

МОЛЕКУЛЯРНО – ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

В.С.ГАЙЦХОКИ

Отдел молекулярной генетики Научно – исследовательского института экспериментальной медицины
РАМН, Санкт-Петербург

В работе дается обзор результатов исследования молекулярной гетерогенности моногенных наследственных болезней человека, которая выявляется на уровнях структуры мутантных генов, биохимического фенотипа болезни и ее клинических проявлений. Охарактеризована мультилокусная природа некоторых заболеваний, спектры генных мутаций, их типы, блоки генной экспрессии и другие особенности биохимических фенотипов болезней. Суммированы сведения о транс-действующих мутациях, вызывающих специфические вторичные изменения биохимического фенотипа и соответствующие клинические проявления болезней, а также – о различных механизмах супрессии патологического фенотипа.

Ключевые слова: наследственные болезни, молекулярная гетерогенность, мутации, биохимический фенотип.

Исследование молекулярно-генетической гетерогенности наследственных заболеваний человека неразрывно связано с развитием того направления генетики, которое получило название "обращенная генетика" и имеет в основе арсенал методов генетической инженерии, структурно – химического анализа ДНК и изучения дискретных стадий экспрессии нормальных и мутантных аллелей индивидуальных генов (см. обзоры [1-3]). В рамках традиционных генетических представлений гетерогенность наследственных болезней может быть мультилокусной (наличие множественных геномных локусов, мутации которых вызывают сходные или идентичные фенотипические проявления) или мультиаллельной (множественность мутантных аллелей одного гена, вызывающих сходные аномалии фенотипа). Современная молекулярная генетика анализирует как первичные генетические изменения, лежащие в основе патологического фенотипа (идентификация локуса болезни и анализ структуры его мутантных аллелей), так и первичные фенотипические проявления генной мутации, или биохимический фенотип, т. е. количественные и качественные аномалии генных продуктов – мРНК и белка. Для изучения структуры мутантных аллелей применяется определение их нуклеотидных последовательностей (после клонирования или ферментативной амплификации с соответствующими праймерами). Для количественного определения мРНК используется ее гибридизация с ДНК- или РНК-зондами или обратная транскрипция – полимеразная цепная реакция, а для анализа структуры мРНК – РНКазное клонирование. Анализ генной экспрессии продуктов проводится путем количественного определения белка иммунохимическими методами (иммуноэлектрофорез, иммуноблоттинг, радиоиммунный и иммуноферментный анализ) или измерения функциональной активности белка (ферментативной, рецепторной, лигандной и т. д.).

Наконец, клинический фенотип наследственных болезней (динамика заболевания, вовлечение различных органов и т.д) исследуется разнообразными методами клинической, инструментальной и клинико-лабораторной диагностики. Необходимо сразу же отметить, что даже при изучении взаимоотношений генотип – фенотип в относительно простой системе ген- мРНК – белок встречается ряд трудностей в интерпретации функциональных последствий и фенотипической значимости обнаруженной достаточно надежными методами генной мутации. Эти трудности существенно возрастают при попытках

прогнозирования клинического фенотипа наследственной болезни (возраст начала заболевания, тяжесть клинической картины, вовлечение различных органов и систем, общий прогноз и т. д.) на основе результатов изучения структуры и особенностей экспрессии мутантных генов.

