

Актовая лекция

ВОЛЬНОСТИ ГЕНОМА И МЕДИЦИНСКАЯ ПАТОГЕНЕТИКА*

В.П. Пузырев

LIBERTIES OF GENOME AND MEDICAL PATHOGENETICS

V.P. Puzyrev.

Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск)

НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН (г. Томск)

В лекции изложены новые феномены в структурно-функциональной организации генома человека, оказавшиеся неожиданными для постулатов классической генетики (вольность генома), даны современные представления о формах наследственной изменчивости. Отмечено участие новых геномных явлений в патогенетике и выделении новых форм патологии человека (болезни прионные, митохондриальные, экспансии триплетных повторов, геномного импринтинга). Обосновано значение концепции синтропий в исследовании генетики мультифакториальных заболеваний. Высказан тезис о единстве трех разделов медицины — социальной, геномной и индивидуализированной.

Ключевые слова: геном, патогенетика, геномная медицина.

New phenomena in structural and functional organization of the human genome, which turned out to be unexpected for the postulates of classical genetics (liberties of genome) are presented. Modern ideas on forms of inherited variability are given. Participation of new genomic phenomena in pathogenetics and in revealing of new form of human pathology (prion diseases, mitochondrial diseases, trinucleotide repeats expansion, genomic imprinting) is noted. The significance of synthropy conception for the investigation of genetics of common diseases is substantiated. The thesis on the unity of three parts of medicine (social, genomic, and individualized) is put forward.

Keywords: genome, pathogenetics, genomic medicine

УДК 575.191:612.014.24

Томский след в становлении классической генетики

*"... Этот голос дней минувших,
Голос прошлого, манящий
К молчаливому раздумью..."*

Г. Лонгфелло. Песнь о Гайвате. 1855

Возраст генетики уже перевалил за столетие, начавшись вторичным открытием (1900 г.) закономерностей наследования признаков (Г. де Фриз, К. Корренс, Э. Чермак), установленных в 1865 году Г. Менделем. История учения о наследственности с древнейших времен до возникновения биохимической и молекулярной генетики (начало 80-х годов XX в.) впервые на русском языке изложена А.Е. Гайсиновичем (1988), проводшего строгий научный анализ истории генетики, в том числе в нашей стране. В этой основательной монографии мое патриотическое чувство искало два имени, имевших отношение к отечественной генетике и истории становления и развития образования и науки в Сибири, начавшейся с открытия Императорского Томского университета, — Василия Марковича Флоринского (1834-1899) и Сергея Ивановича Коржинского (1861-1900).

О первом - ни строчки. Однако в очерках "Усовершенствование и вырождение человеческого рода" В.М. Флоринского, напечатаны впервые в журнале "Русская старина" в 1865 году (переизданные нами через 130 лет), известные историк естествознания Н.Н. Канаев (1973) и генетик Н.П. Бочков (1978) увидели истоки медицинской генетики в нашей стране. В 1865 году Г. Мендель открывает законы наследования признаков, а Ф. Гальтон впервые выступает в печати с предложением "вирикультуры" (кастового разведения талантливых людей), термина, который был позднее (1883) был трансформирован в более известный теперь - "евгеника". В этом же году в очерках "Усовершенствование ..." В.М. Флоринский независимо от Г. Менделя и Ф. Гальтона излагает свои воззрения одновременно на оба эти предмета исследования, формулируя "физиологические законы наследственности" и концепцию "гигиены бракосочетания". В 1880 году В.М. Флоринский "вступил в офици-

*Актовая лекция, прочитанная 18 декабря 2001 года на заседании Ученого Совета Сибирского государственного медицинского университета. Томск, 2001.

А.Е. Гайсинович. Зарождение и развитие генетики. М.: Наука, 1988.- 424 с.

В.М. Флоринский Усовершенствование и вырождение человеческого рода. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1995.- 152 с.

альную роль устроителя Сибирского университета", в 1888 году состоялось торжественное открытие университета, а позднее, в двух первых годовых собраниях Томского общества естествоиспытателей и врачей (1890-91 г.г.), основанного им же, В.М. Флоринский произносит речи "Общий взгляд на природу и ее силы" и "Границы человеческой жизни", в которых уточняет свои взгляды на явление наследственности у человека.

О другом — С.И.Коржинском, в упомянутой монографии об истории учения о наследственности, отведено достаточное место. Но прежде отметим важный момент томского периода его жизни. Будучи одним из самых молодых профессоров Императорского Томского университета, он прочитал первую в истории университета лекцию студентам на тему "Что такое жизнь?" (1 сентября 1888 г., ему было 27 лет). Позднее, когда он уже был академиком и директором ботанического сада при Петербургском университете, выступил с обоснованием новой теории эволюции, противопоставленной им учению Ч.Дарвина. В основе этой теории было доказательство существования в органическом мире непрерывно идущего процесса скачкообразной изменчивости: "все виды, раз сформировавшись, остаются неизменными, но временами отщепляют от себя новые формы путем гетерогенеза". Его книга "Гетерогенезис и эволюция" (1899), переведенная на немецкий язык (1901), стала известна Г. де Фризу в процессе его работы над "Мутационной теорией" (1901), в которой он цитирует и излагает С.И. Коржинского.

Два выдающихся российских ученых — В.М. Флоринский и С.И. Коржинский, стоявшие у истоков становления высшего образования и науки в Сибири, внесли существенный вклад в развитие учения о наследственности. "Генеалогическая" генетика и евгенического толка "гигиена бракосочетания" у Флоринского, сальтационизм на фоне континуальности эволюции (гетерогенез) как предтечи мутационной теории у Коржинского, ассимилированы классической генетикой.

В последующие годы ушедшего столетия менделизм и хромосомная теория наследственности составили основу классической генетики и традиционных схем эволюции — всякие наследственные изменения есть результат изменения в структуре хромосом (геномные и внутрихромосомные мутации) или с изменением в тексте ДНК (точечные и другие мутации), т.е. разного рода мутации, считавшиеся редкими случайными и неупорядоченными событиями, — только с ними стали связывать наследственные изменения (традиционные, канонические формы наследования). Но наряду с этим, в учении о наследственности накапливались научные факты, расширяющие наши представления о границах и спектре наследственной изменчивости (современная генетика, признание неканонических, неменделевских форм наследованной изменчивости). В табл. 1 эти новые представления сопоставлены с классическими (М.Д. Голубовский, 2000).

Наследственная изменчивость у человека.

