

Такая разная ТИШИНА



Кандидат
биологических наук
О.Л.Посух

Становятся привычными телевизионные передачи, сопровождаемые сурдопереводом. Число глухих и слабослышащих неуклонно возрастает. Слух слабеет с возрастом, после болезней, стрессов, шума. Но у половины детей, глухих от рождения, глухота предопределена их генами. В статье рассказывается о самой распространенной причине генетической потери слуха.

Молоточек, наковальня, стремя и другие

Орган слуха — наверное, самый сложный и тонко устроенный «прибор» в организме человека. Ушная раковина улавливает звуковые волны из окружающего мира, которые по слуховому проходу направляются в отделенное барабанной перепонкой среднее ухо. Приняв слуховые волны, барабанная перепонка начинает вибрировать и приводит в движение три изящные миниатюрные косточки с названиями, говорящими об их форме: молоточек, наковальня и стремя. Их движения передаются в заполненное жидкостью внутреннее ухо, называемое также лабиринтом из-за сложности его анатомического строения. Лабиринт состоит из вестибулярного и слухового отделов. Спирально закрученный слуховой отдел похож на улитку, поэтому так и называется.

В улитке находится «святая святых» слухового прибора — кортиева орган, состоящий из мембран и тысяч специализированных клеток. Сенсорные волосковые клетки, настроенные на прием звуковых волн разной частоты, улавливают колебания жидкости внутреннего уха, насыщенной ионами, и генерируют электрические импульсы. Другие типы клеток обеспечивают «электрическую разрядку» системы. Ионы, проходя по особым каналам, соединяющим между собой соседние клетки, вновь выходят в жидкость внутреннего уха. При этом происходит каскадная поляризация и деполяризация клеток. Электрические импульсы по слуховым нервам попадают в слуховые центры головного мозга, где и анализируется звук: мы слышим и понимаем то, что слышим, — речь, крик, шепот, музыку, звуки опасности.

Понятно, что нарушение в любом звене этой цепочки может отнять у человека способность слышать. Сбой в звене проводящем (наружное и среднее

ухо) приводит к кондуктивной потере слуха, а нарушения структур звуковосприятия (внутреннее ухо, слуховые нервы) вызывают нейросенсорную потерю слуха.

Причины разбалансировки работы этого сложного механизма многообразны: возрастные изменения в тонких структурах органа слуха, инфекции, громкий или длительный шум, травмы, сильный стресс, прием некоторых лекарств. Среди людей в возрасте 50—60 лет слабослышащих примерно 20%, а после 70 лет — более 40%.

Но еще в древности было замечено, что потеря слуха может передаваться по наследству. В среднем один ребенок из тысячи рождается глухим, и глухота половины из них предопределена генами.

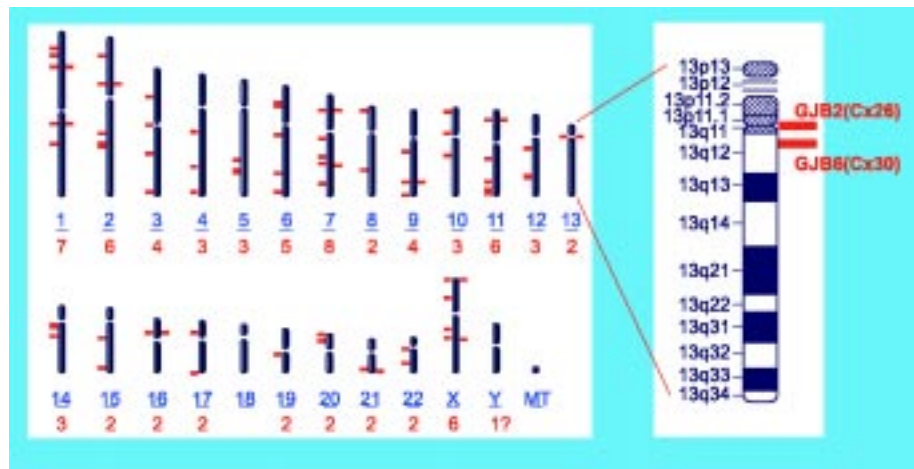
Глухота по наследству

Что сегодня известно о наследственной глухоте? Предполагается, что существует не менее трехсот генов, кодирующих разные белки, которые необходимы для нормальной слуховой

функции. Это примерно 1% всех генов человека! Некоторые из них специфичны только для слуховой функции, другие производят белки, работающие как в органе слуха, так и в других органах и тканях. Дефекты в таких генах могут вызывать множественные патологические изменения в разных органах — синдромы. Известно уже около 400 синдромов, включающих глухоту. Но это не более 30% всех случаев наследственной потери слуха. В 70% случаев единственная патология — глухота, причем чаще всего встречается ее нейросенсорная форма.