Изменения нормальной структуры генов при наследственных болезнях в первом приближении могут быть разделены на 2 большие группы: 1) крупномасштабные перестройки генов типа делеций, инсерций и инверсий, которые, как правило, имеют следствием полное функциональное выключение гена и исключают возможность синтеза полноразмерного и функционально активного белка – генного продукта; 2) более тонкие изменения нуклеотидной последовательности генов – короткие делеции – инсерции и точковые нуклеотидные замены, следствием которых может быть нарушение синтеза нормального белка (нонсенс-мутации, сдвиги рамки считывания) или количественная недостаточность экспрессии гена (мутационные изменения структуры экспрессионных сигналов – промоторов, сигналов терминации, транскрипции и полиаденилирования консервативных сигналов сплайсинга и др., а также формирование альтернативных сигналов сплайсинга с полным или частичным блоком созревания нормальной иРНК). В основе двух групп мутаций лежат разные механизмы. Так, протяженные делеции часто являются следствием негомологичной рекомбинации между внутри- или внегенными повторами. В качестве примера можно привести большое количество делеций – последствий рекомбинации между множественными Alu -повторами в гене рецептора липопротеинов низкой плотности у больных семейной гиперхолестеринемией в различных популяциях [15,25]. Сходный механизм может лежать в основе длинных инсерций, которые возникают также и в результате транспозиции мобильных генетических элементов, разрывающей последовательность гена. Примером такой транспозиционной инактивации гена может служить инсерция мобильного повтора $L1$ в ген фактора VIII свертывания крови при одной из форм гемофилии А [17]. Один из довольно редких вариантов крупномасштабной перестройки генов – это инверсия протяженного участка гена фактора VIII свертывания крови, являющаяся частой причиной гемофилии А [44]. Короткие делеции – инсерции и точковые нуклеотидные замены возникают чаще всего в результате нерепарируемых ошибок полимеразного копирования ДНК в процессе ее репликации (ошибочных включений некомплементарных нуклеотидов "спотыканий" "проскакиваний" – ДНК – полимеразы при считывании ДНК – матрицы).

По своим функциональным последствиям мутации генов человека, вызывающие наследственные болезни, можно разделить на следующие группы: 1) полные блоки синтеза нормального белка вследствие протяженных делеций – инсерций, нонсенс-мутаций и сдвигов рамки считывания; 2) частичные блоки синтеза белка, вызванные нарушением транскрипции или сплайсинга мРНК; 3) нарушения внутриклеточного транспорта и/или секреции белка вследствие точковых миссенс – мутаций или коротких делеций не нарушающих нормальной рамки считывания; 4) нарушения функциональной активности белка или его стабильности, которые вызываются, как правило, точковыми миссенс-мутациями с заменами аминокислот в функционально существенных участках полипептидной цепи.

Все эти варианты функциональных нарушений были описаны в классических работах М.Брауна и Д. Гольдштейна с сотрудниками, в которых изучены биохимические фенотипы культивируемых клеток от больных с семейной гиперхолестеринемией (мутации гена, кодирующего рецептор ЛНП) [6]. В этих исследованиях были обнаружены и охарактеризованы блоки синтеза рецептора ЛНП, его внутриклеточного транспорта к

плазматической мембране, связывания ЛНП – лиганда, кластеризации комплексов рецептор – ЛНП на клеточной поверхности и его интернализации, и наконец, реутилизации рецептора с его возвратом на поверхность клетки после внутриклеточной диссоциации комплекса рецептор-лиганд. Сходным образом можно классифицировать и мутации локуса кистозного фиброза, кодирующего трансмембранный белок со свойствами цАМФ-регулируемого хлоридного канала эпителиальных клеток. В результате интенсивного исследования этого локуса, выделенного в 1989 г. методами позиционного клонирования, были идентифицированы его многочисленные мутации, которые вызывают различные последствия на уровне биохимического фенотипа. [10, 18]. Мутации этого локуса разделяются на 5 классов (дефекты синтеза белка, блоки процессинга и/или внутриклеточного транспорта белка, нарушения транспортной функции хлоридного канала, нарушения ее регуляции, количественные дефекты генной экспрессии со снижением образования нормальных мРНК и белка, в частности, нарушения сплайсинга пре-мРНК или стабильности мРНК или белка).