*"...вызывает удивление, как вообще могут формироваться и существовать особи при всех тех **вольностях**, которые клетка позволяет **геному** ... Она (книга Р.Б. Хесина "Непостоянство генома", 1984.- В.П.) внесла существенные коррективы в мои общебиологические представления."*

*Из письма В.Я. Александрова (12.05.1984 г.) Р.Б. Хесину
(цит.: М.Д. Голубовский, 2000, с. 112)*

Из этой цитаты заимствовано словосочетание для названия настоящей лекции — "вольности генома". Для разных специалистов-биологов и медиков существуют свои объекты и предметы исследования. Как для кардиологов — сердечно-сосудистая система, для невропатологов — нервная система, так для медицинских генетиков — геном (V. McKusick, 1996). Результаты выполнения международной программы "Геном человека", включавшей исполнителей из 6 стран, национальных программ по геномным исследованиям, а также исследований частными компаниями (наиболее продуктивно работающая — акционерная фирма "Celera Genomics") существенно изменили наши представления об организации генома человека. Отметим вкратце новые знания по организации генома человека.

За последнюю четверть века секвенированы геномы более 800 организмов. Среди них 599 вирусов и вирионов, 205 плазмид, 185 органелл, 31 эубактерий, 7 archaea, 1 вид грибов, 2 животных и 1 растений. Геном человека в 8 раз больше, чем суммарно все до сих пор секвенированные геномы.

Оказалось:

- В геноме человека, по-видимому, содержится 30-40 тыс. белок-кодирующих генов, что составляет только вдвое больше, чем у червей или дрозофилы. Однако гены человека более сложные, с большим числом альтернативных сплайсингов, при котором образуется большее число белковых продуктов.

- Сотни человеческих генов появились в результате горизонтального переноса от бактерий в некоторых точках эволюционной линии позвоночных. Десятки генов происходят из транспозоновых элементов.

- Хотя примерно половина генома человека происходит из транспозоновых элементов, наблюдается уменьшение их активности в линии гоминид. ДНК-транспозоны, по-видимому, стали полностью неактивными, как, вероятно, и длинные терминальные повторяющиеся (LTR) ретропозоны.

- Перицентромерные и субтеломерные области хромосом заполнены большими недавними сегментарными дупликациями последовательностей, происходящих из разных частей генома.

- Анализ организации Alu-элементов объясняет тайну их удивительного распределения по геному и предполагает, что существует выраженный отбор в пользу предпочтительного сохранения Alu-элементов в GC богатых об-

ластях и эти "selfish" элементы возможно благоприятны для хозяина (человека).

- Частота мутаций в 2 раза выше в мужском мейозе по сравнению с женским и, следовательно, большинство мутаций наблюдается у мужчин.

- Частота рекомбинаций значительно выше в дистальных (≈ 20 Мб) участках и на коротких плечах хромосом. В каждом мейозе наблюдается, по крайней мере, 1 кроссинговер на плечо.

- Идентифицировано более 1,4 млн SNP в человеческом геноме. С такой коллекцией можно начинать картирование генов по неравновесию по сцеплению для всего генома в человеческих популяциях.

В классической генетике (менделевской, моргановской) представления о роли ДНК в наследственности отражены в так называемой "центральной догме" молекулярной биологии: в ДНК закодирована первичная структура белков (последовательность аминокислотных остатков), во всех случаях генетическая информация переносится в эукариотической клетке по цепочке: ДНК \rightarrow РНК \rightarrow БЕЛОК и никогда белок не может служить матрицей для синтеза ДНК или РНК. А материальные носители наследственности сосредоточены в хромосомах ядра эукариотической клетки (ядерная гипотеза наследственности).

Однако на рубеже 70-80-х годов XX века наметился переход от классической к современной ("подвижной") генетике и первым, кто выступил против "центральной догмы", был патриарх молекулярной биологии Эрвин Чаргафф (см. Голубовский, 2000), с именем которого связано открытие в 50-х годах регулярности в парных соотношениях пиримидиновых и пиримидиновых оснований в молекулах нуклеиновых кислот ("правило Чаргаффа" является предтечей открытия двойной спирали ДНК).

Современная генетика расширила наши представления о наследственной изменчивости и рассматривает три ее основные формы: мутационная, вариационная и эпигенетическая.

■ **Мутационная изменчивость** является важным источником многообразия наследственных признаков, а мутации, согласно классической генетики, возникают случайно и достаточно редко (1×10^{-5} - 10^{-7} на ген на поколение). Однако, учитывая исключительно большое число нуклеотидов в геноме человека (3,2 млрд. на гаплоидный набор), в сумме на геном клетки на одно ее поколение приходится несколько мутаций в структурных генах, а каждый индивид наследует 2-3 новых мутации, которые могут давать летальный эффект (Н.П. Бочков, 2001).

В известном каталоге генов и наследственных болезней человека — MIM ("Mendelian Inheritance in Man") и его электронной версии ("OMIM - www.ncbi.nlm.nih.gov/omim), составленном В. Маккьюстиком и ежедневно обновляемом, содержится информация о 1100 мутациях, которые проявляются в отчетливых фенотипах примерно 1500 наследственных болезней человека (L. Peltonen, V. McKusick, 2001). Здесь уместно отметить, что ведущим методом открытия генов наследственных болезней и некоторых широко рас-

пространенных заболеваний (сахарный диабет I типа и астма) был метод, основанный на картировании (позиционное клонирование). Он послужил началом новой стратегии генетических исследований — "обратной генетики", общий принцип которой обозначен как "от гена к белку" и "от нормального гена к мутантному аллелю" (В.С. Гайцхоки, 1998). Однако с получением информации о полной геномной последовательности человека и других видов, описание генов (открытие и идентификация генов) будет осуществляться их секвенированием и, в конце концов, открытие генов на основе картирования будет вытеснено методом, основанном на сиквенсе генов (L. Peltonen, V. McKusick, 2001).

■ **Вариационная наследственная изменчивость** составляет основу разнообразия ландшафта генома человека. Разного класса элементы и признаки (частота рекомбинаций) проявляют значительную вариабельность в распределении по геному.

Не менее 50 % (возможно существенно больше) всего генома составляют повторяющиеся последовательности и среди них различают 5 классов:

1) повторы, возникшие из транспозонов (транспозон-последовательность ДНК, способная реплицироваться и внедрять одну из копий в новое место генома); 2) неактивные (частично) перемещенные копии клеточных генов (включая белок-кодирующие гены и небольшие структурные РНК) — обычно их считают процессированными псевдогенами, не способными к транскрипции; 3) простые повторяющиеся последовательности, содержащие прямые повторы коротких размеров — $(A)_n$, $(CA)_n$ или $(CGG)_n$; 4) сегментарные дубликации, содержащие блок размером в 10-300 Kb; 5) блоки тандемно повторяющихся генов (гены - сироты).

