

Глава IX. Современная биология и медицина

Нормальная жизнедеятельность человека, как и особей любого другого вида, возможна только при сочетании тех экологических факторов, к которым шло приспособление в ходе его эволюции. Нарушение соответствия организма условиям существования приводит к гибели или развитию болезней.

Болезни могут быть вызваны самыми разными внешними воздействиями. Кроме того, существуют **наследственные болезни**, которые развиваются при наличии генетических изменений в половых клетках.

Не всегда можно провести четкую границу между наследственными и ненаследственными заболеваниями. Генетическая структура каждого организма неповторима. На один и тот же внешний фактор разные особи реагируют по-разному, т.е. имеют различную **предрасположенность к тем или иным заболеваниям**.

В основе практически любого заболевания лежит нарушение нормального функционирования клеток организма. Современная биология достигла такого уровня, который позволяет устанавливать молекулярные и клеточные механизмы развития патологии и целенаправленно искать и разрабатывать эффективные методы диагностики, предупреждения и лечения заболеваний.

§ 55. Влияние внешних факторов на здоровье человека

Заболевания могут быть вызваны изменением самых разных факторов внешней среды. Это может быть повышение уровня ионизирующего излучения или перепады давления, заражение вирусами или микроорганизмами. Изменения химического состава воздуха или пищи, которые происходят, в том числе и в результате производственной деятельности человека, также влияют на здоровье.

Выявление причины заболевания и клеточных механизмов его развития помогает выбрать методы лечения или способы предупреждения патологии.

Человек, как и другие животные, являясь гетеротрофом, не умеет синтезировать все необходимые ему вещества. Его нормальная жизнедеятельность нарушается при недостатке в продуктах питания некоторых ненасыщенных жирных кислот (§3), аминокислот (§5), витаминов (§12). В частности, при отсутствии витамина С (аскорбиновой кислоты) снижается способность организма противостоять инфекционным заболеваниям, уменьшаются регенерационные свойства эпителия, развивается цинга. У большинства животных это соединение синтезируется в организме из глюкозы, и только у некоторых млекопитающих, в частности, у приматов, соответствующий фермент “утерян” в ходе эволюции, т. к. они, будучи всеядными животными, получали

аскорбиновую кислоту в достаточном количестве с растительной пищей.

Часть витаминов человек получает в результате жизнедеятельности бактерий-симбионтов, живущих в кишечнике.

Для построения многих жизненно важных соединений человеку необходимо получать с пищей достаточное количество кальция, фосфора, железа и других биогенных химических элементов (§2). Так, при недостатке йода в пищевых продуктах нарушается функция щитовидной железы. Известно даже заболевание - эндемический зоб, которое поражает людей в тех местностях, где в почве и воде низкое содержание йода.

Нарушение функционирования организма наблюдается не только при недостатке, но и при избытке некоторых веществ. Так, известно заболевание, которое развивается при избытке витамина D; с увеличенным потреблением холестерина связывают развитие атеросклероза и ишемической болезни сердца и т.д.

Атеросклероз и ишемическая болезнь сердца находятся в списке самых распространенных заболеваний. Конечно, не всегда их причиной являются только внешние факторы, существует и генетическая предрасположенность. Но в этом случае требования к питанию должны быть особенно строгими. В частности, если в рационе больных атеросклерозом заменить насыщенные жирные кислоты полиненасыщенными, то их состояние значительно улучшается. Такой метод лечения был предложен после того, как выяснилось, что атеросклерозу практически не подвержены эскимосы Гренландии, которые потребляют большое количество рыбьего жира, содержащего полиненасыщенные жирные кислоты.

Особое внимание ученых и врачей привлечено к выяснению механизмов заболеваний, вызванных загрязнением окружающей среды продуктами производственной деятельности человека. Чужеродные для живых организмов вещества называют **ксенобиотиками** (греч. xenos - чужой и biotos - жизнь). Среди них есть вещества как неорганической, так и органической природы.

Из неорганических веществ следует особо упомянуть **токсичные металлы**. Про токсичность мышьяка знают все, но оказалось, что токсичным действием обладают и некоторые другие металлы, такие как свинец, кадмий, ртуть и даже широко распространенный алюминий.