Многочисленными исследованиями последнего десятилетия показано, что фенотипические проявления наследственных болезней могут иметь в основе очень большое количество мутаций в соответствующих генах. Так, при кистозном фиброзе обнаружено более 500 мутаций в гене белка хлоридного канала [18]. Талассемические синдромы (дефициты синтеза альфа – и бета – цепей глобина) имеют в основе десятки мутаций в соответствующих генах. Более 200 мутаций гена рецептора ЛНП идентифицированы при семейной гиперхолестеринемии [15] и такое же количество мутаций фенилаланингидроксилазы – при фенилкетонурии [13]. Сотни мутаций содержатся в базах данных о мутантных аллелях генов факторов VIII и IX свертывания крови (соответственно гемофилия А и В) и антитромбина III [20]. В относительно недавно охарактеризованном гене тирозинкиназы, специфичной для В-клеток (Х-хромосомный локус ВТК), идентифицированы уже более 100 мутаций, вызывающих одну из тяжелых форм наследственного иммунодефицита Х – сцепленную агаммаглобулинемию [40]. Выраженная генетическая гетерогенность характеризует также наследственные коллагенопатии, миодистрофию Дюшена и целый ряд других наследственных заболеваний – как распространенных, так и относительно редких. Следует подчеркнуть, что анализ так называемых спектров мутаций при различных формах наследственной патологии часто обнаруживает общие закономерности – наличие одной или нескольких преобладающих, или повторяющихся мутаций, встречающихся на значительном количестве обследованных семей, и редкая встречаемость большинства мутаций, многие из которых выявлены только в единственной семье. Типичные примеры частых мутаций – это делеция трех нуклеотидов в гене кистозного фиброза и остатка фенилаланина-508 (дельта-Р508) в его белковом продукте, которая в среднем обнаружена в 70% мутантных аллелей [18]. Другой пример частой мутации – точечная аминокислотная замена R408W в гене фенилаланингидроксилазы [13].

При оценке частот встречаемости тех или иных мутаций следует иметь в виду, что этот показатель существенно варьирует в различных популяциях и этнических группах, причем в обособленных этнических группах (немцы Поволжья, йеменские евреи, африканеры – первые колонизаторы Южной Африки, популяция Финляндии, религиозные изоляты в США, индейцы и др.) обнаруживаются некоторые мутации, специфичные для этих популяций и не встречающиеся в других регионах (см. [11, 15, 37]).

Выраженная гетерогенность мутантных аллелей генов человека, вызывающих наследственные заболевания, имеет следствием довольно редкую встречаемость истинных гомозигот по рецессивным болезням, несущих одну и ту же мутацию в обоих мутантных

аллелях. Чаще всего такая гомозиготность в действительности является двойной гетерозиготностью (компаунд-гетерозиготностью), при которой два аллеля несут различные мутации. Популяционные, этнические, и географические особенности распространения индивидуальных мутаций должны учитываться в изучении закономерностей возникновения и распространения наследственных болезней и в их практической ДНК-диагностике.

Установление корреляций между молекулярной природой генного дефекта и аномальным биохимическим фенотипом наследственной болезни не всегда возможно. Более или менее очевидны фенотипические последствия генных делеций и инсерций, нонсенс-мутаций или сдвигов рамки считывания. На примере гетерогенной группы мутаций, вызывающих талассемические синдромы, а также некоторых других наследственных дефицитов белков, установлены молекулярные основы количественной недостаточности экспрессии генов – мутации промоторов, сигналов сплайсинга AUG-кодона и его ближайшего нуклеотидного окружения, а также изменения структуры участков полипептидной цепи, являющихся субстратами для ферментов посттрансляционной модификации [1]. Гораздо менее очевидны молекулярные механизмы биохимического фенотипа некоторых мутаций, имеющих следствием нарушение внутриклеточного транспорта белков, их топографии в клетке и секреции. К таким формам наследственных дефицитов белков относятся гипосекреторные мутации гена альфа-1-антитрипсина (Z- и S-аллели), представляющие собой точковые аминокислотные замены с изменениями результирующего заряда белка, нарушениями его транспорта из эндоплазматического ретикулума в аппарат Гольджи и формирования в ходе транспорта специфической трехмерной структуры [12]. К этой группе мутаций можно отнести также самую частую мутацию локуса кистозного фиброза – дельта-Г508, при которой функциональная активность белка хлоридного канала нормальна, но нарушен его посттрансляционный процессинг и транспорт к плазматической мембране [10, 18].