Около половины (45 %) из всех перечисленных повторов в геноме человека составляет 1-й класс — повторы, возникшие из транспозонов. Эти повторы делятся на 4 класса, из которых 3 транспозировались через предшественников РНК, а 1 прямо из ДНК: 1) длинные диспергированные элементы (LINE); 2) короткие диспергированные элементы (SINE); 3) элементы с длинными повторами (LTR транспозоны); 4) ДНК транспозоны. Важно, что транспозоновые элементы используют различные стратегии, обеспечивающие их эволюционное выживание. LINE и SINE сохраняются (поддерживаются) в геноме исключительно благодаря вертикальной передаче в геном хозяина. ДНК транспозоны — чаще при горизонтальной передаче. В имеющемся черновом сиквенсе LINE, SINE, LTR и ДНК - транспозоны составляют соответственно 13, 20, 8 и 3 % всего сиквенса.

Повторы представляют чрезвычайно полезный инструмент в познании эволюционных событий, содержат богатый "палеонтологический архив", что позволяет изучать мутационный процесс, проследить их судьбу в ряду поколений, динамику в разных областях генома и у разных видов. С другой стороны, повторы перестраивают геном, вызывая эктопические перестройки, создавая новые гены, модифицируя и перетасовывая существующие гены.

Этот аспект свойств повторов важен для понимания некоторых проблем общей патологии, прежде всего генетической гетерогенности и клинического полиморфизма болезней человека.

Среди других вариаций генома следует назвать крупномасштабную изменчивость в содержании GC (в геноме существуют GC-богатые и GC-бедные области). Среднегеномное содержание GC областей составляет 41 %, но обнаружены заметные крупномасштабные отклонения некоторых регионов генома от средней, мозаичность композиционно гомогенных областей в содержании GC ("изохоры" по G. Bernardi et al., 1985).

Однонуклеотидные полиморфизмы (Single Nucleotide Polymorphisms - SNP_s) — еще одно доказательство огромной генетической изменчивости человека. Последовательность ДНК представляет линейную комбинацию четырех нуклеотидов и, если сравнить две последовательности позиция за позицией, то можно обнаружить разные нуклеотиды в одинаковом местоположении. Это и есть SNP_s, прямое следствие мутаций и их распределение в геноме находится, в целом, в соответствии с популяционно-генетическими моделями истории человека. Плотность SNP_s составляет 1 на 1,91 Kb, общее число SNP_s в геноме не менее 3,2 млн.

В стремлении согласовать концепции классической генетики, основанные, главным образом, на мутационной наследственной изменчивости, с новыми фактами современной генетики, открывшими огромное разнообразие других вариантов наследственной изменчивости (вариации), возникло представление о том, что клеточная наследственная система, в особенности у эукариот, может быть подразделена на два компонента структуры: облигатный и факультативный. Облигатно-факультативный принцип структуры и функции стал основой "обобщенной концепции генома" (М.Д.Голубовский, 1985; 2000).

■ Эта концепция логично включает еще одну форму наследственной изменчивости — **эпигенетическую (динамическую) наследственность**. Подобного рода изменчивость характеризуется тремя свойствами: она не связана с изменением структуры гена, а происходит в силу регуляции генной активности; эти изменения наследуются; и они обратимы. Возникающие в онтогенезе многоклеточных эукариот, эпигенетические изменения способны передаваться и через половое размножение.

К основным эпигенетическим феноменам относят: инактивация X-хромосомы; эффект положения теломеры; сайленсинг гена; тканевая специфичность и возрастзависимая модификация ДНК; парамутации; трансвекции и гомолог-зависимые эффекты; импринтинг; цитодукция.

В этой ситуации открытия уже многочисленных форм неканонической менделевской наследственной изменчивости, гену, как элементарной единице структурной наследственности соответствует концепция эпигена (Р.Н. Чураев, 1975; R.N. Tchuraev, 2000), включающая такие понятия как эпигенотип, эпиаллель, эпигетерозигота, эпивариация. Концепция эпигена обладает несомненной эвристической ценностью при истолковании менделевской

наследственности, полезна в развитии эволюционной теории (М.Д. Голубовский, 1996).

Новые феномены и новые болезни человека

" ... наплевать на все общие принципы, в наше время — не общие принципы, а одни только частные случаи".

" ... объединить частности и найти хоть какой-нибудь толк во всей общей бестолочи"

Ф.М. Достоевский. "Подросток"

Постулат менделевской наследственности о том, что оба родителя вносят одинаковый вклад в геном потомка (биаллельная экспрессия генов, принцип эквивалентности рецессивных скрещиваний) являлся долгое время основой утверждения об универсальности законов Менделя. Однако уже сейчас накоплено достаточное количество наблюдений, противоречащих этому положению. Обнаруженные иные механизмы наследования отдельных генов и признаков (новые феномены) были отнесены к неменделевской (неканонической) наследственности. К феноменам неканонической наследственности относятся: гонадный мозаицизм; мейотический драйв; прионизация; цитоплазматическая наследственность; экспансия тринуклеотидных повторов; инактивация X-хромосомы; геномный импринтинг. Каждый из этих феноменов, как оказалось, имеет отношение к формированию не только нормальных признаков и свойств организма, но и в развитии патологии человека (медицинская патогенетика). Эта область исследований в настоящее время активно развивается. Коснемся здесь лишь тех феноменов, которые легли в основу самостоятельных и достаточно обоснованных групп патологии.

■ **Прионные болезни** — это современное название необычной группы болезней — трансмиссивных "губкообразных энцефалопатий", проблема которых родилась в рамках учения о медленных инфекциях (середина 50-х годов XX в.). Но уже в начале 60-х годов Дж. Гриффит и Р. Лартагет высказали гипотезу о белковой природе агента этих болезней. В 1982 году американский биохимик С. Прусинер развил эту гипотезу "только белок" (protein only) и предложил название PRION от "PROteinaceous INFections particle" с перестановкой в слове "pro-in" — "белковый инфекционный агент". В 1985 году Ч.Вайссманн, С. Прусинер, Л. Худ открыли ген — PRNP. Современная классификация прионных болезней представлена в табл. 2.

R.N. Tchuraev . On storing, coding, passing and processing the hereditary information in living systems. - Computational Technologies, 2000.- V.5, Spec. Issul.- 100-111.

