

THE MEDICAL PERSPECTIVES OF ECOGENETICS

V. P. PUZYREV

The article considers genetic problems in the development of pathological reactions to the changing environment for human habitations. Pharmacogenetic issues are elucidated and concrete examples of ecopathological reactions in humans are presented.

Рассмотрены генетические аспекты развития болезненных реакций человека на изменяющиеся факторы среды обитания. Освещены вопросы фармакогенетики и приведены конкретные примеры экопатологических реакций у человека.

МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ ЭКОГЕНЕТИКИ

В. П. ПУЗЫРЕВ

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

ВВЕДЕНИЕ

Общественный интерес к проблемам экологии возник внезапно, и движение, которое Ю. Одум [1] назвал как “всеобщая озабоченность проблемами окружающей среды”, развернулось с середины 60-х годов. На фоне научно-технической революции человечество впервые за свою длительную эволюцию в масштабе всей планеты столкнулось с огромным давлением на все живое, включая человека, загрязняющих факторов химической, физической и биологической природы. Повсеместно распространенные (атмосфера, вода, почва), они влияют на здоровье людей и природные сообщества. Требуется разработка и построение конкретной системы доказательств опасности отдельного или совокупности факторов. Именно в этом состоит единственная возможность избежать преимущественно запретительных мероприятий в стратегии охраны окружающей среды. Это задача науки, в частности экологии.

Термин “экология” (от греч. ойкос – дом и логос – наука) был предложен немецким биологом Эрнстом Геккелем (Ernst Haeckel) в 1866 году. Труды Гиппократа, Аристотеля и других древнегреческих философов, а также великих деятелей “биологического возрождения” XVIII–XIX веков содержат сведения явно экологического характера. Следует упомянуть забытую работу отечественного ученого В.М. Флоринского “Усовершенствование и вырождение человеческого рода” (1865), в которой до сих пор современно звучат положения о влиянии внешних факторов на изменчивость и наследственность человека, динамику унаследованных свойств организма в ряду поколений. Определение экологии как науки существенно не изменилось со времен Э. Геккеля и охватывает изучение всех живущих в “природном доме” организмов и всех функциональных процессов, делающих этот дом пригодным для жизни. Это наука, в которой особое внимание уделяется совокупности или характеру связей между организмами и окружающей их средой.

Содержание современной экологии определяется из концепции уровней организации жизни, которые составляют своеобразный биологический спектр (рис. 1). На каждом уровне (сообщество, популяция, организм, орган, клетка и ген) в результате взаимодействия с окружающей физической средой (энергией и веществом) возникают соответствующие функциональные системы (генетические,

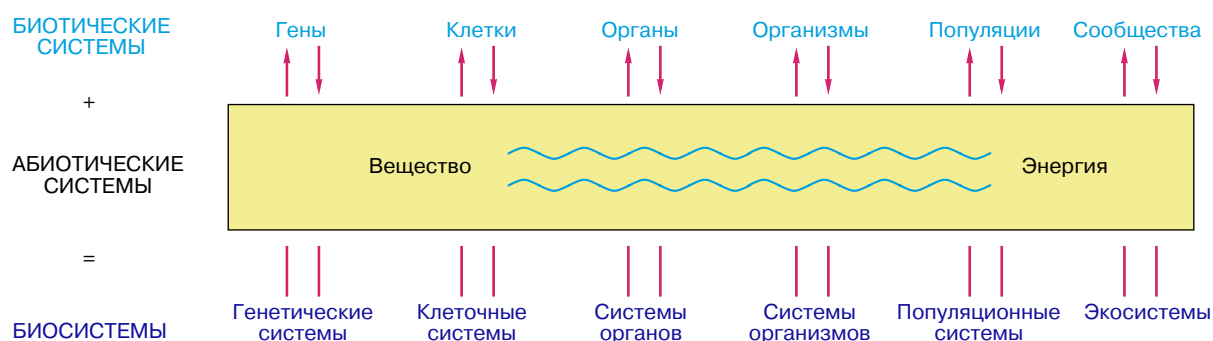


Рис. 1. Спектр уровней организации жизни (по [1])