Изучение молекулярных механизмов слуховой функции и идентификация генов, ее контролирующих, начались относительно недавно. В 1999 году в журнале «Clinical Genetics» вышла статья с символическим названием «Начало молекулярной эры исследований слуха и глухоты», авторы которой отметили, что в последние два года эти исследования существенно продвинулись вперед. Тогда было известно только о нескольких генах, дефекты которых вызывают глухоту. С тех пор прошло совсем немного времени, но полученные результаты весьма значительны. Специалисты по генетике человека картировали на хромосомах многие участки (локусы), ответственные за глухоту: число таких локусов приближается к 90 (рис. 1). Иденти-

1
Гены, ответственные за нарушения слуха, в геноме человека. Число сверху — номер хромосомы, снизу — количество «подозреваемых» генов в этой хромосоме. МТ — митохондриальный геном. Крупно показана 13-я хромосома с генами коннексинов





2
Коннексиновые
каналы

3
Коннексиновые
«визитки».
В различных точках
земного шара
встречаются разные
мутации гена GJB2,
вызывающие потерю
слуха



фицировано несколько десятков генов, повреждения которых вызывают нарушения слуха, они найдены практически на каждой хромосоме. Кроме того, описано несколько патогенных мутаций и в митохондриальной ДНК.

Коннексины виноваты больше всех

Удивительно, что при всем этом генетическом разнообразии подавляющее большинство случаев нейросенсорной глухоты в некоторых странах определяется одним локусом на 13-й хромосоме. В нем находятся два гена, которые кодируют белки коннексины.

Известно около 20 белков, входящих в семейство коннексинов. Это трансмембранные белки: строительные блоки для межклеточных каналов, по которым проходят ионы калия и другие малые молекулы. Такие каналы, собранные из коннексинов одного или двух типов, работают в самых разных тканях организма. В кортиеовом органе межклеточные каналы образуют в основном два белка: коннексин 26 (Cx26) и коннексин 30 (Cx30), несколько различающиеся по структуре и молекулярному весу. Шесть коннексинов (одинаковых или разных) соединяются вместе и образуют полую трубочку — коннексон, пронизывающий мембрану клетки. Своей торцевой частью он прищипывается к коннексону соседней клетки, так что получается канал, по которому и движутся ионы (рис. 2). Упорядоченное открытие и закрытие каналов обес-

печивает реполяризацию клеток, о которой говорилось вначале.

Ген коннексина 26 имеет номенклатурное название GJB2. Благодаря простоте его организации и миниатюрности размеров (кодирующая область GJB2, где, собственно, и записана структура белка, составляет всего 681 нуклеотидную пару) были разработаны быстрые и надежные методы его мутационного анализа. Сейчас уже известно более 90 различных мутаций гена GJB2. Мутации — замены нуклеотидов, выпадения (делеции) или дополнительные вставки (инсерции) одного или нескольких нуклеотидов, изменяющие ДНК-последовательность гена, — так или иначе нарушают структуру и функции нормального белка Cx26. Это, в свою очередь, приводит к дефектам формирования коннексиновых каналов и в конечном счете — к нарушению звуковосприятия. Мутации гена коннексина 30 (GJB6) встречаются реже, но тоже могут приводить к нейросенсорной потере слуха.

«Коннексиновая» глухота наследуется в большинстве случаев по рецессивному типу. Иначе говоря, у глухого человека (рецессивной гомозиготы) в обеих копиях (аллелях) гена GJB2, полученных от матери и отца, есть мутации. Если же мутантная копия только одна, а вторая нормальная, то человек является гетерозиготным носителем этой мутации, причем слух у него нормальный. Другие GJB2-мутации наследуются доминантно: для нарушения слуха достаточно присутствия

только одной мутантной копии гена GJB2. Известно, что GJB2 экспрессируется и в клетках кожи, причем некоторые его доминантные мутации вызывают наряду с глухотой и кожную патологию.

Коннексиновые «визитки»

Хотя уже описано около сотни мутаций гена GJB2, чаще всего выявляются несколько «главных» рецессивных мутаций, а другие обнаруживаются только у отдельных глухих пациентов. Оказалось также, что мировое распределение «главных» мутаций зависит от этнического происхождения популяций. Таким образом, отдельные коннексиновые мутации могут быть своего рода визитными карточками, характеризующими ту или иную человеческую группу.