Ген PRNP у человека находится на коротком плече хромосомы 20. Этот ген кодирует как нормальный, так и инфекционный белки, которые имеют одинаковую последовательность аминокислот. Но их трехмерная форма различна! В нормальной форме больше α -спиралей, в инфекционной — больше β -листов. В соответствии с гипотезой Прусинера инфекционная форма прионов состоит из PrP белка в аномальной конформации, и эта конформация может передаваться другим молекулам PrP. Таким образом, эта схема противоречит "центральной догме" генетики, но она стала общепринятой. Матричная РНК с гена приона найдена в легких, селезенке и мышцах, но в 10-15 раз меньше, чем в мозге. Белок приона PrP обнаруживается в центральной нервной системе (ЦНС) — в нейронах и синапсах, а также в секреторном эпителии слюнных желез и кишечника. Трансгенные knock-out мыши, у которых ген PRNP не экспрессируется, нормально развиваются и оказываются устойчивыми к прионной инфекции.

Способность нормального прионного белка, располагающегося на клеточной мембране, переходить в патогенную форму, отличающуюся пространственной укладкой молекул (эта способность и определяет его инфекционность), обусловлена активным присоединением к нормальному белку мономерных молекул, которые свободно "плавают" в мембране, создавая сложный молекулярный комплекс, крайне устойчивый к протеолитическим ферментам.

Этот процесс полимеризации — автокаталитический. Он может развиваться спорадически и при контакте с инфекционным материалом (приобретенная). В последнем случае — при каннибализме, инокуляции прионов (ятрогенные формы прионной болезни: трансплантация материала от донора в инкубационной стадии заболевания, введение гормональных препаратов — человеческие соматотропный гормон и гипофизарный гонадотропин, медицинские манипуляции); употреблении в пищу мясных продуктов, полученных от зараженных коров. Эти варианты прионовых болезней составляют до 90 % всех их случаев. Но выделяют и наследственные прионные болезни человека (10-15 % от всей группы этих заболеваний) — семейные случаи, проявляющиеся как аутосомно-доминантные. Однако сле дует иметь ввиду и возможность наследственного предрасположения к прионным болезням — известны примеры нормального популяционного полиморфизма по этому гену.

В настоящее время известно более 20 мутаций гена PRNP (В.А. Зуев и др., 1999). Среди них два типа: точковые мутации, приводящие к заменам аминокислот в PrP или к продукции стоп-кодона и в результате к экспрессии усеченного PrP; вставочные мутации (инсерции), имеющие от 1 до 9 повторов 24 пар оснований. Но фенотипический полиморфизм этих двух типов мутаций в значительной степени зависит от полиморфизма кодонов 129 Met/Val и 219 Glu/Lys, а также других генетических систем (Аpo E2, аллельного варианта другого гена — гена Аpo E, локализованного на X хромосоме 19).

Помимо гипотезы С. Прусинера, объясняющей инфекционность прионов, существуют и другие (см. Ю.Г. Матушкин, 1998). В любом случае, есть все основания предполагать, что в явлении прионизации и "размножении" белка-приона просматриваются иные способы передачи наследственной информации: в клетке наряду с классическими матрицами последовательности ДНК и РНК, кодирующими чередование аминокислотных остатков в белках, могут существовать и конформационные или пространственные матрицы, определяющие пространственную укладку полипептидов и, тем самым, ответственные за явления эпигенетической наследственности и изменчивости (С.Г. Инге-Вечтомов, 1996; 1998).

■ **Митохондриальные болезни** представляют собой пример цитоплазматической наследственности у человека, точнее "органелльной наследственности" (у человека — это молекулы ДНК митохондрий). Это уточнение следует сделать, т.к. теперь доказано существование, по крайней мере, у некоторых организмов, цитоплазматических наследственных детерминант, не связанных с клеточными органеллами — цитогены (С.Г. Инге-Вечтомов, 1996).

В 1981 году в лаборатории молекулярной биологии Медицинского центра в Кембридже научной группой Ф. Сэнгера была расшифрована нуклеотидная структура ДНК митохондрий (мтДНК) клеток человека, названной позднее В. Маккьюстиком (1992) 25 хромосомой или М-хромосомой. В настоящее время идентифицированы все гены мт-генома, охарактеризованы многие их мутации, лежащие в основе ряда болезней человека, обнаружены уникальные свойства организации мт-генома, отличающие его от ядерного. Выделился специальный раздел генетики — митохондриальная генетика (D. C. Wallace, 1995; В.П. Пузырев, 2001).

Структурно-функциональные особенности мт-генома состоят в следующем. Во-первых, установлено, что мтДНК передается от матери всем ее потомкам и от ее дочерей всем ее поколениям, но сыновья не передают свою ДНК (материнское наследование). Материнский характер наследования мтДНК, вероятно, связан с двумя обстоятельствами: либо доля отцовских мтДНК так мала (по отцовской линии может передаваться не более одной молекулы ДНК на 25 тыс. материнских мтДНК), что они не могут быть выявлены существующими методами, либо после оплодотворения блокируется репликация отцовских митохондрий. Во-вторых, отсутствие комбинативной изменчивости — мтДНК принадлежит только одному из родителей, следовательно рекомбинационные события, характерные для ядерной ДНК в мейозе, отсутствуют, а нуклеотидная последовательность меняется из поколения в поколение только за счет мутаций. В-третьих, мтДНК не имеет интронов (большая вероятность, что случайная мутация поразит кодирующий район ДНК), защитных гистонов и эффективной ДНК-репарационной системы — все это определяет в 10 раз более высокую скорость мутирования, чем в ядерной ДНК. В-четвертых, внутри одной клетки могут сосуществовать одновременно нормальные и мутантные мтДНК — явление гетероплазмии

(присутствие только нормальных или только мутантных мтДНК называется гомоплазмией). Наконец, в мтДНК транскрибируются и транслируются обе цепи, а по ряду характеристик генетический код мтДНК отличается от универсального (UGA кодирует триптофан, AUA кодирует метионин, AGA и AGG являются стоп-кодонами).

Эти свойства мт-генома сделали исследование изменчивости нуклеотидной последовательности мтДНК неоценимым инструментом для врачей, судебных медиков, биологов-эволюционистов, представителей исторической науки в решении своих специфических задач.

Начиная с 1988 года, когда было открыто, что мутации генов мтДНК лежат в основе митохондриальных миопатий (J.Y. Holt et al., 1988) и наследственной оптической нейропатии Лебера (D.C. Wallace, 1988), дальнейшее систематическое выявление мутаций мт-генома человека привело к формированию концепции митохондриальных болезней (МБ). В настоящее время патологические мутации мтДНК открыты в каждом типе митохондриальных генов. Предложена классификация (табл. 3) и подходы к диагностике и лечению МБ, в том числе программа диагностики и профилактики МБ в России (К.Д. Краснопольская и др., 1999).

