратил внимание на «общие феномены проявления генов», часть из которых была известна, например феномен доминантности–рецессивности, и проиллюстрировал их на конкретных экспериментальных материалах. Но в отношении других он представил свой взгляд, обратив внимание на их концептуальность и практическое значение: они могут быть полезны, отмечал он, «прежде всего в области наследственной патологии человека». Среди них: гетерогенные гены, полифенные (плейотропные) гены, а также константно и вариабельно проявляющиеся гены. Однако еще ранее С.Н. Давиденков, практикуя в клинике нервных болезней в 1930-е годы, широко ими пользовался, развивая свою концепцию условного тропизма и обосновывая необходимость каталогизации генов наследственных

#### Принципы клинической генетики Давиденкова–Маккьюсика

**Генетическая гетерогенность** – феномен, при котором сходные фенотипы являются результатом проявления разных генов, кодирующих сходные по своей функции белки. Если такое сходство определяется разными генами – это **межлокусная генетическая гетерогенность**.

Неодинаковость в фенотипическом проявлении разных мутантных аллелей в том же гене (локусе) – **внутрилокусная гетерогенность**.

**Плейотропия** – множественное действие гена, способность одного гена «воздействовать» на многие признаки организма.

**Клинический полиморфизм (вариабельность)** – вариабельность в проявлении идентичных по происхождению генов.

болезней. Спустя почти 40 лет В. Маккьюсик такие феномены проявления генов у человека, не меняя сути в их интерпретации, назвал *принципами клинической генетики*: клинический полиморфизм (вариабельность), генетическая гетерогенность и плейотропизм.

Не умаляя вклада Н.В. Тимофеева-Ресовского в обобщениях по феноменологии проявления генов, следует отметить, что анализ обширного клинического материала в трех направлениях – полиморфизм, гетерогенность и плейотропия – принадлежит медикам, клиницистам; среди отечественных ученых – С.Н. Давиденкову, зарубежных – В.А. Маккьюсика. Справедливо эти принципы назвать их именами: «принципы клинической генетики Давиденкова–Маккьюсика».

Проиллюстрируем эти принципы феноменологии проявления генов на одной из «якутских болезней», которые в данной популяции встречаются с частотой во много раз большей, чем в мировом народонаселении (табл. 2).

«Якутский синдром низкорослости» (ЯСН), или синдром 3-М, описан в 2007 г. Н.Р. Максимовой с соавт. Синдром был включен в каталог генов **OMIM как альтернативный известному «синдрому 3-М» (OMIM 273750). Основание для объединения этих синдромов под одним номером каталога – лежащий в их основе один и тот же ген *CUL7* (Куллин 7), но с различными мутациями (Maksimova *et al.*, 2007).**

Таблица 2

Сравнительные данные по пяти наследственным болезням у якутов и в мире  
(Пузырев, Максимова, 2008)

Название болезни (ОМIM)	Тип наследования*	Ген	Мутация у якутов	Распространенность болезни на 100 тыс. чел.	
				у якутов	в мире
Спиноцеребеллярная атаксия 1 типа (164400)	АД	<i>ATXN1</i>	Экспансия CAG-повторов	36,8	1,0–2,0
Миотоническая дистрофия (160900)	АД	<i>DMPK</i>	Экспансия CTG-повторов	21,3	4,0–5,0
Окулофарингеальная мышечная дистрофия (164300)	АД	<i>PABPN1</i>	Экспансия GCG-повторов	8,8	1,0
Наследственная энзимопеническая метгемоглобинемия (250800)	АР	<i>DIA1</i>	Pro269Leu	14,9	1,0
3-М синдром (273750)	АР	<i>CUL7</i>	4582insT	10,0	Неизвестно

\* АД и АР – аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный типы наследования.

В 37 якутских семьях у больных с пропорционально низким ростом, пре- и постнатальной задержкой роста, лицевыми дизморфиями, нормальным уровнем соматотропного гормона и интеллектом был проведен скрининг полного гаплоидного генома, показавший генетическое сцепление с локусом *D6S282*. Кандидатный регион гена, ответственный за развитие 3-М синдрома, был определен между маркерами *D6S1552* и *D6S271* в участке, содержащем ген Куллин 7 (*Cillin7*, *CUL7*). Поскольку клинические данные якутских больных были схожи с клиникой редкого синдрома 3-М, то авторы решили, что *CUL7* является хорошим кандидатным геном для якутского варианта нанизма и провели прямое секвенирование всех 25 кодирующих экзонов гена *CUL7*. У всех 43 больных была идентифицирована новая мутация 4582insT в гене *CUL7* в гомозиготном состоянии, позволившая выставить точный диагноз больным, а у их 34 родственников определить гетерозиготное носительство: 5 из них были здоровы.

3-М синдром (ОМIM 273750) относится к группе аутосомно-рецессивных наследственных синдромов с патологической низкорослостью. Заболевание названо по первым буквам фамилий трех авторов (Миллер, Маккьюсик, Мальвак), впервые описавших этот синдром в 1975 г. Частота 3-М синдрома в мире не известна, так как за 30 лет описано всего 100 единичных клинических случаев заболевания в разных этнических груп-

пах. Ген *CUL7* (*KIAA0076*, Куллин 7), вызывающий это редкое заболевание, был картирован и идентифицирован в 2005 г. на хромосоме бр21.1. Он состоит из 26 экзонов и кодирует белок *CUL7*, который относится к семейству куллинов, состоящему из структурно связанных белков, вовлеченных в процессы клеточной регуляции, трансдукции сигнала, кислородной регуляции и репарации ДНК (см. Доп. материалы 1)\*.