Некоторые растения обладают способностью аккумулировать в себе определенные металлы, поэтому велика вероятность попадания их через цепи питания в организм человека. Клетки не справляются с утилизацией избыточного количества ионов металлов. Последние становятся инициаторами окислительных процессов, нарушающими нормальное функционирование прежде всего клеточных мембран. Кроме того, ионы чужеродных металлов

могут конкурировать с биогенными металлами за места в ферментах и других белках, при этом белки теряют свою активность. Результатом является либо острое отравление организма, заканчивающееся смертельным исходом, либо медленно развивающееся заболевание, которое может проявиться только через несколько лет.

Реакция на токсические металлы зависит и от дозы, и от питания (при полноценном питании действие тяжелых металлов проявляется слабее), и от индивидуальных особенностей организма. Для установления связи между содержанием того или иного металла в окружающей среде и заболеваниями человека обычно сравнивают частоту заболеваний в районах с разной степенью загрязнения. В загрязненных районах с более высокой частотой наблюдаются такие изменения в организме человека, как уменьшение иммунологической реактивности, аллергические заболевания, замедление физического и нервно-психического развития, анемия, развитие новообразований, хронические заболевания. В таких районах чаще рождаются дети с врожденными аномалиями развития.

Токсичные органические вещества вырабатываются живыми организмами для борьбы за место в экосистеме. Все вы, наверное, слышали о столбнячном или дифтерийном токсинах, о токсинах ядов пчел, скорпионов, ядовитых змей, растений и др. Однако количество токсинов естественного происхождения не идет ни в какое сравнение с количеством, вырабатываемым человеком. Лишь недавно человечество отказалось от применения боевых отравляющих веществ, но постоянно в окружающую среду поступают токсические органические вещества, образующиеся при сгорании ископаемого топлива и мусора, в виде отходов металлургической, химической и целлюлозно-бумажной промышленности и т.п. Выброшенные в атмосферу такие вещества обычно сорбируются на поверхности пылевых частиц и могут быть перенесены на большие расстояния.

Наиболее известные среди них бенз(а)пирен и группа хлорорганических веществ, известных под названием диоксины (рис. 55 - 1). Для этих веществ доказано выраженное канцерогенное действие.

Бенз(а)пирен - одно из веществ, образующихся при сгорании табака. В воздухе непроветриваемой комнаты, где находится курильщик, содержание бенз(а)пирена может в тысячи раз превышать то количество, которое считается относительно безопасным для здоровья. Таким образом, риск рака легких для находящихся в таких комнатах людей резко возрастает. Именно поэтому запрещают курить в служебных помещениях.

Диоксины отличаются химической устойчивостью и очень плохо выводятся из организма. Кроме канцерогенного действия, они обладают еще угнетающим действием на внутриутробное развитие организма и приводят к рождению детей с множественными уродствами, а, кроме того, резко снижают

иммунитет. Клеточный механизм действия диоксина заключается в том, что он присоединяется к одному из типов ферментов и меняет их действие так, что те начинают производить так называемые свободные радикалы, которые запускают окислительные процессы в клетке.

Инфекционные заболевания - это огромная область нарушений нормального функционирования организма в результате заражения микроорганизмами: вирусами, бактериями, грибами и простейшими. Часто болезнь развивается в результате интоксикации. Токсины могут ингибировать действие клеточных ферментов, нарушать нормальную проницаемость мембран и даже разрушать их.

Для того, чтобы успешно бороться с инфекционными заболеваниями, требуется детальное знание механизмов распространения инфекции и развития болезни. В различных случаях используются разные методы.

Для лечения инфицированных микроорганизмами людей часто применяют антибиотики, которые являются продуктами жизнедеятельности других микроорганизмов. Механизмы действия разных антибиотиков различны. Так, пенициллины препятствуют образованию клеточной стенки бактерий (§21), тетрациклины нарушают синтез нуклеиновых кислот и т.д.

При длительном применении антибиотиков рано или поздно появляются мутанты, устойчивые к их действию. Говорят, что “вырабатывается” устойчивость к антибиотику. Поэтому ведется постоянный поиск все новых и новых веществ, действующих на разнообразные процессы в клетках патогенных микроорганизмов. Иногда удается получить антибиотики с широким противомикробным действием путем химической модификации природных предшественников (ампициллин, например).

От многих инфекционных заболеваний предохраняет предварительная иммунизация инактивированными вирусами и бактериями либо их токсинами, сохранившими антигенные свойства (§24). Для борьбы с вирусными инфекциями предварительная иммунизация является наиболее действенным методом.