Известны данные о взаимосвязи некодирующих областей мт-генома, в частности, полиморфизма Д-петли по сайту Нае III 16517 и инсерционно-делеционного полиморфизма V межгенного района с некоторыми клиническими проявлениями сердечно-сосудистых заболеваний у человека, полученные, в том числе, в нашем институте (В.П. Пузырев и др., 2001).

■ **Болезни с экспансией тринуклеотидных повторов** — новый класс наследственных болезней, в основе развития которых лежит единый механизм — динамическая мутация. Динамическая мутация представляет собой разное возрастание (экспансия) числа копий тринуклеотидных повторов в последовательных поколениях родословной, сопровождающееся возникновением заболевания при повышении некоторого порогового числа этих повторов. Общие характеристики этого класса болезней следующие: болезни с экспансией тринуклеотидных повторов представляют собой нейродегенеративные заболевания с поздним проявлением; отмечается прямая корреляция между числом тринуклеотидных повторов и тяжестью клинической картины, обратная корреляция — между числом повторов и возрастом дебюта заболевания; для болезней экспансии характерна генетическая антиципация — возрастание тяжести заболевания в последующих поколениях, что связано с тенденцией к возрастанию числа повторов у потомков.

Первое заболевание, при исследовании которого в 1991 году был открыт феномен экспансии — синдром фрагильной (ломкой) X-хромосомы или синдром Мартина-Белл. Среди лиц с умственной отсталостью он встречается с 10 % частотой, а среди индивидов мужской части популяции 1:4.000. У 35 % женщин-носительниц мутантного гена отмечается снижение интеллекта.

Ген FMR1 длиной 80 Кб состоит из 17 экзонов. В 1 экзоне гена обнаружен тринуклеотидный повтор CGG. У здоровых лиц число этих повторов колеблется от 7 до 60. При возрастании их числа от 60 до 200 отмечается состояние премутации (мужчины-трансммиттеры). Увеличение CGG-повторов у потомков — дочерей мужчин-трансммиттеров свыше 200 сопровождается метилированием промотора и репрессией гена FMR1, отсутствием его белкового продукта и экспрессией фрагильного сайта на X-хромосоме.. Продукт транскрипции гена FMR1 — мРНК размером 4,8 Кб, CGG-повторы локализованы в 5'-нетранслируемом участке. Ген кодирует несколько изоформ белка FMRP, участвующих в контроле трансляции. Экспрессия у пораженных лиц колеблется от 1 до 70 %.

Основные клинические характеристики синдрома Мартина-Белл: умственная отсталость, аутизм, макроорхидизм (у взрослых), удлиненное лицо, прогнатия, оттопыренные уши, пронзительная смешная речь, аномалии соединительной ткани, нарушение поведения. Заболевание отличается необычностью наследования. При данном синдроме имеются 2 формы мутаций: фенотипически не проявляющаяся премутация и полная мутация, возникающая при прохождении премутации через женский мейоз. Фенотипически здоровые мужчины, но носители премутации (трансммиттеры), после передачи ее дочерям могут иметь пораженных внуков. Т.е. у мужчин-трансммиттеров неэкспрессируемый мутантный ген становится экспрессируемым в последующих поколениях. Здоровые женщины, гетерозиготные носительницы мутации, являются дочерьми мужчин-трансммиттеров; больные женщины (с проявлением умственной отсталости) — внучки мужчин-трансммиттеров и сестры больных мужчин.

Это лишь одна из болезней с экспансией тринуклеотидных повторов — сейчас их целая группа (табл. 4).

■ **Болезни геномного импринтинга.** Под геномным импринтингом (ГИ) понимают эпигенетический процесс, дифференциально маркирующий материнские и отцовские гомологичные хромосомы, что приводит к разному фенотипическому проявлению мутаций у потомства, унаследованных от матери или отца. В участках генома, подверженных импринтингу, экспрессируется только один из двух аллелей — отцовский или материнский, т.е. наблюдается моноаллельная экспрессия генов. Второй аллель, вследствие наличия на нем некоего отпечатка, импринтирован (включен или подавлен) и не экспрессируется. Такой способ регуляции генов свидетельствует о неэквивалентном вкладе родителей в геном потомков.

В основе геномного импринтинга лежат специфические структурно-молекулярные изменения отдельных участков хромосом, происходящие во время формирования мужских и женских половых клеток, которые приводят к стойким функциональным различиям экспрессии гомологичных генов

у потомства. Основную роль в ГИ отводят специфическому для особей разного пола метилированию цитозинового основания ДНК, которое включает транскрипцию гена. Такое полоспецифическое метилирование некоторых CpG-богатых участков генома устанавливается во время гаметогенеза.

К настоящему времени отсутствует классификация болезней геномного импринтинга, ибо только недавно пришло понимание значения этого феномена в патологии человека, а спектр последней оказался достаточно широким. На нынешнем этапе исследования роли ГИ в патогенетике в основу классификации болезней может быть положен уровень организации генетического материала (геном, хромосомы, гены), на котором выявляется эффект ГИ. Внутреннее же содержание предлагаемой нами рабочей классификации составил спектр болезней из двух обзоров С.А. Назаренко (1993; 2001).

Классификация болезней геномного импринтинга

I. ГЕНОМНЫЙ УРОВЕНЬ

- ◆ диандрия (диспермия) с потерей хромосом матери
 - полный пузырьный занос
- ◆ дигения
 - тератомы яичников
- ◆ диандрические триплоиды
 - частичный пузырьный занос
- ◆ дигенические триплоиды
 - аномалии развития зародыша со слабо развитым трофобластом

II. ХРОМОСОМНЫЙ УРОВЕНЬ

- ◆ однородительские дисомии (ОРД), связанные с аномалиями фенотипа

Хро-мосома	Проис-хожд. ОРД	Заболевание или синдром
6	отц.	● Транзиторный неотоновый сахарный диабет
7	мат.	● Синдром Рассела-Сильвера
	мат.	● Внутриутробная задержка развития
11	отц.	● Синдром Видемана-Беквита
14	мат.	● Внутриутробная задержка развития, задержка физического и моторного развития, гипотония, преждевременное половое созревание.
15	мат.	● Синдром Прадера-Вилли
	отц.	● Синдром Энгельмана
16	мат.	● Внутриутробная задержка развития, связанная с ограниченным плацентарным мозаицизмом.