Таким образом, у якутских больных синдром 3-М вызывается единственной мутацией в гене *CUL7* – 4582insT. Однако сходный фенотип (карликовость) может вызываться еще не менее 40 мутациями одного локуса – гена *CUL7*. Это и есть феномен генетической гетерогенности наследственной болезни, одной из форм ее – аллельной генетической гетерогенности (внутрилокусная гетерогенность, множественный аллелизм). В то же время 3-М синдром является хорошим примером межлокусной гетерогенности, ибо сходная клиническая картина отмечена при мутациях еще двух генов: *OBSL1* (ОМIM 612921) и *CCDC8* (ОМIM 614205), ответственных за синтез соответственно двух белков: обскурин-подобного белка 1 и биспирального домен-содержащего белка 8, входящих в общий метаболический путь – росторегулирующий (табл. 3, см. Доп. материалы 2).

\* Дополнительные материалы см. в Приложении 1 по адресу: [http://www.bionet.nsc.ru/vogis/pict\\_pdf/2014/18\\_1/appx\\_1.pdf](http://www.bionet.nsc.ru/vogis/pict_pdf/2014/18_1/appx_1.pdf).

Таблица 3

## Клинические проявления и мутации генов 3-М синдрома

Наименование синдрома (OMIM)	3-М синдром (OMIM 273750)	3-М синдром (OMIM 612921)		3-М синдром (OMIM 614205)
Ген (мутация)	4582ins T (Q1553X) <i>CUL7</i>	40 мутаций <i>CUL7</i>	26 мутаций <i>OBSL1</i>	5 мутаций <i>CCDC8</i>
Белок	Куллин 7	Куллин 7	Обскурин-подобный белок	Биспиральный домен-содержащий белок
Дистресс-синдром при рождении	++	–	–	–
Низкий рост у взрослых	++	++	++	++
Рост 115–130 см	++	++	++	++
Лицевые дисформии	++	++	++	++
Короткая шея	++	++	++	++
Короткая и широкая грудина	++	++	++	++
Брахидактилия	++	++	++	++
Микромелия костей и стоп	++	++	++	++
Выступающие пятки	++	++	++	++
Тонкие трубчатые кости	+	++	++	++
Высокие позвонки	+	++	++	++

Примечание. ++ признак имеется, + признак слабо выражен, – признак отсутствует.

С другой стороны, 3-М синдром ярко иллюстрирует феномен плейотропных (множественных) эффектов генов. Каждый из них лежит в основе формирования множества клинических признаков: низкий рост у взрослых, лицевые дисморфии, короткая шея и грудина, брахидактилия, выступающие пятки, **R-логические** особенности трубчатых костей и позвонков. И в то же время идентичная по происхождению мутация 4582insT гена *CUL7* у якутов не всегда проявляется на уровне фенотипа по всем перечисленным признакам болезни. Феномен клинического полиморфизма, вариабельности в проявлении гена в данном синдроме вполне очевиден.

### ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА

Хромосомные болезни и синдромы достаточно хорошо изучены клинически, для многих из них идентифицированы аномалии хромосом. Однако конкретные механизмы развития заболеваний остаются предметом активного

исследования, и геномный уровень анализа их патогенеза открывает новые факты. Некоторые из механизмов возникновения и развития хромосомных болезней представлены на рис. 2.

Рассмотрим два механизма, определяющих формирование клинической картины хромосомных болезней: изменение числа копий хромосомного материала на примере болезни Дауна и родительское происхождение хромосомных аномалий, связанное с эффектом геномного импринтинга.

**Синдром Дауна (трисомии хромосомы 21).** Наиболее распространенное хромосомное заболевание. Популяционная частота составляет 1 : 600–700 новорожденных. Цитогенетические варианты синдрома Дауна разнообразны. Основную долю (95 %) составляют случаи полной трисомии хромосомы 21, возникающие вследствие нерасхождения хромосом в мейозе. Около 2 % детей с синдромом Дауна имеют мозаичные формы трисомии 21 (47+21/46). Примерно 3–4 % больных имеют транслокационную форму трисомии по типу робертсоновских транслокаций между акроцентрическими хромосомами



Рис. 2. Некоторые механизмы формирования клинических проявлений хромосомных болезней.

(D/21 и G/21). Около 1/4 транслокационных форм наследуются от родителей-носителей, тогда как 3/4 их возникают *de novo*.

У больных с синдромом Дауна, в зависимости от изменения активности при трисомии, были идентифицированы три группы генов, расположенных на хромосоме 21. В первую группу вошли гены, уровень экспрессии которых значительно превышает таковой в дисомных клетках. Предполагают, что именно они обуславливают формирование основных клинических признаков синдрома Дауна у большинства пациентов. Вторую группу составили гены, уровень экспрессии которых частично перекрывается с уровнем их активности при нормальном кариотипе. Как полагают, они определяют формирование переменных признаков синдрома, отмечаемых не у всех пациентов. Наконец, в третью группу вошли гены, уровень экспрессии которых в трисомных и дисомных клетках практически не различался. Вероятно, они в малой степени вовлечены в формирование клинических признаков заболевания. Следует отметить, что к первым двум группам были от-

несены только 65 % генов, экспрессирующихся фибробластами (табл. 4).