клеточные, органные, системы организмов, популяционные и экосистемы). Экология изучает главным образом те системы, которые расположены в правой части спектра, то есть уровни организации от организмов до экосистем [1]. Но какое же место в экологической науке занимает левая часть спектра этой схемы – гены и генетические системы? (Этот вопрос подчеркивает, что до сих пор не устоялись определение и содержание современной экологии.) Здесь уместно вспомнить Н.В. Тимофеева-Ресовского, который недолюбливал термин “экология”, считая, что Э. Геккель легкомысленно ввел его для обозначения науки “обо всем и еще кое о чем” [2]. Но если следовать общей тенденции современной экологии охватить все функциональные процессы, то генетическая система и генетически обусловленные реакции организма человека на факторы окружающей среды должны быть в поле зрения экологии. Они и стали предметом изучения новой отрасли генетики – экологической генетики (экогенетики).

КОНЦЕПЦИЯ ЭКОГЕНЕТИКИ

В 1971 году Брюэр (G.J. Brewer), анализируя уже накопленные примеры различной индивидуальной чувствительности к лекарственным препаратам и полагаясь на известные к тому времени предположения о генетических причинах индивидуального разнообразия в реакциях на лекарства (понятие фармакогенетики было предложено Ф. Фогелем в 1959 году), допустил возможность объяснения сходным образом реакции и на другие, кроме лекарств, факторы среды. Так в одном термине была определена взаимосвязь наследственности и экологии – экогенетика.

Рабочая гипотеза экогенетики предполагает, что биохимические особенности (биохимическая индивидуальность) определяют характер реакции организма на любое внешнее воздействие. Действительно, к 50-м годам были накоплены факты обусловленности патологических реакций измененной активностью специфических ферментов.

Проследить логику выхода на эту гипотезу и дальнейшее ее развития можно на примере исследований недостаточности фермента глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (Г-6-ФДГ), описанных Ф. Фогелем и А. Мотульски [3].

Во время войны в Корее (1950–1952 годы) все американские солдаты проходили профилактический курс лечения противомаларийным препаратом примахин. У 10% чернокожих солдат и 1–2% белых солдат из 1000 в ответ на прием примахина развилась сосудистая гемолитическая реакция. Ранее сходные реакции наблюдались при лечении чернокожих больных сульфаниламидами, а также у жителей Сардинии после употребления в пищу конских бобов. Вначале этот факт пытались объяснить действием иммунных механизмов. Но в итоге кровопролитных исследований оказалось, что лимитирующим фактором является недостаточность Г-6-ФДГ и гемолиз связан с недостаточностью этого фермента.

Вскоре была обнаружена еще одна особенность в реакции на эту группу лекарств – гемолиз встречается чаще у мужчин, чем у женщин. Потребовались дополнительные исследования. Сначала были изучены кривые распределения уровня глутатиона в эритроцитах. У афроамериканцев обнаружен ярко выраженный бимодальный (двугорбый) характер кривой распределения, причем в значительной части популяции уровень содержания глутатиона был крайне низким. В группе афроамериканок кривая смещена влево, а доля больных с низким содержанием глутатиона гораздо меньше, чем в группе мужчин. Отсюда было сделано заключение, что данный признак сцеплен с X-хромосомой. Последующие работы касались анализа родословных, и генеалогические данные также подтвердили X-сцепленный характер наследования реакции на данные препараты, причем в этих работах были использованы и прямые тесты исследования активности фермента Г-6-ФДГ. При дальнейшем изучении было обнаружено, что в популяциях человека выявляются несколько редких типов Г-6-ФДГ, которые отличаются друг от друга активностью фермента, электрофоретической подвижностью в различных буферных

системах, зависимостью активности фермента от рН, термостабильностью, субстратной специфичностью и другими параметрами. В настоящее время различают около 300 вариантов Г-6-ФДГ. С перенесением генетического анализа на уровень ДНК было обнаружено большое количество мутаций в гене Г-6-ФДГ, расположенном в X-хромосоме. Эти мутации образуют непрерывный ряд фенотипов от вариантов с практически неизменными биологическими функциями к тем, которые проявляются только в неблагоприятных условиях, вплоть до вариантов, вызывающих развитие заболевания даже при отсутствии неблагоприятных факторов.