С.А. Назаренко. Изменчивость хромосом и развитие человека.- Томск: Изд-во ТГУ, 1993.- 200 с.

С.А. Назаренко. Нарушение эпигенетической регуляции активности генов и болезни человека.

// Вестн. РАМН, 2001.- № 10.- С. 43-48.

- ◆ изменение структуры участков хромосом, несущих импринтированные локусы
 - делеции противоположных по родительскому происхождению к ОРД участков хромосом, приводящие к аналогичным синдромам
- ◆ изменение структуры участков хромосом, включающие определенные гены при некоторых формах рака

Ген	Сегмент	Эффект родительского происхождения
p73	1p36	● Потеря материнского аллеля приводит к нейробластоме. Потеря моноаллельной и переход к биаллельной экспрессии гена (выключение импринтинга) в легких и почках приводит к развитию опухолей в этих тканях.
NOEY2	1p31	● Потеря отцовского аллеля приводит к раку молочной железы и яичников.
N-Myc	2p24.1	● Амплификация отцовского аллеля связана с развитием нейробластомы.
M6P/IGF2R	6q25.3	● Предполагается полиморфный импринтинг данного опухолерепрессорного гена, предрасполагающий к развитию рака при нарушении статуса импринтинга. Обнаружен частичный импринтинг гена при опухоли Вильмса.
IGF2	11p15/5	● Потеря импринтированного статуса гена на материнской хромосоме и переход к биаллельной экспрессии гена (выключение импринтинга) с его сверхэкспрессией приводят к рабдомиосаркоме и многим другим видам рака.
KvLQT1	11p15.5	● Потеря специфического для материнского аллеля метилирования участка гена приводит к гепатоклеточной карциноме.
SLC22A1L	11p15.5	● Уменьшение экспрессии материнского аллеля связано с гепатокарциномой.
CDKN1C (p57 ^{KIP2})	11p15.5	● Потеря материнского аллеля приводит к раку легких. Уменьшение экспрессии материнского аллеля связано с гепатокарциномой.
WT1	11p13	● Нарушение полиморфного импринтинга гена WT1, возможно, связано с индивидуальной и тканеспецифической восприимчивостью к разным формам рака.
PGL	11q13.1, 11q22-q23	● Семейные нехромофинные параганглиомы, определяемые двумя локусами на хромосоме 11, всегда наследуются от отца.
RB	13p14	● Сам локус RB не импринтирован, но отмечается более раннее возникновение опухоли при наследовании мутантного гена от отца.

III. ГЕННЫЙ УРОВЕНЬ

- ◆ мутации центра импринтинга
- ◆ мутации локуса мишени импринтинга

Концепция синтропных болезней и
генетика мультифакториальных заболеваний.

*"Весь этот человек - игра природы и судьбы: обе эти причудницы
хотели доказать на нем, как они изобретательны в своих капризах"*

В.О.Ключевский.

Характеристики общественных типов. 1880-е годы.

Полипатия (множественные болезни) признается клиницистами как типичная характеристика состояния здоровья (нездоровья) современного человека. Не менее 40 % лиц в возрасте 15-75 лет имеют одновременно две болезни, а 4 болезни встречаются у каждого пятого терапевтического больного (Н.В. Эльштейн, 1985). Но и два века назад, вероятно, существовала подобная ситуация. Достаточно вспомнить учение Шарля Бушера (С.Ж. Bouchard), предлагавшего в середине XIX в. термин "артритизм", которым обозначалось особое предрасположение к ряду заболеваний, по своему проявлению имеющих между собой много общего и встречающихся то изолированно, то в различных комбинациях или последовательно как у одного и того же индивидуума, так и среди многих членов одной семьи. По всей видимости можно предполагать, что полипатия есть природно-видовое явление и, вероятно, неслучайное, имеющее под собой эволюционно-генетическую основу.

В недавнее время проблема "второй болезни" (А.В. Смольянинников, 1979), конгломератов ("семейство", "соседство") болезней (А.М. Лифшиц и др., 1980), "суммы болезней гомеостаза" (В.П. Дильман, 1968) широко обсуждалась. Тогда и родился (Н. Franke, 1978) в отношении некоторых форм полипатии термин "синтропии", "синтропные болезни". Синтропии (syntropy) в известном медицинском словаре Т. Стедмана (1995) определяется как "непредусмотренная тенденция двух болезней к совместному развитию" (с. 619) и предполагается, что синтропии включают этиологически и патогенетически связанные сочетания болезней (А.М. Лифшиц и др., 1980).

Более того, 30 хронических мультифакториальных заболеваний в современных популяциях составляют 65 % всех известных болезней, поражающих население во все возрастные группы (А. Czeizel, 1978), а пожизненный риск (lifetime risk) МФЗ в западных популяциях оценивается в 60 % (Baird, 1988).

В решении этой труднейшей проблемы наметился сдвиг в исследовательской парадигме: от анализа отдельного гена к анализу большого числа генов среди семейств генов, включенных в общие метаболические пути и системы; от этиологии (специфической мутации) к патогенезу (механизмам); от изучения действия гена к пониманию регуляции действия гена (V. McKusick, 1999). В этом аспекте представляется более оптимальным на фоне огромной патологической панорамы у человека выделить физиологически однородные группы болезней. Такими могут быть синтропные болезни, для которых может быть отчасти общей генетическая основа. Идея подобно-

го подхода к анализу структуры наследственной подверженности к МФЗ была высказана и обсуждалась ранее (В.П. Пузырев, 1991; 2000).

Этот подход перекликается с теоретически обоснованным в 1939 году А.С. Серебровским положением о единстве бесконечного числа признаков и конечного числа генов (теперь мы приблизились к знанию числа генов ≈ 30 тыс.). Задача стоит в изучении "полей действия" отдельных генов или их ансамблей, их "сферы компетенции".