В Дополнительных материалах 3 представлена фенотипическая карта хромосомы 21 с указанием сцепления некоторых клинических признаков синдрома Дауна с определенными хромосомными регионами. Данная карта построена на основе анализа фенотипического проявления сегментных трисомий по тем или иным регионам хромосомы 21.

**Геномный импринтинг** (Доп. материалы 4) представляет собой эпигенетический феномен (т. е. отсутствие изменений кодирующих последовательностей ДНК), проявляющий моноаллельную экспрессию генов, в зависимости от их родительского происхождения (Лебедев, Саженова, 2008). Молекулярную основу такой экспрессии составляют метилирование CpG-динуклеотидов в составе ДНК, ковалентные модификации гистонов (ацетилирование, метилирование, фосфорилирование, убиквитинилирование), активность малых регуляторных и интерферирующих РНК. Для метилированного аллеля импринтированного

Таблица 4

Некоторые дозозависимые гены, определяющие формирование основных клинических признаков синдрома Дауна

Ген	Локализация	Функция	Клинический признак
<i>RCAN1</i> ( <i>DSCR1</i> )	21q22.12	Ген критического региона синдрома Дауна. Продукт гена – регулятор кальциневрина. Гиперэкспрессируется в головном мозге плодов с трисомией 21 и взаимодействует с кальциневрином А. Сверхэкспрессия <i>RCAN1</i> ингибирует кальциневринзависимую транскрипцию генов вследствие нарушения транспорта в ядро транскрипционного фактора NFAT, регулирующего развитие позвоночных. Ген <i>RCAN1</i> также экспрессируется в сердечной и скелетной мускулатуре	Умственная отсталость, пороки сердца
<i>SUMO3</i>	21q22.3	Малый убиквитинподобный модификатор 3-го типа. Обеспечивает посттрансляционные модификации белков, включая p53. В отличие от убиквитиновых белков, контролирующих деградацию протеинов, SUMO-белки принимают участие в ядерном транспорте, транскрипционной регуляции, апоптозе и поддержании стабильности протеинов	Нарушение процессов репарации ДНК и апоптоза. Старение
<i>PRMT2</i>	21q22.3	Аргининовая N-метилтрансфераза 2, осуществляющая посттрансляционное метилирование аргининовых остатков. Ядерный фактор, ингибирующий NF-κB-сигнальный путь и стимулирующий апоптоз	Нарушение процессов репарации ДНК и апоптоза. Старение
<i>IFNAR1</i>	21q22.1	Продукты генов вовлечены в IL-10RB-сигнальный путь	Ослабление клеточного и гуморального иммунитета
<i>IFNAR2</i>	21q22.1		
<i>IFNGR2</i>	21q22.1-q22.2		
<i>ETS2</i>	21q22.3	Онкоген <i>ETS2</i> , вовлеченный в закладку эмбриональной переднезадней оси и формирование скелета. Участвует в регуляции плюрипотентности стволовых клеток, клеточного старения и гибели, контролирует активность теломеразы и длину теломер. Вовлечен в канцерогенез. Активирует промотор гена β-амилоидного протеина через связывание с <i>Ets</i> -сайтами в промоторной области гена <i>APP</i>	Склонность к злокачественным новообразованиям, умственная отсталость

гена характерно отсутствие экспрессии, тогда как неметилированные аллели являются функционально активными. Феномен геномного импринтинга и его нарушения (эпимутации импринтированных генов) играют важную роль в отклонениях эмбриогенеза человека и развитии наследственных болезней. Среди последних – синдром Прадера–Вилли (СПВ) и синдром Ангельмана (СА).

Наиболее распространенный хромосомный дефект при СПВ и СА – протяженная делеция критического района 15 (q11-q13). Она встречается у 70–75 % пациентов и довольно часто (около 1 на 10 тыс. новорожденных) – в популяции, являясь одной из самых частых хромосомных пе-

рестроек у человека. Если делеция критического района находится на отцовской хромосоме 15, развивается СПВ. СА возникает в случае делеции той же области, но на ее материнском гомологе. Делеция возникает в гаметогенезе родителей и связана с мейотической нестабильностью этого хромосомного района.

Другая причина развития СПВ и СА – наследование обоих гомологов хромосомы 15 от одного из родителей (случаи однородительских дисомий – ОРД). Отцовская ОРД является причиной заболевания у 3–5 % пациентов с СА, а материнская ОРД – в 25 % случаев СПВ.

Помимо микроделеций и ОРД хромосомы 15 в основе этиологии СПВ и СА присутствуют

тонкие молекулярные дефекты, обусловленные особенностями функционирования не менее 15 импринтированных последовательностей кластера на хромосоме 15. Так, в этой области хромосомы 15 обнаружены противоположно импринтированные кандидатные локусы СПВ и СЭ – SNRPN и UBE3A **соответственно**.