Описание данного конкретного примера оправдывается тем, что в нем отражены концептуальные положения экогенетики в целом. Главные из них: полиморфизм (биохимический и на уровне ДНК) является генетическим субстратом, на котором формируются восприимчивость или устойчивость к заболеваниям; эффективность или безуспешность лекарственной терапии; существование достаточно большого числа мутаций генома человека в отдельных локусах, которые обуславливают патологическую реакцию на специфический фактор среды. Лишь некоторая часть мутаций в отдельном локусе приводит к развитию болезни или болезненной реакции, значительная часть мутаций безразлична для организма.

До сих пор речь шла о моногенном характере обычных реакций на внешнесредовые факторы. Следовательно, для этой группы экопатологических реакций возможен надежный прогноз на повторение или встречаемость подобных состояний у родственников на основе менделевских закономерностей наследования. Более того, в настоящее время на генетических картах хромосом человека обозначены локусы тех генов, мутации которых лежат в основе подобных реакций. В качестве примера приведем генетическую карту 3-й хромосомы (рис. 2). На ней указаны локусы постанестезической одышки, резистентности к тиреоидному гормону и непереносимости сахарозы.

Следует отметить, что моногенный характер патологических реакций существует наряду с полигенными системами, контролирующими экогенетические ответы. В этих случаях доказательства участия многих генов в реакции на конкретный экологический фактор строятся на близнецовых сопоставлениях, внутрисемейном корреляционном анализе исследуемых фенотипов и сравнении характера реакций в различных этнических группах населения.

В дальнейшем изложении проблем экогенетики рассмотрим три аспекта: фармакогенетику, патологические реакции на природно-климатические и бытовые факторы, профессиональные вредности, а также экогенетические аспекты мутагенеза.

ФАРМАКОГЕНЕТИКА

Фармакогенетика — это направление клинической фармакологии, изучающее зависимость лечебных и токсических эффектов лекарственных средств от генетических факторов. Каждому врачу известно, что при приеме одинаковой дозы лекарственного препарата больные проявляют разную вариабельность в чувствительности к нему. Большая часть лекарственных средств метаболизируется в печени, и для них показана 3–10-кратная индивидуальная изменчивость. Одна из причин, определяющих такую изменчивость, — генетическая детерминация различий в активности ферментов, метаболизирующих лекарственные вещества.

В тех случаях, когда активность к метаболизму лекарственных веществ изменена в десятки раз, особенно в сторону уменьшения, то распределение в популяции величин показателей, характеризующих способность индивида к метаболизму лекарственного средства, имеет два или три максимума (би- или тримодальное распределение), то есть речь идет о полиморфизме метаболизма лекарства. Бимодальность распределения свидетельствует о наличии в популяции фенотипов с быстрым и медленным метаболизмом (БМ и ММ) лекарственного вещества. При исключении влияния средовых факторов причина такого метаболизма, как правило, обусловлена генетически, а способность к метаболизму лекарственного вещества подчиняется моногенному контролю. Генетическая природа такого полиморфизма должна быть подтверждена специальными семейными или близнецовыми исследованиями. В настоящее время выявлено достаточно много аномальных реакций на введение стандартных доз препаратов, в табл. 1 указаны лишь некоторые из них. Наибольшее значение имеют полиморфизм ацетилирования и несколько типов окислительного полиморфизма.

Полиморфизм ацетилирования выявлен при изучении противотуберкулезного препарата изониазида, скорость ацетилирования которого у лиц, названных быстрыми ацетиляторами, более чем вдвое превышает таковую у лиц, названных медленными ацетиляторами. Позже было показано, что у ММ фенотипов нарушено также ацетилирование новокаинамида, апрессина, кофеина, ряда сульфаниламидных препаратов. Важно, что установлена прямая зависимость между ацетиляторным фенотипом пациента и частотой возникновения побочных явлений от применения указанных выше препаратов. Так, среди лиц с медленным метаболизмом изониазида частота поражения периферической нервной системы в 7 раз выше, чем среди БМ. Известны межпопуляционные различия в частоте БМ- и ММ-фенотипов. Так, доля медленных ацетиляторов в европейских популяциях составляет 59%, в афроамериканских — около 55%, в монголоидных — 10–22%.