Как ограниченное число генов, хотя и значительное (например, генов подверженности к ишемической болезни сердца предполагается не менее 150), обеспечивает развитие бесконечного числа признаков? Признавая справедливость моргановского тезиса о том, что каждый ген влияет на все признаки, можно лишь подчеркнуть, как заметил А.С. Серебровский (1973), "что на разные признаки с очень различной силой" (с. 50). Уже сегодня появляются сомнения в возможности объяснить патологические фенотипы с мультифакториальной наследственностью на основании только воззрений классической генетики. Эти вопросы недавно были сформулированы (А. Petronis, 2001): Чем объясняется достаточно высокая дискордантность по заболеванию у монозиготных близнецов, обладающих точно одинаковой нуклеотидной последовательностью? Если в основе МФЗ лежат мутации, то почему возраст их проявления задерживается на десятилетия, тогда как у большинства менделевских болезней мутации экспрессируются в 80 % случаев до пубертатного возраста и лишь 1 % после 40 лет? Почему у индивидов, носителей "рисковых" аллельных вариантов генов предрасположенности к МФЗ, по разному проявляется болезненный фенотип в зависимости от гормонального статуса, в то время как в типичных менделевских болезнях гормональный статус не является основным в клиническом проявлении? Чем объяснить половой диморфизм (влияние пола) в клинических проявлениях МФЗ в условиях отсутствия сцепления с X-хромосомой при полно-геномных исследованиях? Как объяснить с генетических позиций ремиссии, рецидивы, самоизлечение при МФЗ (что происходит с генами подверженности)? Почему риск болезни потомка зависит от пола пораженного родителя, каковы механизмы влияния родительского происхождения на возникновение и развитие болезни?

Автор предполагает, что некоторые из этих вопросов (возрастзависимость, спорадические в семье случаи МФЗ, дискордантность монозиготных близнецов, влияние пола и родительского происхождения) могут быть объяснены в рамках динамической эпигенетической наследственности. Это не исключает роль вариации в нуклеотидной последовательности ДНК, но правильнее

В.П. Пузырев. Медико-генетическое исследование населения приполярных регионов. Томск: Изд-во ТГУ, 1991.- 200 с.

В.П. Пузырев. Прологомены к будущим генетическим исследованиям. В сб.: Генетика человека и патология. Томск: STT, 2000, вып. 5.- С. 7-15.

В.П. Пузырев. Состояние и перспективы геномных исследований в генетической кардиологии. Вестн. РАМН, 2000.- № 7.- С. 28-33.

А.С. Серебровский. Некоторые проблемы органической эволюции. М.: Наука, 1973.- 168 с.

предполагать и важность эпигенетических факторов. Крупные перестройки в метилировании ДНК и паттерне структуры хроматина в зародышевых линиях могут привести к относительно большой доле "de novo" эпигенетических ошибок, которые предрасполагают потомков к болезни. Частота, с которой возникают новые эпиаλληли, намного выше, чем для ДНК-мутаций.

Генетическая и эпигенетическая формы наследственной изменчивости при рассмотрении механизмов формирования МФЗ соучаствуют (взаимодействуют) с внешнесредовыми факторами ("социальная наследственность").

В этом контексте привлекательна идея Р. Докинза (R. Dawkins, 1993) и его представление о "мимах". Мимы (от греческого корня "мимем" — имитация, но ради односложности автором преобразованное в "мим", чтобы больше походило на "ген") — устойчивые элементы культуры, передающиеся по каналу лингвистической информации, это новые репликаторы, "мелодии, идеи, модные словечки и выражения, способы варки похлебки или сооружения арок", "вера в загробную жизнь" — все, что составляет для этносов, народов, народностей "мимифонд" (по аналогии с "генофондом"). Наши гены записаны в ДНК, мимы — в человеческой памяти и передаются из поколения в поколение с помощью произнесенных или написанных слов.

Рискнем предположить, что вклад эффектов иерархических структур формирования подверженности к широко распространенным заболеваниям и (ген в ряду поколений) уступает сетевым структурам (эпиген, мим). Биоинформатика (генные сети) и, назовем так, социоинформатика (мимовые сети, от "мим") — реальные способы приблизиться к пониманию механизмов развития патологических феноменов. Трудность в огромном числе генов в геноме человека и еще большем числе единиц других репликаторов — мимов, которые необходимо идентифицировать (генотипировать или детектировать). Но в жизнь входят новые технологии — биочипы, позволяющие работать с большими выборками генов из генома человека, а в гуманитарной науке — компьютерная тестовая стратификация населения (психологические типы, менталитет, стиль жизни), позволяющие получить характеристику "мимифондов".

В заключение ...

Недавно (1998 г.) появился термин "геномная медицина", в задачу которой входит "рутинное использование генотипического анализа, обычно в форме ДНК-тестирования, с целью улучшения качества медицинской помощи" (A. Beaudet, 1999). Благодаря этому появилась реальная возможность развития индивидуализированной медицины (boutique medicine, по В. Bloom, 1999), а в качестве способа практического ее осуществления предлагается идея "генетического паспорта" (В.С. Баранов и др., 2000). Таким образом, давнишний принцип клинической практики, сформулированный более двух столетий

Р. Докинз. Эгоистичный ген. М.: Мир, 1993.- 318 с.

назад М.Я.Мудровым — "лечить самого больного, а не болезнь", может получить уже теперь новый аспект приложения.

Однако это новшество (геномная медицина) не должно доминировать над уже имеющимися концептуальными и практическими достижениями в области социальной медицины (профилактические программы, санитарно-гигиеническое нормирование среды, вакцинация и иммунизация населения и прочее).

Следует иметь ввиду единство трех разделов медицины, — социальной, геномной и индивидуализированной (В.П. Пузырев, 1999). Чрезвычайно важным моментом в достижении успеха этого единства является информация о популяционных закономерностях, динамике частот генов в конкретных популяциях, этнических группах, знание генофондного ландшафта. Не случайно среди трех перспективных задач в исследовании генетических основ патологии G. Thompson и M Esposito (1999) первой называют — документирование разнообразия мутаций и полиморфных вариаций в народонаселении всего мира, а уже затем две другие: идентификация эффектов геномодификаторов в отношении возраста начала и тяжести течения болезни; оценка эффекта различных мутаций на риск заболевания и выбор оптимальной терапии.

Основными разделами геномной медицины как самостоятельной научно-практической дисциплины, на наш взгляд, могли бы быть названы следующие:

- Предсказательное (пророческое, предиктивное) генетическое тестирование для основных форм патологии
 - моногенных
 - мультифакториальных
 - инфекционных (включая детектирование геномов возбудителей болезни)
- Преимплантационная генодиагностика (selection of children)
- Фармакогеномика (генотип-специфическая терапия)
- Биоэтические аспекты генетического тестирования

Пузырев Валерий Павлович
634050 г. Томск
ул. Набережная реки Ушайки, 10
тел. 51-22-28
факс 51-37-44
E-mail Valery@img.tsu.ru

LIBERTIES OF GENOME AND MEDICAL PATHOGENETICS

V.P. Puzyrev.