Важно отметить, что разные молекулярно-цитогенетические формы каждого из рассмотренных заболеваний у пробанда предполагают разный семейный прогноз. Поэтому возникает необходимость их четкого дифференцирования с использованием всего современного арсенала молекулярно-генетических методов.

### МНОГОФАКТОРНЫЕ БОЛЕЗНИ

При обсуждении проекта «Геном человека» в 1980-е годы едва ли не самым важным аргументом в пользу его принятия звучало положение о том, что полученные знания по анатомии генома человека позволят решить многие важные вопросы патологии человека и прежде всего тех болезней, которые принято называть социально значимыми и широко распространенными многофакторными заболеваниями (МФЗ): опухолевые, сердечно-сосудистые, сахарный диабет, бронхиальная астма, нейропсихические и др. Предполагалось, что на основе понимания молекулярно-генетической природы этих болезней удастся предложить клинической практике такие тесты (в том числе генетические), которые существенно улучшат качество медицинской помощи населению в отношении своевременного диагноза, прогноза и лечения. Но это удалось только в отношении менделевской (моногенной) патологии. Наследственная природа широко распространенных заболеваний по-прежнему в значительной степени остается областью *terra incognita*.

Широко распространенные хронические болезни человека (англ. «common diseases», син. «complex diseases», CD) называют многофакторными заболеваниями (МФЗ). С генетической точки зрения все МФЗ разделяют на две группы. МФЗ могут возникать внутриутробно (большинство врожденных пороков развития, ВПР) или в любом периоде постнатального развития (болезни с наследственной предрасположенностью).

Врожденные пороки развития, такие как расщелина губы и неба, анэнцефалия, гидроцефалия, косолапость, вывих бедра и другие формируются внутриутробно к моменту рождения и, как правило, диагностируются в самые ранние периоды постнатального онтогенеза. Их развитие является результатом взаимодействия многочисленных генетических факторов с неблагоприятными материнскими факторами и факторами среды (тератогены) в период развития плода. Они встречаются в популяциях человека нечасто, но суммарно: 3–5 %.

Другая группа – болезни с наследственным предрасположением, самая обширная группа МФЗ, развиваются во взаимодействии с факторами внешней среды в постнатальном онтогенезе. Эта группа включает социально значимые распространенные болезни: сердечно-сосудистые (инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, инсульт), бронхолегочные (бронхиальная астма, хронические обструктивные заболевания легких), психические (шизофрения, биполярный психоз), злокачественные новообразования, инфекционные болезни и др.

Общая концептуальная модель причин (факторов) возникновения и развития МФЗ включает генетические, эпигенетические, средовые и стохастические (рис. 3).

Генетический контроль развития болезни может быть обусловлен аддитивным действием многих генов с небольшим эффектом для каждого либо наличием одного главного и остальных, оказывающих модифицирующее влияние на клинические проявления болезни. На формирование патологического фенотипа, обусловленного изменчивостью первичной структуры молекулы ДНК (мутации, полиморфизмы), также оказывает влияние эпигенетический контроль

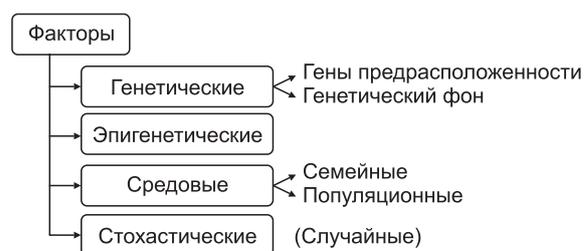


Рис. 3. Концептуальная модель причин (факторов) многофакторных заболеваний.

активности (экспрессии) генов. В этом случае наследуемые и обратимые изменения в геноме не сопровождаются изменениями самой структуры молекулы ДНК, а генная активность определяется вариациями статуса метилирования ДНК и/или вариациями структурной организации хроматина. Такие эпигенетические изменения способны передаваться не только в рамках клеточной наследственности в индивидуальном развитии, но и через половое размножение. Частота таких эпигенетических вариаций (эпимутаций) может на 1–2 порядка превышать частоту генных мутаций (Horsthemke, 2006). Роль внешнесредовых (стохастических, случайных) факторов очевидна, но до сих пор остается слабо изученной проблема их взаимодействия с наследственными факторами (генно-средовые взаимодействия). Наши геномы, вероятно, плохо адаптированы, о чем свидетельствует «омоложение» многих МФЗ в условиях недавних глобальных изменений окружающей среды.

Формально-генетический этап изучения генетики МФЗ, включавший результаты *генеалогической генетики* (отягощающая наследственность человека в исследованиях семьи, близнецов, приемных детей), и *генетической эпидемиологии* (исследование этносов, народов, народностей, изолятов и панмиксных популяций), приведший к оценкам наследуемости многочисленных и разнообразных болезненных фенотипов ( $h^2$ ,  $\lambda$ ), с началом геномных исследований сменился возможностью описания наследственной компоненты предрасположенности к МФЗ в терминах конкретных генов и их структурных вариантов (*медицинская геномика*). Сегодня описано более 1 200 генетических полиморфизмов, связанных с более чем 165 различными патологическими признаками и болезнями. Но, к сожалению, часть наследуемости, объясняемая в том числе результатами GWAS (**Genome – wide association studies**), оказалась неожиданно низкой. Стремясь объяснить «недостающую наследственность» («missing heritability»), исследователи обратились к анализу трех факторов, участвующих в модификации доли наследственности в патогенезе МФЗ. Среди них: парадигма сетевой медицины («дизисом»), взаимодействия в системе болезненных фенотипов (синтропии, дистропии, коморбидность) и генов; постзиготическая вариабельность ге-

нетических вариаций (онтогенез хронических болезней); трансгенерационная (эпигенетическая) наследственность.