Рис. 2. Генетическая карта 3-й хромосомы человека

Окислительный полиморфизм спартеин-дебризохинового типа выявлен при исследовании полиморфизма биотрансформации гипотензивного (снижающего уровень артериального давления) препарата дебризохина и антиаритмического – спартеина. Оказалось, что метаболизм этих двух препаратов происходит с участием одного и того же изофермента из семейства цитохрома P-450 (цитохром P-45011Д6). Теперь показано, что этот же изофермент участвует в метаболизме около 30 лекарственных средств, среди которых найдены трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин), бета-адреноблокаторы (пропранол), антиаритмики (пропафенон), нейролептики (тиоридазин), фенамин и другие, список которых продолжает расши-

ряться. Распространенность фенотипа ММ спартеин-дебризохина в человеческих популяциях плохо изучена (по народонаселению России таких данных нет). Однако известно, что он реже встречается в монголоидных и афроамериканских популяциях (1–2%) по сравнению с европеоидными (7,5%).

Сведения о метаболическом фенотипе больного, безусловно, имеют важное значение для эффективного лечения и в прогнозе осложнений при применении лекарственных препаратов. Однако необходимо иметь в виду еще один момент – относительную специфичность ферментов, в частности печени, метаболизирующих эталонный препарат. Как правило, один фермент метаболизирует еще несколько

Таблица 1. Моногенные фармакогенетические признаки [3]

Энзиматические или метаболические аномалии	Результат и/или заболевание
Некоторые варианты Г-6-ФДГ	Гемолиз
Полиморфизм по N-ацетилтрансферазе	Понижено ацетилирование некоторых препаратов
Слабое окисление (дебризохин/спартеин)	Неспецифические реакции на многие препараты
Варианты псевдохолинэстеразы	Продолжительная задержка дыхания под действием суксаметоний
Нарушение метаболизма кальция	Злокачественная гипертермия после ингаляционной анестезии
Некоторые нестабильные гемоглобины	Гемолиз
Различные порфирии	Некоторые препараты усиливают симптомы заболевания
Недостаточность метгемоглобинредуктазы	Цианоз, вызываемый некоторыми препаратами-окислителями
Полиморфизм по параоксоназе	Люди с пониженной активностью фермента (~50%) более подвержены отравлению паратионом
Слабое окисление мефенитоина	Тяжелые побочные эффекты мефенитоина
Полиморфизм по тиопуринометилтрансферазе (цитозоля)	Неэффективность тиопуриновых препаратов (например, меркантопурина)
Полиморфизм по катехол-0-метилтрансферазе	Неэффективность L-допа и α -метилдопа
Недостаточность эпоксидгидролазы	Гепатотоксичность фенитоина

лекарственных препаратов, а порой и нелекарственные вещества. В последнем случае становится важным знание метаболического фенотипа здорового человека, особенно если он является работником химического производства.

ЭКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НА ФАКТОРЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Дифференциальная чувствительность индивидов к лекарствам лишь небольшая часть из области экогенетических патологических реакций. Большая доля из них определяется другими факторами окружающей среды: природно-климатическими условиями, производственными и бытовыми вредностями, пищевыми продуктами. Примеры их, приведенные в табл. 2, представляют собой обобщения из работ [3, 4]. Они достаточно ярки, чтобы их комментировать в генетических деталях. Отметим лишь, что речь идет о так называемых молчащих генах, которые проявляют свое действие лишь тогда, когда человек (носитель этих конкретных генов) попадает под влияние специфических (иногда новых для него) факторов среды и вступает в соприкосновение с ними. Именно поэтому стоит неотложная задача инвентаризации полиморфных геномных систем (молчащих генов) и возможных факторов, провоцирующих их патологическое проявление [4].

Как показано ранее (см. рис. 2), современные геномные исследования и молекулярно-генетические технологии позволяют идентифицировать эти гены на хромосомах человека и предложить специальные тесты на выявление их носителей. Суть тестирования заключается в следующем. Если известен

ген, с аномалией которого связана данная патологическая реакция или повышенная чувствительность человека с данным генотипом к конкретному провоцирующему фактору (в том числе и инфекционному агенту), то он (ген) может быть выделен, клонирован, помечен меткой (флуоресцентной или радиоактивной) и использован в лабораторных условиях для определения аналогичного фрагмента ДНК (гена) у исследуемого пациента. В этом случае этот фрагмент (ген) называют ДНК-зондом (или генетическим маркером). Кроме того, у исследуемого индивида выделяют ДНК из кусочка любого органа или ткани, клеток крови или клеток, культивируемых вне организма, подвергают эту ДНК расщеплению специальными ферментами, получая множество ее фрагментов разной длины. Затем, используя различные приемы (они хорошо известны и в деталях отработаны), осуществляют гибридизацию известного гена (ДНК-зонд) с фрагментами ДНК исследуемого пациента. При состоявшейся гибридизации считается установленным факт носительства данным индивидом патологического гена. Известные локализации на хромосомах человека генов, контролирующих экопатологические реакции, приведены в табл. 3. Все они потенциальные ДНК-зонды для лабораторного выявления лиц, склонных к проявлению аномальных реакций на те или иные факторы среды.

ЭКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МУТАГЕНЕЗА

Всему живому свойственна наследственная изменчивость, имеющая две основные формы: рекомбинационную, вызываемую в результате скрещивания и мутационную, не связанную с гиб-

Таблица 2. Примеры экогенетических патологических реакций на факторы окружающей среды

Фактор окружающей среды	Провоцирующий фактор		Генетически детерминированные системы	Патологическая реакция
Природно-климатические условия	Холодовое воздействие		α 1-ингибитор протеаз	Повышенный риск простудных заболеваний
	Солнечная радиация		Ферменты репарации ДНК	Изъязвления кожи, рак
Производственная среда	Запыленность		α 1-ингибитор протеаз	Обструктивная болезнь легких
	Гипоксия, нитрофураны		Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа	Гемолиз эритроцитов
	Красители бензидинового ряда		Ацетилтрансфераза	Рак мочевого пузыря
	Фотоактивные вещества		Трансферрин	Фотодерматоз
Бытовые вредности	Курение		α 1-ингибитор протеаз	Обструктивная болезнь легких
	Алкоголь		Альдегиддегидрогеназа	Патологическая чувствительность к алкоголю
Пищевые продукты	Молоко	Лактоза	Лактаза	Непереносимость молока, диспепсия
		Галактоза	Галактозо-1-фосфатуридилтрансфераза	Галактоземия
	Недостаточность витамина С		L-гулонолактонооксидаза	Цинга
	Конские бобы		Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа	Фавизм
	Фруктоза, сахараза		Альдолаза печени	Наследственная непереносимость фруктозы

Таблица 3. Локализация некоторых генов, контролирующих экпатологические реакции, на хромосомах человека

Хромосома (плечо – q, p; регион; сегмент)	Реакция
1q 21 1p34	Подверженность к Vivax malaria Порфирия, гепатоэритропоэтическая
2q 21	Пигментная ксеродерма, группа В
3p24 3q26 3q26	Резистентность к тиреоидному гормону Постанестезическое апноэ Непереносимость сахарозы
5q23 5q 31	Подверженность к дифтерии Резистентность к кортизолу
9q34 9q22	Пигментная ксеродерма I Непереносимость фруктозы
10q25	Порфирия врожденная эритропоэтическая
11q23	Острая перемежающаяся порфирия
12q24	Острая непереносимость алкоголя
14q32	Недостаточность α -1-антитрипсина
Xq28	Фавизм Гемолитическая анемия

ридизацией, являющуюся результатом взаимодействия живого организма с факторами окружающей среды, способными привести к наследуемому изменению в последовательности ДНК – к мутации. Термин “мутация” (от лат. mutatio – изменение) предложил в конце прошлого века голландский ботаник и эволюционист Г. де Фриз, обозначив им внезапно возникающие новые формы растений. Рекомбинации и мутационный процесс являются основными факторами, которые на протяжении всей эволюции формируют наследственный полиморфизм популяций.

И в прошлом, и в настоящее время человечество подвергается действию естественных мутагенов – ионизирующего излучения Земли, космического излучения, вирусного окружения. Эра загрязнения среды искусственными мутагенами началась около 500 тыс. лет назад, когда первобытные люди научились добывать огонь – пиролиз пищи привел к появлению первых искусственных мутагенов [5]. Сегодня следует констатировать стремительный рост числа новых химических соединений в окружающей среде: около 4,5 млн искусственно синтезированных химических соединений введено в среду обитания человека. К фону естественных ионизирующих излучений цивилизацией добавлены новые источники излучений, используемые в медицине, ядерной технологии, при выпадении радионуклидов после испытаний ядерного оружия и т.д. Посколь-

ку многие из перечисленных компонентов среды обитания современного человека обладают мутагенным действием, то давление мутаций на все живое, в том числе на человека, катастрофически увеличивается.