Так, у европейцев с нейросенсорной потерей слуха чаще всего (до 50% случаев) выявляют мутацию 35delG. В популяции евреев ашкенази превалирует мутация 167delT, у африканцев — R143W, в Индии — W27X, в Японии, Китае, Корее — мутация 235delC (рис. 3). Для многих популяций сейчас известна и частота гетерозиготного носительства коннексиновых мутаций. Недавний анализ, проведенный в 27 странах Европы и Среднего Востока, показал, что в среднем 1,9% жителей этих стран — носители мутации 35delG. Распространена эта мутация неравномерно: например, в Средиземноморье она встречается чаще, практически у каждого тридцатого человека. Специальный генетический анализ показал, что аллели с мутацией 35delG у европейцев происходят от одной предковой мутации, которая возникла предположительно на территории Древней Греции около 10 000 лет назад и затем широко распространилась по Европе. Аллели с мутацией 35delG у белых американцев имеют европейские «корни».

В азиатских странах, таких, как Япония, Китай, Корея, частота «коннексиновой» глухоты несколько меньше, чем у европейцев, причем мутация 35delG отсутствует вовсе или крайне редка, а основную роль играет другая — 235delC. Для этой мутации группа японских и американских ученых также по-

лучила молекулярно-генетические доказательства единства ее происхождения и предложила сценарий ее широкого распространения среди северо-восточных азиатских групп. Суть его состоит в том, что прародиной мутации 235delC были территории вокруг озера Байкал, где в прошлом обитала древняя недифференцированная группа северных монголоидов. Затем неоднократные миграции способствовали распространению мутации 235delC по всей Северо-Восточной Азии вплоть до Японии. Грубая оценка возраста этой мутации — около 11 500 лет. Таким образом, предполагается, что мутация 235delC возникла после разделения древнего населения на европеоидов и юго-восточных монголоидов, которое произошло 15 000–35 000 лет назад.

Глухота на Алтае

Территория Сибири оставалась «белым пятном» на карте мирового распределения коннексиновых мутаций до того, как в 2002–2003 годах мы провели молекулярно-генетический скрининг нейросенсорной потери слуха у населения Республики Алтай. У группы людей с предположительно генетической потерей слуха был полностью «прочитан» ген коннексина 26. Кроме того, мы скринировали (с помощью специальных методов искали в геноме этих людей) специфическую делецию в гене коннексина 30 и пять митохондриальных мутаций, которые наряду с мутациями коннексина 26 в некоторых странах уже включены в комплексную молекулярно-генетическую диагностику потери слуха.

Генетических дефектов коннексина 30 и митохондриальной ДНК мы не обнаружили, а у 24% обследованных глухота, как выяснилось, была обусловлена комбинацией пяти различных мутаций Sx26. Люди, которых мы обследовали, были в основном алтайцы и русские, относящиеся соответственно к двум этническим группам — монголоидной и европеоидной. Как выяснилось, частоты мутаций Sx26 и их спектр у русских и алтайцев заметно отличаются. Общая частота мутаций Sx26 у русских составила 47%, что соответствует «европейскому» уровню выявления «коннексиновой» глухоты. Кроме того, основной мутацией у русских была «европейская» 35delG (34%). У алтайцев этой последней мутации не было вообще. Общая частота мутаций Sx26 у них несколько превышала 8%, с преобладанием «азиатской» мутации 235delC (около 7%). Нас также интересовала частота носительства мутаций Sx26 среди коренного населения Алтая, и в одном административном районе республики нам удалось оце-

нить ее у не связанных близким родством алтайцев с нормальным слухом. Оказалось, что среди них на каждые 22 человека приходится один с мутацией 235delC. Эта одна из самых высоких в мире частот гетерозиготного носительства мутаций Sx26!

Гипотеза о том, что прародина мутации 235delC, широко распространенной в азиатских популяциях, находилась где-то в районе Байкала, была выдвинута практически в то самое время, когда мы работали на Алтае. Известно, что в прошлом и Алтае-Саянский регион, и прибайкальские территории были исходными точками разновременных человеческих миграций — это подтверждено археологическими, историческими и генетическими данными. Нам кажется вполне вероятным, что Алтай также может претендовать на роль прародины азиатской мутации 235delC, а его коренные жители — возможно, прямые потомки тех древних людей, у которых эта мутация возникла.

«Сообщество глухих»: новая жизнь и новые тревоги

Отвлечемся пока от наших находок на Алтае и зададимся глобальным вопросом: почему же при всем разнообразии известных генов глухоты в некоторых странах подавляющее большинство случаев генетически обусловленной потери слуха связано с мутациями одного-единственного гена, кодирующего коннексин 26? («Гены глухоты» — название условное, и, как правило, специалисты его не используют. В первых, степень участия гена в патологии слуховой функции может зависеть от других, в том числе и негенетических факторов, а во-вторых, генетически обусловленное нарушение слуха — не обязательно полная глухота.)