Выраженная генетическая гетерогенность ряда наследственных болезней диктует необходимость установления взаимосвязей между индивидуальными мутациями и клиническими проявлениями заболевания. Эта проблема имеет существенное прикладное значение, так как выяснение клинического фенотипа, более или менее специфичного для конкретной генной мутации, дает возможность не только пренатальной и преекспрессивной диагностики болезни, но и прогнозирования ее дальнейшего течения и соответственно – рационального планирования профилактических и лечебных мероприятий. Однако, изучение этой проблемы встречает целый ряд трудностей в связи с резко выраженной вариабельностью клинической симптоматики наследственных болезней. Наиболее детально исследованы клинические проявления некоторых индивидуальных мутаций в гене кистозного фиброза, которые могут вызывать тяжелую (с поражением поджелудочной железы), умеренно тяжелую и легкую (с преимущественным поражением дыхательных путей) формы этого заболевания [18, 30]. В ряде исследований показано, что наиболее частая мутация локуса кистозного фиброза (дельта – F508) ассоциирована с тяжелой формой болезни. Сходный клинический фенотип характерен и для некоторых других мутаций (более редких). Другие группы мутаций вызывают среднетяжелую или мягкотекущую формы болезни. Наконец, существует группа мутаций, клинические проявления которых вариабельны и плохо прогнозируются [18].

При описании молекулярной природы количественных дефектов экспрессии генов следует отметить, что специфический количественный дефицит какого – либо одного белка или группы функционально родственных белков не всегда имеет в основе мутационные изменения соответствующих генов. Существует довольно большое количество примеров

наследственных дефектов экспрессии индивидуальных генов или групп членов, при которых не обнаруживаются структурные аномалии в кодирующих последовательностях этих генов, их экспрессионных сигналах и в более или менее протяженных 5' – и 3' – фланкирующих областях. По всей вероятности, такие вторичные, но строго специфические дефициты белков, играющие существенную роль в патогенезе болезни и являющиеся биохимическими маркерами заболевания, являются следствием мутационных событий в других генах, которые кодируют белки, необходимые для нормальной экспрессии "дефицитных" генов. В изучении такого рода транс – действующих мутаций неэффективен традиционный путь классической генетики "от дефицитного белка к мутантному гену" и более перспективен молекулярно – генетический подход, включающий стадии анализа сцепления биохимического фенотипа болезни с полиморфными маркерами различных хромосом и последующего позиционного клонирования. К мутациям этого типа можно отнести наследственные дефициты некоторых компонентов комплекса гистосовместимости HLA и недостаточность экспрессии генов, регулируемых цАМФ (первичная недостаточность специфических транскрипционных факторов) [29], дефицит белка профиллагрина в кератиноцитах при некоторых формах ихтиоза (нарушение посттранскрипционного созревания мРНК) [28], недостаточность аполипопротеина A1, имеющая в основе блок его протеолитического созревания [25], групповые дефициты некоторых лизосомальных гидролаз (недостаточность белков-активаторов) [32]. Недавно показано, что множественная недостаточность лизосомальных сульфатаз обусловлена мутациями гена, который кодирует фермент, катализирующий уникальную реакцию посттрансляционной модификации этих ферментных белков – превращение консервативного остатка цистеина в 2 – амино – 3 – кетопропионовую кислоту [31, 33]. Множественная недостаточность пероксисомальных ферментов связана с дефицитом белков, участвующих во внутриклеточном транспорте этих ферментов и в морфогенезе пероксисом [35].