**Сетевая медицина, дизисом, синтропии и коморбидность.** Во второй половине XIX в. французский клиницист Ш. Бушар предложил концепцию «артритизма», согласно которой пациенты с болезнями суставов (артриты, подагра, ревматизм) имеют и другие болезни: диабет, ожирение, камни желчных и мочевых путей, ранний атеросклероз. Эти заболевания, казалось бы, имеющие между собой мало общего, встречаются в различных комбинациях или последовательно как у одного и того же индивидуума, так и среди членов одной семьи. Предполагалось, что в основе таких сочетаний лежат расстройства обмена веществ (брадитрофия), а в отношении их этиологии подчеркивалась, в первую очередь, роль наследственности. Позднее, в 70-е годы XX в., эта концепция уже рассматривалась с точки зрения только исторического интереса. Однако сегодня этот феномен стал снова предметом исследования, но уже с позиций конкретных данных по геномному исследованию сочетаний болезней.

**Синтропия** – это природно-видовое явление сочетания двух и более патологических состояний (нозологий или синдромов) у индивида и его ближайших родственников, неслучайное и имеющее эволюционно-генетическую основу. Синтропия – часть (выборка) фенома человека, представляющего собой ландшафт взаимодействующих признаков и болезней, отражающего непрерывную молекулярно-генетическую причинность.

**Синтропные гены** – набор функционально взаимодействующих и корегулируемых генов, локализованных во всем пространстве генома человека и вовлеченных в общий для данной синтропии метаболический путь.

**Дистропия** – редкая сочетаемость болезней у одного индивида (исключение сочетаний).

**Дистропные гены** – гены, соучаствующие в формировании механизмов, препятствующих сочетанию определенных фенотипов.

**Коморбидность** – наличие дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно, помимо текущего заболевания, и всегда отличается от него.

В 1920-е годы, опираясь на информацию из 30 тыс. историй болезней, немецкий педиатр М. Пфаундлер (Pfaundler) предложил «взаимную склонность, притяжение» (attraction) двух болезней называть синтропией, а «взаимное отталкивание» (repulsion) – дистропией. Для этой категории неслучайных сочетаний болезней, в отличие от случайных сочетаний (ассоциации, «соседство болезней»), предполагаются общие механизмы их развития, очевидные из их названий: «сумма болезней гомеостаза», «болезни адаптации», «болезни сердечно-сосудистого континуума» (ССК), «метаболический синдром» и др. Примерами дистропных заболеваний служат туберкулез легких и бронхиальная астма (БА), туберкулез легких и митральный стеноз, лимфопролиферативные и миелопролиферативные процессы и др. По мере развития и включаемости геномных подходов в анализ феномена полипатии накапливаются данные о наличии общих генов, которые вовлечены в синтропную конкретную группу заболеваний. Такие гены названы синтропными. Строго говоря, синтропные гены – это набор функционально взаимодействующих корегулируемых генов, локализованных во всем пространстве генома человека, вовлеченных в общий для данной синтропии биохимический и физиологический путь (Пузырев, 2011). В случае, когда регуляторные связи приводят к взаимоисключению на клиническом уровне (дистропии), такие гены названы дистропными в отношении соответствующих фенотипов.

В 2007 г. А. Барабаш был предложен термин «сетевая медицина» (Network medicine). Он отметил, что важным открытием прошлого десятилетия стало понимание того, что сети, организующиеся в природе, технологических и социальных системах, неслучайны, а в своей структуре и эволюции подчиняются ряду базовых организующихся принципов, которые отличают их от случайно собранных сетей (Barabasi *et al.*, 2011). Ключевое положение в отношении к патологии – фенотип болезни редко является результатом нарушения эффекторного продукта одного гена, но отражает разнообразные патологические процессы, которые взаимодействуют в сложноорганизованной сети. Но сетевой подход оказывается полезным не только для объяснения патогенеза болезней, но

может иметь другие клинические приложения. Лучшая идентификация метаболических путей развития болезни подсказывает новые мишени для фармакотерапии, более точные маркеры для мониторинга функциональной целостности сетей, введения более обоснованных классификаций болезней (см. Доп. материалы 5).

Одним из первых обстоятельных исследований, которое напомнило о том, что феном можно рассматривать как сеть взаимодействующих болезней и болезненных признаков, лучше, чем список (реестр, перечень) отдельных болезненных единиц, стало исследование А. Ржецкого с соавт. (Rzhetsky *et al.*, 2007), показавшее, что большинство заболеваний фенотипически не изолированы, а являются разными частями континуума родственных фенотипов на фенотипической шкале. Проанализировав 1,5 млн историй болезней со 161 заболеванием, авторы исследования предложили подход, позволивший оценить величину генетического перекрытия между этими заболеваниями. Именно это исследование было первым, указавшим на генетическое родство аутизма, биполярной болезни и шизофрении, доказанное недавно открытием новых общих генов. Помимо этих, в целом-то ожидаемых, взаимосвязей, они сделали и

#### Типы сетей

**Случайная сеть** (экспоненциальное распределение) – у подавляющего числа узлов будет примерно одинаковое количество связей (глубоко демократичная система), подчиняющееся колоколообразному распределению Пуассона: вероятность того, что узел связан с  $k$  другими узлами, уменьшается по экспоненте при больших значениях  $k$ .