Теоретически частота любой мутации, нарушающей слух, должна поддерживаться на очень низком уровне, если не возникает каких-то особых условий. Очевидно, что у животных особи, слышащие звуки внешнего мира, имеют больше шансов дожить до того момента, когда будет найден брачный партнер и появится на свет потомство. Глухие же особи часто элиминируются отбором, вообще не оставляя потомства: их репродуктивные шансы существенно ниже. Следовательно, все новые случаи генетической глухоты должны быть либо вновь возникающими доминантными мутациями, либо рецессивными гомозиготами, рожденными от слышащих родителей — носителей рецессивной мутации. В том и другом случае частота генетической глухоты будет достаточно низкой.

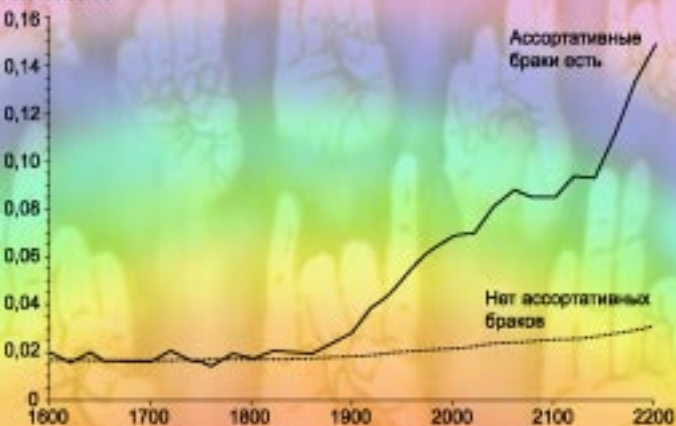
До сравнительно недавнего времени это относилось и к глухим людям, которые из-за невозможности полноценных социальных контактов жили в глубокой изоляции и в худших по сравнению с другими людьми экономических условиях. Но например, в США за последние 200 лет стало почти вдвое больше людей с врожденной глухотой. Схожие данные можно найти и для некоторых европейских стран. Чем это объяснить?

Введение жестового языка в Европе и создание школ для глухих 300–400 лет назад переменяло жизнь людей, лишенных слуха, и помогло им прорвать социальную изоляцию. Возможность изъясняться на понятном другим языке резко повысила коммуникативность глухих, увеличила их шансы вступить в брак и родить детей. Особенно актуальным это стало для людей, глухих с рождения или раннего возраста (то есть потерявших слух до начала развития речи): для них язык жестов, как правило, становится единственным способом общения. В странах, где существует развитая образовательная система для лишенных слуха, формировалось особое человеческое сообщество — «Deaf culture» («культура глухих», или «сообщество глухих»), где браки между глухими предпочтительны, потеря слуха не рассматривается как недостаток или дефект и многие глухие супруги хотят родить таких же детей.

Рецессивные формы «коннексиновой» глухоты, как правило, проявляются с момента рождения или в раннем возрасте. От брака рецессивных Sx26-гомозигот, у которых причина потери слуха одинакова, могут родиться только глухие дети, и с той же самой причиной глухоты. Такой брак называется некомплементарным, в отличие от комплементарного, когда в браке находятся люди с различными генетическими причинами потери слуха. В комплементарных браках рождаются слышащие дети, у которых дефект гена одного из родителей компенсируется работой нормального гена другого родителя. (Конечно, бывают и другие варианты «глухих» брачных пар с самыми разными, генетическими и негенетическими, причинами глухоты.) Так вот, простые теоретические расчеты показывают, что некомплементарные браки глухих могут существенно увеличить частоту какой-либо рецессивной мутации глухоты в последующих поколениях.

В США ретроспективно анализировались браки глухих людей, их родословные и потомство, начиная с XIX века. Было показано, что наряду с ростом общего числа браков между глухими число некомплементарных бра-

Частота
Сх-гомозигот



4

Компьютерное моделирование показывает, что, если глухие предпочитают вступать в браки с глухими же, число Сх-гомозигот (и, как следствие, людей с генетически обусловленной глухотой) должно резко возрасти.

(Из: W.E.Nance, M.J.Kearsey, *American Journal of Human Genetics*, 2004, v.74, 1081–1087)



ЗДОРОВЬЕ

ков практически удвоилось. Весьма вероятно, что высокая частота «коннексиновой» глухоты, наблюдаемая в наши дни, стала результатом предпочтительного (ассортативного) выбора брачного партнера по принципу «такой же, как я», в совокупности с возросшей «приспособленностью» глухих людей. Эти выводы подтверждает и компьютерное моделирование (рис. 4).