Своеобразный пример трансдействующей мутации – это количественный дефицит церулоплазмينا, специфичный для болезни Вильсона. Детальное исследование механизмов недостаточности церулоплазмينا в нашей лаборатории показало, что в его основе лежит специфический блок транскрипции гена церулоплазмينا и снижение стационарной концентрации его мРНК-транскрипта в печени больных [4, 5]. В то же время анализ сцепления фенотипа болезни Вильсона с полиморфными генетическими маркерами показал, что locus болезни не имеет сцепления с геном церулоплазмينا (хромосома 3 человека) и локализован на хромосоме 13. В дальнейшем этот locus был выделен методами позиционного клонирования. Его секвенированием показано, что он кодирует трансмембранный белок, содержащий центры связывания меди и имеющий структурную гомологию с АТФазами Р-типа [37]. По видимому, мутации этого гена, обнаруженные при болезни Вильсона, являются транс- действующими мутациями, селективно вызывающими вторичную недостаточность транскрипции гена церулоплазмينا, хотя механизм действия этих мутаций и роль белка-продукта locus болезни Вильсона в регуляции транскрипции гена церулоплазмينا пока не ясны. Интересно отметить, что дефициты церулоплазмينا, возникающие вторично (вследствие мутаций гена болезни Вильсона) или первично (как следствие мутационной инактивации гена кодирующего церулоплазмин), ассоциированы с различными клиническими проявлениями (в первом случае – характерные для болезни Вильсона поражения подкорковых ядер головного мозга и печени, во второй – клиническая картина гемосидероза) [45]. Таким образом, мутации в разных генах, вызывающие сходный биохимический фенотип (полный или частичный дефицит церулоплазмينا), могут приводить к различным клиническим синдромам.

В результате интенсивного изучения семейной формы болезни Альцгеймера получены убедительные доказательства ее генетической гетерогенности, обусловленной существованием нескольких локусов, мутации которых вызывают биохимические, морфологические и клинические проявления этого заболевания. Основным биохимический признак болезни Альцгеймера – это аномальный процессинг белка предшественника амилоида с образованием из него амилоидогенного пептида, который агрегирует во внеклеточном матриксе головного мозга и образует патогномоничные болезни Альцгеймера амилоидные бляшки [11]. Ген белка-предшественника амилоида картирован на хромосоме 21 и в некоторых семьях обнаружены мутации этого гена, нарушающие процессинг белка-продукта [9]. В то же время доля таких мутаций в семьях с предрасположенностью к болезни Альцгеймера очень невелика, а в большинстве таких семей структура гена, кодирующего белок-предшественник амилоида, не изменена. Интенсивный анализ сцепления болезни Альцгеймера с полиморфными маркерами различных хромосом выявил гомологичные гены – кандидаты, которые локализуются на хромосомах 1 и 14, а также сцепленный с болезнью локус на хромосоме 19 [19]. Наиболее детально изучен локус болезни Альцгеймера, картированный на интервал 1 q21–42, который был выделен позиционным на хромосоме 1 клонированием и секвенирован [22, 23]. Этот ген кодирует мембранный белок, функции которого пока не выяснены. В частности, остаются неясными взаимосвязи мутаций этого белка и гиперпродукции амилоидогенного пептида. Таким образом, гетерогенность болезни Альцгеймера имеет как мультиаллельную, так и мультилокусную природу. Другой вариант мультилокусной природы заболевания – это семейная форма гипертрофической кардиомиопатии, которая морфологически проявляется как нарушение формирования и структуры саркомеров, в основе которого лежат мутации генов в различных саркомерных белков, в частности, альфа-тропомиозина и тропонина Т [38].

Таким образом, один и тот же биохимический фенотип в ряде случаев наследственной патологии может иметь в основе как мутации структурного гена, кодирующего определенный белок, так и различные трансдействующие мутации, вызывающие вторичную недостаточность этого белка. С другой стороны, дефицит одного и того же белка, вызванный мутациями в разных генах, может быть ассоциирован с различными клиническими синдромами.

Неоднозначность взаимоотношений генотип-фенотип при наследственной патологии человека может иметь в основе, наряду с трансдействующими мутациями, потенциальную возможность супрессии аномального фенотипа, молекулярные механизмы которой разнообразны и не всегда понятны. Некоторые варианты супрессии патологического фенотипа на разных уровнях экспрессии мутантного гена (транскрипция, сплайсинг пре-мРНК, взаимодействия ген-ген на уровне белковых продуктов) исследованы в наших работах [25, 34] и суммированы в обзорах [2, 3].