Традиционные вакцины - это либо убитые целые клетки, либо в значительной степени ослабленные вирулентные штаммы. Эти вакцины часто неэффективны, имеют малую продолжительность действия, иногда даже вызывают смертельный исход, опасны и трудны в изготовлении, дороги и не однородны по составу. Например, при вакцинации убитыми клетками возбудителя коклюша часто возникают побочные эффекты, имеющие неврологический характер. В то же время иммунизация обезвреженным коклюшным токсином дает хорошие результаты. Массовое производство таких мутантных токсинов дает генная инженерия.

Однако не от каждого вирусного заболевания помогает иммунизация. Например, ретровирусы (§9) находятся в организме как вирионы, содержащие РНК. Но кроме них существует интегрированная в хромосомы ДНК-копия вирусной РНК, к которой невозможно создать иммунитет. Иногда иммунизация

может даже принести вред, как это происходит в случае вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) (§24). Для борьбы со СПИДом разрабатываются совсем другие подходы. Одним из них может оказаться введение в организм больного коротких последовательностей РНК, комплементарных началу информационных РНК вируса, - **антисмысловые РНК**. С образовавшимися двуцепочечными участками не могут взаимодействовать рибосомы, синтез вирусных белков не происходит, следовательно, не образуются новые вирионы. Для полного избавления от вируса возможно использование гемосорбции - процедуры пропускания крови через специальные колонки, содержащие антитела и к вирусу, и клеткам, заражаемым вирусом. Эти антитела прикреплены к веществу, заполняющему колонку. Они сорбируют на себя вирионы, содержащиеся в крови, и клетки, среди которых могут быть как зараженные, так и незараженные. Кровь очищается от вируса, но лишенный одного из классов Т-лимфоцитов человек на две недели становится абсолютно беззащитным перед любой инфекцией, и его нужно содержать в идеально стерильных условиях. Через две недели появляются вновь синтезированные лимфоциты и человек полностью здоров.

Наиболее сильное влияние неблагоприятных внешних факторов проявляется при их действии на формирующийся зародыш. Около 2% детей рождаются с врожденными патологиями развития, вызванными воздействиями на материнский организм так называемых **тератогенов** (от греч. *teratos* - урод). Это ионизирующее излучение, гормональные или противоопухолевые препараты, инфекционные заболевания такие, как краснуха, токсоплазмоз, герпес и др.

Вопросы

- Какие организмы способны синтезировать все необходимые им органические вещества?
- Для чего используются в клетках ионы железа, кальция, калия, натрия?
- Какие процессы будут нарушены в клетке, если мембраны потеряют свойство избирательной проницаемости?

§ 56. Наследственные заболевания

Каждый сотый ребенок рождается с наследственной патологией. Количество известных наследственных заболеваний превышает 4 тысячи. Среди них есть **моногенные заболевания**, т.е. являющиеся результатом мутации одного гена, но есть и такие, которые обусловлены комплексом генов. Некоторые наследственные болезни лечат терапевтически, в том числе и с помощью продуктов, полученных методами генной инженерии. Создаются методы внедрения необходимой генетической информации непосредственно в клетки больного человека.

Разрабатываются **методы пренатальной** (лат. *prae* - впереди и *natalis* - относящийся к рождению) **диагностики**, которые позволяют диагностировать некоторые патологии у зародышей на ранних этапах внутриутробного развития.

Наследственные заболевания составляют примерно четвертую часть от всех врожденных патологий. Они являются результатом мутаций в одном или нескольких генах.

Генетические нарушения могут приводить к гибели эмбриона на разных стадиях развития, могут быть причиной ранней (до года) смерти ребенка, могут проявиться сразу после рождения или во взрослом состоянии. Так, серповидноклеточная анемия (§ 5) начинает проявлять себя только после рождения ребенка, так как ген, кодирующий β -цепь гемоглобина, не работает у плода (молекула гемоглобина плода состоит из цепей α и γ . В постэмбриональном развитии ген, кодирующий γ -цепь, прекращает работу и включается ген, ответственный за синтез β -цепи).