**Безмасштабная сеть** – scale-free network (степенное распределение). В системе нельзя выделить некое характерное количество связей, т. е. масштаб. Вероятность того, что некоторый узел (концентратор) в них связан с  $k$  другими узлами, описывается степенной функцией ( $1/k^n$ , где  $n \approx 2$ ). Свойство безмасштабной сети: необычайно стойки к случайным отказам, но чрезвычайно уязвимы для скоординированных атак на определенные узлы (хабы); систему может разрушить одновременное устранение 5–15 % концентраторов.

### Основные элементы и гипотезы сетевой теории

**Узел** (или вершина) – компонент системы, который, взаимодействуя с другими компонентами, формирует сеть. В биологических сетях узлами могут быть белки, гены, метаболиты, молекулы ДНК, а также болезни и фенотипы.

**Связь** (грань) – взаимодействия между узлами сети, могущие относиться к связи «белок–белок», метаболическому спариванию или связи между болезнями.

**Хабы** (хаб-белки) – белки, представляющие эти хабы, кодируются эссенциальными (жизненно необходимыми) генами. **Гипотеза:** в клетках человека хабы кодируются эссенциальными генами; большинство генов человека, связанных с болезнями, не являются эссенциальными. Неэссенциальные гены болезни расположены в области функциональной периферии интерактома (см. Доп. материалы 6).

**Модули** – сильно взаимосвязанные (плотный раздел сети) локальные области (кластеры) в сети; набор узлов, имеющих общую роль.

**Гипотеза общих компонентов.** Патологии с общими болезнью-ассоциированными компонентами (гены, белки, метаболиты или микро-РНК) проявляют фенотипическое сходство и коморбидность.

несколько неожиданных выводов, например, о достоверной отрицательной корреляции между аневризмой аорты и шизофренией, раком молочной железы у женщин и биполярным расстройством. Эта работа доказывает принцип неслучайных и совместных возникновений заболеваний в популяции.

Другой подход был предложен К. Goh с соавт. (2007), которые смоделировали корреляционную сеть генетически связанных заболеваний, имеющих общие «причинные» гены. Организованный двудольный граф (*bipartite graph*) и его анализ привели авторов к обоснованию термина «дизисом» – глобальная сеть взаимосвязи между генами и болезнями (см. Доп. материалы 7).

**Постзиготическая вариабельность генетических вариаций.** В последние три десятилетия проекты в области генетики человека, направленные на поиск корреляций «генотип–фенотип», были в основном сфокусированы на

анализе «наследуемого генома» («*inherited genome*»), а преобладающим подходом был анализ ДНК из одной ткани (обычно кровь), взятой в один момент времени (одномоментное исследование) (Forsberg *et al.*, 2013). Обоснованием было предположение о том, что подавляющее большинство клеток тела человека генетически идентичны, т. е. геном соматических клеток стабилен в течение всей жизни человека. Однако оказалось, что постзиготические изменения представляют недооцененный источник изменчивости, ответственной за развитие человеческого фенотипа. Более того, наибольшее число постзиготических мутаций, скорее всего, никогда не обнаруживаются, если эти мутации вредны и приводят к апоптозу или остановке размножения пораженных клеток.

В онкологии основу фундаментальной концепции составляет соматический мутагенез. Однако накапливаются данные и в отношении других хронических заболеваний человека, указывающие на то, что нарушения клеточного гомеостаза вследствие хромосомной нестабильности и соматических геномных вариаций могут лежать в основе нарушений функции отдельных тканей и органов (Юров и др., 2012).

**Трансгенерационная эпигенетическая наследственность (ТЭН).** По сути, это новое обозначение хорошо известного и активно обсуждаемого феномена «наследование приобретенных признаков», до сих пор настороженно воспринимаемого исследователями из опасения быть причисленными к ламаркистам. ТЭН предполагает, что приобретенные при жизни адаптивные свойства организма через эпигенетические механизмы, не затрагивая «анатомическую» структуру наследственного материала, а лишь химически модифицируя его, закрепляются (но обратимо) и длительно сохраняются в ряду поколений.

Итоги теоретических размышлений на эту тему, основанных на историческом анализе экспериментальных фактов и результатов современных молекулярно-генетических исследований, удачно, кратко и ясно сформулировал М.Д. Голубовский: «каждый ооцит и яйцеклетка физически и генетически связывают три последовательных поколения, а условия ранней беременности у бабушек, когда происходят выделение примордиальных герминативных клеток,

их миграция к закладкам гонад и старт мейоза, влияют на ход индивидуального развития и статус здоровья внучатого поколения – «наследственные признаки детей могут зависеть от условий, в которых происходил онтогенез у их бабушек!» (Голубовский, 2000. С. 172).