Следует упомянуть еще о двух формах наследственной патологии, характеризующихся сложными и мало предсказуемыми взаимоотношениями между первичным генным дефектом и клиническим фенотипом болезни – болезнях митохондриальной ДНК и группе заболеваний, в основе которых лежит экспансия триплетных внутргенных повторов.

В самом общем виде можно сказать, что основные элементы патогенеза разнообразных клинических синдромов, ассоциированных с мутациями митохондриальной ДНК, обусловлены двумя обстоятельствами. Во-первых, биохимический фенотип "митохондриальных" болезней – это прежде всего, нарушение биогенеза митохондрий и недостаточность образования энергии в реакциях биологического окисления и сопряженного

с ним фосфорилирования [41]. Во-вторых, в клинической картине митохондриальных синдромов преобладают симптомы поражения тех органов, функционирование которых наиболее четко зависит от интенсивного использования аэробных источников энергии, то есть различных отделов нервной системы, скелетных мышц, миокарда, органов зрения и слуха. В то же время вовлечение этих систем в клинический симптомокомплекс может существенно варьировать и одна и та же мутация митохондриальной ДНК часто имеет следствием разнообразные комбинации симптомов поражения указанных органов [21, 42]. Помимо этого, наличие клинических проявлений и их выраженность определяются не только мутациями митохондриальной ДНК как таковыми, но к количественным соотношением между молекулами мутантной и нормальной ДНК в тех или иных органах (уровнем гетероплазии). При этом прогрессирование болезни ассоциировано с репликативными преимуществами мутантных молекул митохондриальной ДНК, природа которых не выяснена [36].

Вторая группа наследственных болезней с недостаточно ясными отношениями между первичным генным дефектом и его биохимическими клиническими последствиями — это так называемые болезни экспансии триплетных повторов, к которым относятся синдром ломкой Х — хромосомы, миотоническая дистрофия, спинально-бульбарная мышечная дистрофия, хорей Гентингтона и некоторые другие болезни. Болезни этой группы характеризуются общими первичными изменениями структуры соответствующих генов — увеличением копийности тринуклеотидных повторов с превышением некоторой пороговой величины [7]. Этот феномен обусловлен неизвестными механизмами, причем в последовательных генерациях в пределах семьи наблюдается тенденция к возрастающей копийности этих триплетов, ассоциированной с утяжелением клинического течения болезни и ее более ранним началом [24]. В то же время эта группа болезней, имеющих сходные по природе и по механизму возникновения первичные генетические дефекты, не может трактоваться с позиций какого-то общего патогенетического механизма вторичных биохимических и клинических проявлений. Так, амплифицируемые триплетные повторы могут локализоваться в экзонах, кодирующих белковый продукт или 5' — и 3' — нетранслируемые зоны мРНК, их копийность в генах дикого типа и в мутантных аллелях широко варьирует, а структура этих повторяющихся триплетов в разных генах также различна (CAG, GGG, CTG) [7]. Исследование физических свойств триплетных повторов и их функциональных особенностей проведено на различных бесклеточных модельных системах. Показано, что триплетные повторы определенной критической длины образуют прочные нуклеосомные структуры, которые не расплетаются в процессах репликации ДНК и транскрипции [39, 43]. Этот факт объясняет дефицит мРНК, характеризующий всю данную группу заболеваний. Выявлены также другие аномальные свойства триплетных повторов, в частности тенденция к образованию *in vitro* шпилек и компактных структур ДНК высших порядков — триплексов, тетраплексов и др., патогенетическое значение которых не ясно [14, 27]. С другой стороны, недавно показано, что амплификация триплета CAG в кодирующей зоне локуса болезни Гентингтона и некоторых других генов, имеет следствием синтез аномальных белков-продуктов этих генов, содержащих избыточно длинные тракты (Gln)_n. По предварительным данным, следствием этой структурной аномалии, проявляющейся как доминантный признак, является нарушение функциональной активности белков и их способности к ассоциации с клеточными белками-партнерами [8, 16]. Таким образом, болезни экспансии триплетных повторов — это группа наследственных заболеваний, характеризующихся сходной природой первичного дефекта (увеличение копийности внутригенных триплетных повторов) и своеобразным типом наследования

(нарастание копийности триплетов в поколениях, ассоциированное с утяжелением клинических проявлений). В то же время биохимический фенотип этих болезней (т. е. фенотипические следствия амплификации триплетов), повидимому, специфичен для определенных нозологических форм и может быть связан, как с нарушениями высших уровней структурной организации генов и контроля их экспрессии так и со структурными аномалиями белков – продуктов.