Признавая таким образом действительную угрозу увеличения мутационного давления на человеческие популяции, которое может проявлять себя в динамике частот наследственных болезней, врожденных пороков развития, опухолевых заболеваний, нельзя пройти мимо некоторых важных факторов, выявленных при изучении мутационного процесса в эксперименте, а также при анализе клинических наблюдений. Прежде всего выявлены очень низкие частоты мутаций отдельных генов; различие частот мутаций разных генов у одних и тех же организмов; разные индивиды в одинаковых условиях дают разную частоту мутаций, проявляющихся при развитии опухолей или рождении детей с наследственными заболеваниями. Эти наблюдения свидетельствуют в пользу гипотезы о том, что конечный патологический эффект зависит не только от специфики мутагенного воздействия, но и генотипических особенностей метаболизма организма (отдельных клеток). Именно в попытке понять механизмы различной индивидуальной чувствительности к отдельным мутагенам и состоят экогенетические аспекты мутагенеза [6].

На самом деле, многофакторность, определяющая исход мутационного процесса, была предметом исследования уже в начале уходящего столетия. Роль факторов внешней среды в мутагенезе тройкая: некоторые из них могут сами служить мутагенами, вызывая дискретные генетические изменения; другие способны влиять на стабильность физиологических и биохимических процессов, вызывая дисбаланс и тем самым повышая эндогенный мутагенный фон; наконец, условия среды обитания определяют функциональное состояние клеток, подавляя одни и активируя другие гены, меняя их восприимчивость к действию мутагенов разной природы. Необходимо иметь в виду и существование ферментов репарации ДНК, восстанавливающих первичные повреждения ДНК. Лишь в случае каких-либо нарушений в работе систем репарации ДНК первичное нарушение структуры ДНК реализуется в истинную мутацию.

Экогенетический ракурс рассмотрения мутационного процесса представляется важным в связи с перспективой выявления лиц с повышенной чувствительностью к определенным мутагенам среды, что позволяет определить биологические характеристики профпригодности (безопасности) у индивидов, соприкасающихся по роду своей деятельности с неблагоприятными производственными факторами. Кроме того, многостадийность мутагенеза позволяет осуществлять профилактическое воздействие на разных этапах мутационного процесса антимутагенами,

ослабляя или полностью блокируя конечный эффект мутагенов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Три аспекта экогенетики в связи с проблемами здоровья человека (фармакогенетика, экопатологические реакции и мутагенные воздействия), рассмотренные в статье, представляют собой примеры практического осуществления давно известного и рожденного не экогенетикой принципа: лечить не болезнь, а больного. Это справедливо не только для уже заболевшего человека, но и при организации профилактических мероприятий среди здоровых лиц. Наряду с возможностью организации профилактики на популяционном уровне, что в широком смысле может быть обозначено как здоровый образ жизни, все более многообещающим становится подход, который учитывает в профилактических рекомендациях уникальность генотипа каждого индивида. В этом случае профилактическая медицина не будет направлена на популяцию в целом, а ее ориентирами становятся отдельные гены, маркеры склонности к аномальным реакциям на специфические факторы окружающей среды, маркерные профили, генетические ансамбли. В этом и состоит конкретная цель экогенетики — создание научной основы для разработки рекомендаций подобного рода, определение путей трансформации теории болезней в теорию сохранения здоровья [3].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Одум Ю.* Экология: В 2 т.: Пер. с англ. М.: Мир, 1986.
2. *Иванов В.И.* // Вестн. РАН. 1992. № 12. С. 40–49.
3. *Фогель Ф., Мотульски А.* Генетика человека: В 3 т. М.: Мир, 1990.
4. *Бочков Н.П., Катосова Л.Д., Титенко Н.В., Филиппова Т.В.* // Клиническая медицина. 1990. № 5. С. 25–32.
5. *Дубинин Н.П.* Новое в современной генетике. М.: Наука, 1986.
6. *Порошенко Г.Г., Горькова С.Н.* // Природа. 1989. № 3. С. 3–12.

* * *

Валерий Павлович Пузырев, доктор медицинских наук, профессор Сибирского государственного медицинского университета, член-корреспондент РАМН. Область научных интересов: генетика популяций человека и клиническая генетика. Автор четырех монографий, соавтор первой отечественной монографии «Наследственность и атеросклероз».