Эти обобщения получают подтверждение в ряде генетико-эпидемиологических исследований на человеческих популяциях. Одно из них – исследование 3 поколений жителей изолята северной провинции Швеции, по которым имелись данные относительно условий жизни, питания, заболеваемости и смертности (Pembrey *et al.*, 2006). Было показано, что у отцов, которые курили с детства, сыновья к 9 годам имели избыточный вес. Внуки мальчиков, испытавших в детстве голод, реже заболевали и умирали от сердечно-сосудистых заболеваний, а внуки тех, кто в детстве избыточно питался, страдали диабетом и раньше умирали. Повышенный риск преждевременной смерти внучек по женской линии коррелировал с усиленным питанием матери во время беременности. Авторы заключают, что «эпигенетическая память» закладывается во время так называемого пе-

риода медленного роста ребенка – в 9–12 лет у мальчиков и в 8–10 лет у девочек. На рис. 4 представлена модель участия эпигенома в развитии болезней многофакторной природы.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные исследования патологии человека убеждают в том, что фенотип болезни редко является следствием дефекта продукта одного гена, но отражает разнообразие патологических процессов, которые взаимодействуют в сети. Сетевой подход к природе болезней человека имеет уже свою историю, отраженную на рис. 5 и изложенную выше.

Но совсем недавно обозначились возможности раскрытия новых механизмов и предсказания новых генов болезней – метод, который количественно и систематически позволяет идентифицировать неочевидную эквивалентность (паритет) между фенотипами у различных видов, основываясь на перекрывании наборов ортологических генов у человека, мыши, дрожжей, червя и растений (McGary *et al.*, 2010).

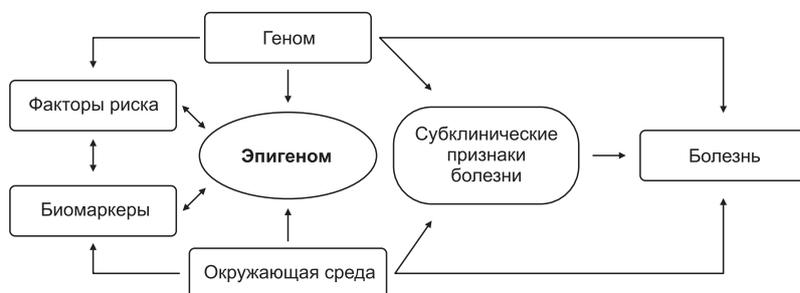


Рис. 4. Концептуальная модель участия эпигенома в развитии болезней многофакторной природы.

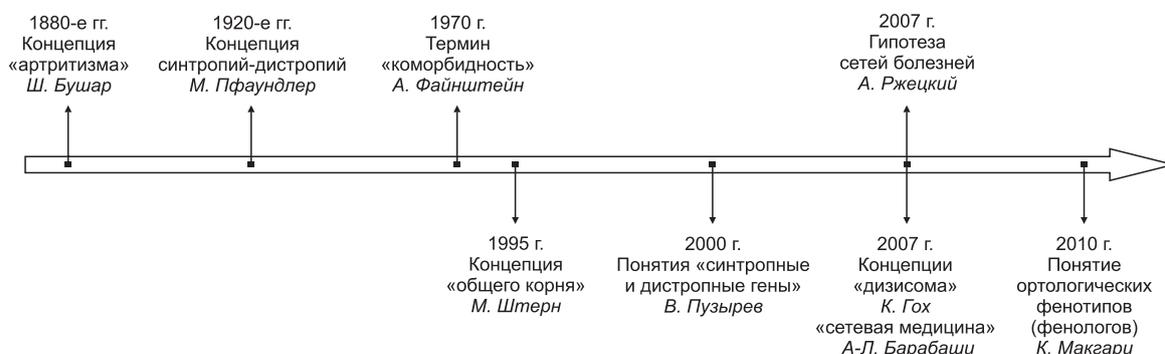


Рис. 5. Этапы изучения феномо-геномных отношений в патогенезе МФЗ.

Таблица 5

Примеры из более чем 6 200 фенологов, идентифицированных при сопоставлении болезней человека (Hs) и мутантных фенотипов у мыши (Mm), дрожжей (Sc), *Caenorhabditis elegans* (Ce) и *Arabidopsis thaliana* (At)

Вид 1	Фенотип 1	Вид 2	Фенотип 2	n1	n2	k	P
Hs	X-сцепленная кондуктивная слепота	Mm	Движение животного по кругу	47	50	12	$2 \times 10^{-20}$
Hs	Синдром Барде-Бидля	Mm	Отсутствие хвоста сперматозоида	11	5	4	$8 \times 10^{-13}$
Hs	Синдром Зеллвегера	Sc	Редуцированное число пероксисом	8	6	4	$1 \times 10^{-9}$
Hs	Предрасположенность к аутизму	Mm	Аномальное социальное поведение	5	16	3	$1 \times 10^{-8}$
Hs	Синдром Рефсума	At	Дефектный импорт белков в пероксисомный матрикс	4	5	2	$1 \times 10^{-5}$
Hs	Умственная отсталость	At	Дефекты развития семядоли	13	5	2	$1 \times 10^{-4}$
Hs	Гемолитическая анемия	Sc	Чувствительность к гидроксимочевине	11	23	3	$2 \times 10^{-4}$
Hs	Амиотрофический латеральный склероз	Sc	Повышенная устойчивость к вортманнину	2	34	2	$2 \times 10^{-4}$

Примечание. n1 – число ортологов у вида 1 с фенотипом 1; n2 – число ортологов у вида 2 с фенотипом 2; k – число перекрывающихся ортологов у двух видов.