Существует тяжелое наследственное заболевание - хорья Гентингтона. Оно выражается в нарушении координации движений и развитии слабоумия. Определяется оно доминантным геном с полной пенетрантностью 25, расположенным в 4-й хромосоме. Признаки болезни начинают выявляться только после достижения больным 20-25 лет. Часто к этому времени человек успеваает оставить потомство и, следовательно, передать ген по наследству.

Ребенок может получить генетическое заболевание по наследству от своих далеких предков. Но мутация может возникнуть и при формировании половых клеток у его непосредственных родителей. Анализируя родословные (рис. 29 - 10; 56 - 1), можно установить, определяется заболевание доминантным или рецессивным геном? В какой хромосоме расположен ген: в половой или аутосоме (рис. 56 - 2)?

Частота мутантных аллелей в популяции, как правило, невелика, поэтому мала вероятность встречи двух гетерозигот, в потомстве которых возможно появление ребенка с патологическим признаком. Однако эта вероятность во много раз увеличивается для детей, родившихся в близкородственных браках (рис. 56 - 2; 56 - 3).

Патология может развиваться не только при наличии мутантных генов, но и в случае увеличения их числа, например в случае дупликации участка хромосомы или наличия лишней хромосомы. Например, при неправильном расхождении хромосом в первой анафазе мейоза могут возникнуть клетки с 22 и 24 хромосомами. При слиянии их с нормальной гаметой возникают зиготы с 45 и 47 хромосомами. Судьба такой зиготы зависит от того, какая хромосома отсутствует или какая хромосома лишняя. Если

недостает аутосомы, то такие зародыши гибнут на разных стадиях внутриутробного развития. В случае 47 хромосом в диплоидном наборе все зависит от того, какая хромосома лишняя. Если это 1-20-я или 22-я хромосомы, то также наблюдается гибель во внутриутробном периоде развития зародыша, либо новорожденный рождается с многочисленными пороками развития и вскоре погибает. Если лишняя 21-я хромосома, то у ребенка диагностируют синдром Дауна. Патология названа так по имени описавшего ее впервые врача. Она проявляется в задержке роста, умственной отсталости, и множественных нарушениях развития, которые приводят к более быстрому старению организма и сокращенной продолжительности жизни.

Изменения в числе половых хромосом проявляются немного иначе. Дело в том, что Y-хромосома содержит лишь несколько генов, влияющих на определение мужского пола, основная часть ее ДНК генетически неактивна. X-хромосома содержит около 2000 генов. Получается, что у мужских организмов находятся одна доза этих генов, а у женщин - две, но работает только одна из них. Вторая половая хромосома женских особей практически не функционирует. Таким образом, лишняя Y-хромосома у мужчин с XYY-набором половых хромосом практически себя не проявляет. Лишняя X-хромосома у женщин (XXX) также проявляет себя не значительно. Даже лишняя X хромосома у мужских особей (XXY) вызывает не такие большие изменения, как наблюдаются при синдроме Дауна. Более того, жизнеспособны женские особи с одной половой хромосомой (X0), а нарушения их развития, так как у особей XXY, связаны с изменением роста и недоразвитием половых органов. Умственное развитие меняется незначительно.

Успех лечения наследственных заболеваний различен в каждом конкретном случае. Например, существует заболевание фенилкетонурия. Оно развивается при недостатке фермента, превращающего аминокислоту фенилаланин в тирозин. В результате в организме наблюдается, с одной стороны, нехватка тирозина, который необходим для синтеза пигмента - меланина, гормона - тироксина и других веществ. С другой стороны, имеется избыток фенилаланина, который у здоровых особей превращается в тирозин, а затем расщепляется до углекислого газа и воды и таким образом выводится из организма. Развивается заболевание, которое проявляется в значительной задержке умственного развития. Считается, что фенилаланин вступает в несвойственные ему реакции и возникающие продукты, отравляют клетки головного мозга. Это заболевание научились лечить с помощью специальной диеты, в которой строго контролируется содержание аминокислот фенилаланина и тирозина. Чем раньше начинают такую диету, тем успешнее лечение.

Ряд моногенных наследственных заболеваний в настоящее время поддается лечению введением в организм белков, синтезированных генно-инженерными методами (сахарный диабет). Разрабатываются методы **генотерапии** - внедрение в клетки гена, который обеспечивает синтез белка в клетке. Для этого необходимо иметь последовательность, кодирующую нормальный белок, встроенную в подходящий вектор (§54). Клетки больного выделяют, внедряют в них ДНК, затем ведут отбор в клеточной культуре тех клеток, в которые ген встроился и где он работает. Эти клетки размножают и вводят больному. Такую процедуру можно проделать с клетками печени, костного мозга и некоторыми другими. К сожалению, такие клетки вскоре погибают и необходимо всю процедуру повторять, но, тем не менее, состояние больных улучшается хотя бы на некоторое время.