*Institute of Medical Genetics, Tomsk Scientific Centre, Russian Academy of Medical Sciences
(Tomsk)*

Keywords: genome, pathogenetics, genomic medicine

New phenomena in structural and functional organization of the human genome, which turned out to be unexpected for the postulates of classical genetics (liberties of genome) are presented. Modern ideas on forms of inherited variability are given. Participation of new genomic phenomena in pathogenetics and in revealing of new form of human pathology (prion diseases, mitochondrial diseases, trinucleotide repeats expansion, genomic imprinting) is noted. The significance of synthropy conception for the investigation of genetics of common diseases is substantiated. The thesis on the unity of three parts of medicine (social, genomic, and individualized) is put forward.

ВОЛЬНОСТИ ГЕНОМА И МЕДИЦИНСКАЯ ПАТОГЕНЕТИКА

В.П. Пузырев

Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск)

НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН (г. Томск)

Ключевые слова: геном, патогенетика, геномная медицина.

В лекции изложены новые феномены в структурно-функциональной организации генома человека, оказавшиеся неожиданными для постулатов классической генетики (вольность генома), даны современные представления о формах наследственной изменчивости. Отмечено участие новых геномных явлений в патогенетике и выделении новых форм патологии человека (болезни прионные, митохондриальные, экспансии триплетных повторов, геномного импринтинга). Обосновано значение концепции синтропий в исследовании генетики мультифакториальных заболеваний. Высказан тезис о единстве трех разделов медицины — социальной, геномной и индивидуализированной.

Сопоставление представлений о наследственной изменчивости в классической и современной генетике (М. Д. Голубовский, 2000)

<i>Классическая генетика</i>	<i>Современная генетика</i>
1. Все, вновь возникающие изменения - суть мутации, которые связаны с изменением локуса в хромосоме, либо числа хромосом.	1. Мутации лишь часть наследственных изменений, которые могут быть вызваны изменением не структуры гена, а его состояния.
2. Мутации возникают в потомстве отдельных особей с малой частотой и случайным образом.	2. Транспозиции мобильных элементов и вызываемые ими изменения могут быть массовыми. Упорядоченными.
3. Скорость мутационного процесса относительно постоянна; ген стабилен, устойчив; нестабильность есть род "болезни гена"	3. В природе регулярно происходят вспышки инсерционных нестабильных мутаций, связанные с активацией мобильных элементов.
4. Передача наследственной информации возможна лишь в рамках полового размножения.	4. Существует внутри - и межвидовой поток генетических элементов при участии вирусов и разных МГЭ.
5. гены хромосом полностью определяют характер действия элементов цитоплазмы.	5. Ядерно-цитоплазматические отношения сложны и разнообразны. В цитоплазме есть автономные и полуавтономные генетические элементы с неменделевским наследованием.
6. Эпигенетические изменения встречаются у простейших, а у эукариот касаются в основном соматических клеток.	6. У эукариот эпигенетические изменения установлены и могут передаваться через половое размножение.
7. Гены сохраняются у гибридов в неизменном "чистом" виде. На этом основана дискретность менделевского наследования.	7. В рамках эпигенетической детерминации признаков возможно "слитное" наследование.
8. Оба пола в равной мере участвуют в передаче своих наследственных свойств.	8. Степень активности генов и хромосом может зависеть от пола, в котором они побывали в предшествующем поколении.
9. Ни при каких условиях невозможно наследование приобретенных в ходе индивидуального развития признаков.	9. Наследование возможно, когда признак зависит от взаимодействия облигатных и факультативных элементов генома

Прионные болезни у человека (по С. Прусинеру с соавт., 1998)

<i>Болезни</i>	<i>Пораженные</i>	<i>Патогенез</i>
Куру	Человек	Инфицирование при ритуальном каннибализме
Б. Крейтцфельда - Якоба (идиопатическая) iCJD	Человек	Инфицирование от прион-зараженного гормона роста человека (HGH), пересадки твердой мозговой оболочки и др.
Б. Крейтцфельда - Якоба (новый вариант) vCJD	Человек	Инфицирование от бычьих прионов
Б. Крейтцфельда - Якоба (семейная) fCJD	Человек	Зародышевая мутация в Pr P гене
Б. Герстменна - Штреуслера - Шейнклера GSS	Человек	Зародышевая мутация в Pr P гене
Смертельная семейная бессонница FFI (fatal famil insomnia)	Человек	Зародышевая мутация в Pr P гене (D178N, M129)
Б. Крейтцфельда - Якоба (спорадическая) sCJD	Человек	Соматическая мутация или спонтанное превращение Pr P ^c в Pr ^{Sc} ?
Смертельная спорадическая бессонница FSI	Человек	Соматическая мутация или спонтанное превращение Pr P ^c в Pr ^{Sc}

Митохондриальные наследственные болезни у человека (*no Wallace, 1999*)

- 1. Миссенс - мутантные (аминокислотные замены в компонентах I, III, IV комплексов дыхательной цепи):**
 - нейроофтальмопатия Лебера;
 - пигментный ретинит.
- 2. Мутации в генах тРНК:**
 - синдром MERRF (myoclonic epilepsy and ragged - red fiber);
 - синдром MELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, stroke - like episodes).
- 3. Делеции или дупликации участков мтДНК:**
 - наружная офтальмопатия;
 - синдром Кернса - Сайра;
 - синдром Пирсона;
 - изолированный двусторонний ассиметричный птоз;
 - двусторонний птоз, сочетающийся с офтальмопорезом и слабостью мышц нижних конечностей;
 - дилатационная кардиопатия.
- 4. Мутации, снижающие число копий мтДНК:**
 - летальная инфантильная дыхательная недостаточность;
 - синдром молочнокислого ацидоза.

Болезни экспансии тринуклеотидных повторов

Патология	Локализация гена	Тринуклеотидный повтор	Число копий гена	
			Норма	Болезнь
Синдром ломкой X-хромосомы (FRAXA)	Xq27.3	CGG	5-50; 50-200 *	> 200
Синдром ломкой X-хромосомы (FRAXE)	Xq27.3	GCC	6-25; 116-133 *	> 200
Синдром ломкой X-хромосомы (FRAXF)	Xq28	GCC	12-26	> 900
Спино-бульбарная мышечная атрофия	Xq11-12	CAG	17-26	40-52
Миотоническая дистрофия	19q13.3	CTG	5-27	50-1600
Хорея Гентингтона	4p16.3	CAG	11-34	> 42
Спино-мозжечковая атаксия 1 типа	6p21.3	CAG	25-36	43-81
Денторубро-аллидолюисова атрофия	12p12-pter	CAG	7-23	49-75
Болезнь Мачадо-Джозефа	14q32.1	CAG	13-36	68-79
Атаксия Фридрейха	9p13	GAA	7-22	291-900

*-состояние премутации

Поступила в редакцию 3.02.2002.