Суть метода заключается в следующем. Ортологи, два гена, дивергировавшие от общего предка (от одного предкового гена), детерминируют в настоящее время один и тот же признак у двух и большего числа современных видов. Межвидовые фенотипы, которые детерминируются ортологичными генами, названы ортологичными фенотипами или фенологами. Фенологи проявляют поразительную эволюционную сохранность («законсервированность») генных сетей, их детерминирующих. Если доказано, что перекрывание ортологов у двух видов статистически значимо, то среди такой группы ортологов у двух сравниваемых организмов могут быть гены, составляющие генетическую основу сходных признаков, или это может предсказывать даже абсолютно новые генофенотипические ассоциации. Примеры фенологов, идентифицированных при сопоставлении болезней человека и мутантных фенотипов модельных организмов, приведены в табл. 5.

Авторы предполагают дрожжевую модель для дефектов ангиогенеза; «червяковую» – для рака груди; мышиную – для аутизма; растительную – для дефекта развития нервного валика, ассоциированного с синдромом Варденбурга. Таким образом, ортологический

фенотип (фенолог) предсказывает уникальные гены, ассоциированные с болезнями. По сути, это путь радикального увеличения числа генофенотипических ассоциаций на ландшафте заболеваний как у человека, так и у модельных организмов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Голубовский М.Д. Век генетики: эволюция идей и понятий. СПб.: Борей Арт, 2000. 262 с.
- Докинз Р. Расширенный фенотип. Длинная рука гена. М.: АСТРЕЛЬ, 2010. 512 с.
- Лебедев И.Н., Саженова Е.А. Эпимутации импринтированных генов в геноме человека: классификация, причины возникновения, связь с наследственной патологией // Генетика. 2008. Т. 44. С. 1356–1373.
- Пузырев В.П. Феномо-геномные отношения и патогенетика многофакторных заболеваний // Вестн. РАМН. 2011. № 9. С. 17–27.
- Пузырев В.П., Максимова Н.Р. Наследственные болезни у якутов // Генетика. 2008. Т. 44. № 10. С. 1308–1314.
- Тимофеев-Ресовский Н.В. Связь между геном и внешним признаком (феноменология проявления генов). Избр. тр. / Под ред. О.Г. Газенко, В.И. Иванова. М.: Медицина, 1996. С. 59–84.
- Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Сильванович А.П., Юров Ю.Б. Вариации генома соматической клетки в норме и при наследственной патологии в ходе онтогенеза // Мед. генетика. 2012. № 6. С. 11–20.
- Barabasi Al.-L., Gulbance N., Loscalzo J. Network medicine:

- a network-based approach to human disease // *Nat. Rev. Genet.* 2011. V. 12. P. 56–68.
- Beaudet A.L. Making genomic medicine a reality // *Am. J. Hum. Genet.* 1999. V. 64. P. 1–13.
- Forsberg L.A., Absher D., Dumanski J.P. Non-heritable genetics of human disease: spotlight on post-zygotic genetic variation acquired during lifetime // *J. Med. Genet.* 2013. V. 50. P. 1–10.
- Goh K., Cusik M.E., Vall D. Human disease network // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2007. V. 104. P. 8685–8690.
- Horsthemke B. Epimutation in human disease // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2006. V. 310. P. 298–313.
- Maksimova N.R., Hara K., Miyashita A. Clinical, molecular and histopathological feature of short stature syndrome with novel CUL7 mutation in Yakuts: new population isolate in Asia // *J. Med. Genet.* 2007. V. 44. P. 772–778.
- McGary K.L., Park T.J., Woods J.O. *et al.* Systematic discovery of nonobvious human disease models through orthologous phenotypes // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2010. V. 107. No. 14. P. 6544–6549.
- McKusick V.A. The morbit anatomy of the Human Genome: a review of gene mapping in clinical medicine. Harward Huges Med. Inst, 1988. 227 p.
- McKusick V.A. Genomics: structural and functional studies of genomes // *Genomics.* 1997. V. 45. P. 244–249.
- McKusick V.A. A 60-year tale of spots, maps and genes // *Annu. Rev. Genom. Hum. Genet.* 2006. V. 7. P. 1–27.
- Pembrey M.E., Bygren L.O., Kaati G. *et al.* The ALSPAC Study Team. Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans // *Eur. J. Hum. Genet.* 2006. V. 14. P. 159–166.
- Rzhetsky A., Wajngurt D., Park N., Zhenf T. Probing genetic overlap among complex human phenotypes // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2007. V. 104. P. 11694–11699.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под. ред. В.С. Баранова. СПб.: Изд-во Н; Л., 2009. 528 с.
- Гинтер Е.К. Медицинская генетика. М.: Медицина, 2003. 447 с.
- Наследственные болезни: национальное руководство / Под ред. Н.П. Бочкова, Е.К. Гинтера, В.П. Пузырева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 936 с.
- Ньюссбаум Р.Л., Мак-Иннес Р.Р., Виллард Х.Ф. Медицинская генетика. М.: ГЭОТАР\_Медиа, 2010. 608 с.