Заболевания, зависящие от многих генов, связанные, например, с изменением числа хромосом, пока лечить не удается. Здесь на помощь приходят методы пренатальной диагностики. Они позволяют установить генетические нарушения в зародыше в возрасте нескольких недель внутриутробного развития. В этом случае родители имеют возможность решить, хотят ли они иметь неизлечимо больного ребенка.

Существует служба медико-генетического консультирования, куда обращаются родители, у которых высок риск рождения больного ребенка (возраст женщины старше 39 лет, ранее обнаруженные в семье наследственные заболевания, воздействие ионизирующего излучения или химических мутагенов и др.).

Знание генетических причин развития некоторых патологий позволяет оценить риск появления больного ребенка.

Например, в консультацию обращается супружеская пара, у которой первый ребенок с синдромом Дауна. Их интересует, какова вероятность того, что их второй ребенок будет здоровым? Обследование их первого ребенка обнаруживает у него 47 хромосом, три 21-х хромосомы. Частота неправильного расхождения хромосом 21-й пары составляет в среднем для популяции 0,001-0,002. Однако иногда встречаются случаи, когда в клетках индивидуума с синдромом Дауна обнаруживают 46 хромосом. Тогда проводят детальный анализ хромосом обоих родителей. Часто оказывается, что у одного из родителей кариотип изменен: небольшой участок 21-й хромосомы прикреплен к какой-то другой хромосоме, которая при этом увеличилась в размерах. Для того, чтобы обнаружить эту хромосомную перестройку иногда необходимо использовать методы дифференциального окрашивания хромосом (§ 14) (рис. 56 - 4). Перенос участка хромосомы с одного места на другое часто не сказывается на фенотипе индивидуума с такой перестройкой хромосом. Однако при расхождении хромосом в мейозе могут получаться **несбалансированные гаметы**, в которых либо не хватает генетического материала, либо он оказывается в тройной дозе (рис. 56 - 5).

В такой ситуации вероятность рождения ребенка с синдромом Дауна составляет 1/3.

При высоком риске рождения больного ребенка проводят дальнейший анализ. Крупные пороки развития зародыша можно выявить при анализе крови материнского организма, в которой в этих случаях обнаруживают специфические белки. Информацию о крупных пороках дает также ультразвуковая диагностика плода. Но для анализа кариотипов или установления моногенных заболеваний необходимо исследовать клетки плода.

Для этого, не повреждая зародыш, берут клетки ворсинок хориона или лимфоциты из крови пуповины. Помещают их в искусственные условия и стимулируют клеточные деления.

В настоящее время научились диагностировать уже более 1000 моногенных болезней. В клетках зародыша можно обнаружить не только отсутствие нормально работающего фермента, но и определить измененный ген. Здесь помогает ДНК-диагностика, в основе которой лежат методы молекулярной биологии позволяющие обнаружить изменения первичной структуры ДНК. Эти методы постоянно совершенствуются. Предпринимаются попытки проводить диагностику генных болезней в клетках зародыша до того, как он имплантируется в стенку матки. Для этого от зародыша на стадии 8 клеток берут 1-2 бластомера, анализируют их ДНК и, если патология не обнаруживается, зародыш имплантируют в матку. Такой способ предупреждения наследственных заболеваний кажется наиболее перспективным.

Вопросы

- В чем различие между наследственными и врожденными заболеваниями?
- Какими методами можно установить, что заболевание является наследственным, а не зависит от внешних условий?
- Как можно установить рецессивность или доминантность мутации и ее локализацию в половой хромосоме или аутосоме у человека? А у дрозофилы?
- На рис. 56 - ??? найдите пары хромосом №1, №2, №3, хромосомы №№ 13-15, №№ 19-20, №№21-22 + Y.
- Как вы считаете, можно ли отличить на препаратах женский кариотип от мужского, не применяя методы дифференциального окрашивания?

- Как будет проявляться доминантный признак в поколениях, если ген, его определяющий, находится в Y-хромосоме?