В целом, неоднозначность взаимоотношений между первичным генетическим дефектом, биохимическим фенотипом болезни и ее клинической симптоматикой – это большая проблема современной молекулярной генетики человека, актуальность которой становится очевидной на фоне бурного прогресса в изучении нуклеотидных последовательностей генома человека и позиционного клонирования генов болезней. С позиций классической генетики различные варианты соотношений генотип-фенотип могут трактоваться как результат вариабельной экспрессивности или пенетрантности мутантных аллелей или действия генов-модификаторов и генов-супрессоров. По всей вероятности, эти понятия формальной генетики требуют молекулярно-генетической конкретизации, которая, по мере прогрессирования обращенной генетики становится ее ближайшей задачей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гайрхоки В.С. // Биополимеры и клетка – 1990 – Т 6 – N 7. С 3 – 13
2. Гайрхоки В.С. – Молекулярная генетика человека – достижения, проблемы, перспективы – СНБ – ИЭМ – 1994
3. Гайрхоки В. С // Вестник РАМН – 1996 – N 9 – С 8- 1 4
4. Нефах С А., Вахарловский В.Г., Гайцоки В. С.и др //Вестник АМН СССР – 1982 – N 1 – С. 53-63
5. Шварцман А.Л., Вахарловский В.Г., Гайцоки В.С., Неифак С.А // Докл. АН СССР. – 1981 – Т. 257 – С 717-720
6. Brom N 8, Goldstein J L. // Science – 1986 – Vol.232 – P 34-47
7. Caskey C N, Fizzuti A. Fu Y-H. et al // Science – 1992 –Vol. 256 – P. 784-789
8. Chamberlain N L. Driver. E D. Miesfeld R.L // Nucl. Acids Res – 1994 – Val 22 – P. 3181-3186
9. Citron N., Oldersdorf T., Haass C. et al. // Nature – 1992 -Vol 360 – P672 – 674
10. Collins F. S. // Science – 1992 – Vol 256 – P 727-7334
11. Crawford F, Goate A // Bioessays – 1992 – Vol. 14 – P 727-733
12. DeMayo J. L. , Sifers R N, Carlson S.N et al. // Amer. J Human Genet – 1986 – Vo3 39 – P. 270-274
13. Eisensmith R S. Goltsav A A. O'Neill C et al. // Amer J Human Genet, – 1995 – Vo7. 56 – P. 278-286
14. Gacy A.M., Goellner G, Juranic N. et al // Cell – 1995 – Vol 81 – P. 533 – 540
15. Hobbs H.H. // Human Mutation – 1992 – Vol. P. 445 – 466
16. Jennings C // Nature - 1995 - Vol. 378 - P/127
17. Kazazian H H., Wong H. Wong K. et al // Natura – 1988 – Vol. 332 – P. 164 – 1 66
18. Kerem B., Kerem E. // Eur .J. Human Genet – 1996 – Vol. 4, P. 65-73
19. Kosik K.S // Science – 1992 – Vol 89 – P. 780-785
20. Lane D.A., Olds R.J., Thein S.L. // Nucl Acids Res. – 1994 Vol. 22 – P 3356-3359
21. Lesienne P., Battaille N., Lucas-Heron B. // Biochim et. Biophys. Acta – 1995 – Vol. 1271 – P 159-163
22. Levy-Lahad E., Wijsman E.M., Nemens E. et al. // Science – 1995 – Vol. 269 – P 970-973
23. Levy-Lahad E., Wasco W., Foorkaj P et al. // Science – 1995 – Vol 269 – P. 973-977
24. Mahadevan M., Tsiledis C., Sabourin L. et al. // Science – 1992 – Vol 255 – P 1253-1255
25. Makrids S. C., Ruiz – Opazo N., Hayden M. et al. // Eur. J Biochem. – 1988 – Vol . 173 – P. 465-471
26. Mandelshtam M. Ju., Lipovetski B.M., Schwartzman A.L., Gaitskhoki V.S. // Human Mutation – 1993 – Vol. 2 – P 256 – 260
27. Mitchell J.E., Newbury S.F., McClillan J.A // Nucl. Acide Res. – 1995 – Vol. 23 – P. 1876 – 1881.
28. Nirunsuksirit W., Pressland R.B., Brumbaugh S.G. et, al // J. Biol. Chem – 1995 – Vol. 270 – P . 873 – 876
29. Petrij E., Giles R.H., Dauwerse H G. et al. // Nature – 1995 – Val. 376 – P 348 – 351
30. Potapova O. Ju., Voronina O. V., Gaitskhoki V.S. et al // Biochem. Med., Metab. Biol – 1994 – Vol. 51. – P 185-187
31. Rommelskirch W., Figura K // Proc. Nat. Acad. Sci. USA – 1992 -Vol. 89-P. 2561-2565
32. Sandhoff K., Klein A. // FEBS lett. – 1994 – Vol. 346 – P. 103-107
33. Schmidt B., Selmer T., Ingendoh A. et. al. // Cell – 1995 Vol. 82 – P 271-278