Такая ситуация могла иметь место в странах с достаточно долговременной традицией заключения браков между глухими — в Европе и США. В азиатских странах, видимо, такой традиции не существовало. Например, в Индии браки между глухими были запрещены. Ни у одного из 620 детей, которые учились в центральной школе для глухих в Улан-Баторе, образовавшейся только в 50-х годах XX века, родители не были глухими, да и жестовый язык в Монголии был внедрен только в 1994 году. Доля «коннексиновой» глухоты в наследственной потере слуха для Монголии оценивается в 2–4% — это существенно ниже, чем в европейских странах.

Остров Бали и бедуины

Но не только «коннексиновая» глухота может так широко распространиться, как это произошло в Европе и США. При определенных условиях и некоторые другие формы глухоты могут стать основными в какой-либо популяции. Чтобы разобраться в этом, нам придется переместиться из развитых стран к тем уголкам мира, где сохранились традиционные обычаи.

Так, в одной деревне на острове Бали, где живет чуть более 2000 человек, число глухих достигает 2% — это в 20 раз больше, чем в среднем в мире. Выяснилось, что единственная генетическая причина этой глухоты — рецессивная мутация в гене миозина, и примерно каждый пятый слышащий

житель деревни является ее носителем. В прошлом население деревни создало собственный язык жестов, которым в равной степени овладели и глухие, и нормально слышащие, так что глухие в этой деревне не были лишены общения. А браки между глухими наряду с полноценной адаптацией резко увеличили частоту «миозиновой» глухоты в этой деревне. Таким образом, «миозиновая» мутация, когда-то привнесенная первыми поселенцами, не только не потерялась в ряду поколений, а, напротив, сохранилась и достигла большой частоты. Этому способствовали относительная изоляция и ограниченная численность данной группы (генетики называют это явление «эффект основателя»).

Наследственная глухота у бедуинов Северной Африки и Среднего Востока имеет другую историю. В некоторых бедуинских племенах почти 3% глухих. Известно, что у бедуинов также есть свой собственный язык жестов, но браки между глухими бедуинское общество не приветствует. Зато традиционными особенностями брачной структуры этого народа всегда были полигамия и близкородственные браки (инбридинг), частота которых достигала 30–40%. В результате долговременного инбридинга у бедуинов существенно возросли частоты не менее четырех разных форм генетической глухоты, а также некоторых других рецессивных генетических болезней.

Снова на Алтай

Полученные нами данные о различном мутационном спектре и разной степени участия коннексина 26 в потере слуха в разных этнических группах населения Алтая, несомненно, будут полезны при организации молекулярной диагностики наследственной глухоты в этом регионе. Но многое еще осталось невыясненным.

Действительно ли Алтай — прародина мутации 235delC, широко распространенной по азиатским странам? Характерна ли высокая частота носительства этой мутации для всего коренного населения Алтая? И если это так, какие механизмы поддерживают ее? И почему на фоне этой высокой частоты мы обнаружили сравнительно немного случаев «коннексиновой» глухоты у алтайцев? Есть ли в этой популяции другие гены глухоты — уже известные или пока неизвестные?.. Ответы на эти и другие вопросы, вероятно, следует искать с учетом своеобразия коренного населения Алтая.

Алтайцы, численностью около 60 000 человек, по сей день в большинстве своем живут в небольших поселках, образовавшихся в местах их традиционного расселения. На протяжении многих веков у алтайцев существовала родовая структура, причем родовая принадлежность определялась по отцовской линии. Алтайцы всегда следовали строгим социальным брачным правилам, которые запрещают и браки с родственниками из рода отца, и близкородственные браки (так называемая патрилинейная родовая экзогамия). Представители разных алтайских родов совместно жили на определенных, ограниченных пастбищными угодьями, территориях, в пределах которых подбирались брачные партнеры. Алтайцы сохранили и национальную культуру, и свой родной язык, но у нас пока нет данных о существовании алтайского жестового языка и тенденции заключения браков между глухими. Единственная школа для глухих детей в республике образовалась недавно, и можно предположить, что в прошлом вероятность брака между глухими людьми в условиях их относительной разобщенности была очень низкой.

Хочется надеяться, что дальнейшее изучение всех аспектов наследственной глухоты на Алтае не только позволит ответить на уже возникшие вопросы, но и принесет новые знания о причинах и закономерностях распространности генетической потери слуха.