34. *Sohwartzman A. L., Kovalska A., Rujner J. et al. // Human Genet. – 1992 – Vol. 90 – P.169-170*
35. *Shinozawa N., Tsukamoto T., Suzuki Y. et al. // Science 1992 – Vol. 255 – P. 1132-1134*
36. *Shoubridge E.A., Karpati G., Hastings K.E.N.// Cell– 1990 – Vol.62 – P 43-49*
37. *Tanzi R.F., Petrukhin K., Chernov I. et al. // Nature Genet. 1993 – Vol.5 – P 344-350*
38. *Thierfelder L., Watkins H., Morae C. et al.// Cell – 1994 – Vol. 77 – P. 701-712*
39. *Usdin K., Woodford K.J.// Nucl. Acids Res. – 1995 – Vol. 23 – P. 4202-4209*
40. *Vihinen M., Iwata T., Kinnon C. et al.// Nucl. Acids Res. 1996 – Vol.24 – P. 160-165*
41. *Wallace D.G. // Ann. Rev. Biochem. – 1992 – Vol. 61 – P. 1175 – 1212*
42. *Wallace D.G. // Proc. Nat. Acad. Sci.USA 1994 -Vol 91 – P. 8739 – 8746*
43. *Wang Y.-H., Amairhaeri S., Kang S. et al.// Science – 1994 – V. 265 – P 669-671.*
44. *Windsor S., Taylor S., Lillicrap D.// Blood – 1994 – Vol 84 - P. 2202-2205*
45. *Yoshida K., Furihata K., Takeda S. et, al.// Nature Genet. 1994 – Vol. 9 – P 167-172*

MOLECULAR GENETIC HETEROGENEITY OF INHERITED DISEASES

V. S. Gaitskhoki

Research Institute for Experimental Medicine of the Russian Academy of Medical Sciences,
St. Petersburg

The review describes the results of the investigations into molecular heterogeneity of monogenic inherited diseases which could be revealed at the levels of the structure of mutant genes, biochemical phenotype of disease and its clinical manifestations. The multilocus origin of some diseases, the patterns of gene mutations, their types, the blocks of the gene expression and the variability of the biochemical phenotypes of diseases are characterized. The data concerning trans-acting mutations causing the specific secondary alterations of the biochemical phenotype and corresponding clinical manifestations are summarized. Some mechanisms of the suppression of pathological phenotype are analyzed.

Key words: Inherited diseases, molecular heterogeneity, mutations, biochemical phenotype