

Загадка семьи Дарвина: генетический аспект

М.Д.Голубовский,
доктор биологических наук
Санкт-Петербург

Бесплодные браки

Согласно статистике, около 10—15% браков остаются бесплодными. Нарушением в репродуктивной функции считают ситуацию, когда при регулярной половой жизни и желании иметь детей беременность не наступает в течение года. В норме у 30% супружеских пар она случается в первые три месяца совместной жизни, у 60% — в течение семи, а у остальных 10% — через 11—12 мес после вступления в брак. Различают три группы бесплодия — женское, мужское и комбинированное, обусловленное несовместимостью в работе репродуктивных систем супругов.

На долю женского бесплодия в браках приходится около 50% случаев, а доля мужского составляет ~40%. Диагноз и поиски «виновников» такого нарушения ведут с трех сторон: анатомических аномалий в строении репродуктивных органов (например, непроходимость маточных труб, дефекты строения мужского полового аппарата и т.д.); сбоев в эндокринной регуляции репродуктивной системы; нарушения гаметогенеза и аномалий женских или мужских гамет (олигоспермия, малая подвижность спермиев, отсутствие овуляции, хромосомные мутации и т.д.).

И все же примерно в 30% случаев причины бесплодия в браке до сих пор остаются невыяс-

ненными или неясными. В репродуктивной медицине это так и называют: необъяснимое бесплодие (unexplained infertility). Некоторые специалисты возражают против такого термина, указывая, что «необъяснимое» — это лишь плохо диагностированное, ибо современные методы позволяют поставить точный диагноз. Однако, на мой взгляд, доводы за сохранение термина «необъяснимое бесплодие», несмотря на его размытость, весьма убедительны. Ибо современное знание и применяемые методы еще далеко не охватывают все сложности функционирования системы воспроизведения [1].

Гаметогенез, мейоз и оплодотворение (включая образование и первое деление зиготы) — это три сложных многоступенчатых и связанных между собой процесса репродукции. Есть обратная корреляция между точностью анализа и его правильностью, т.е. пониманием феномена в целом. Стремление к большой точности вовсе не всегда совпадает с правильностью. Поэтому несколько размытый термин (каковым, к примеру, был и остается основной термин генетики «ген») позволяет держать дверь открытой для неожиданных сценариев. Так, в статье «Отцы и близнецы», напечатанной более 20 лет в «Природе» [2], приводились доводы в пользу передачи в ряду поколений и действия в некоторых семьях доминантного фактора, который, активируясь в мужских га-

метах в ходе оплодотворения, может приводить к диспермии, т.е. к ситуации, когда не один, а два спермия проникают в ядро яйцеклетки. Это в свою очередь приводит к образованию аномальных триплоидных зигот с искаженным ходом эмбриогенеза, которые abortируются на разных стадиях беременности.

Триплоидия — одна из наиболее частых причин крупных хромосомных нарушений, вызывающих спонтанные выкидыши. Ведущая роль диспермии в возникновении зигот и эмбрионов с тройным набором хромосом установлена точными методами молекулярной генетики [3]. Парадокс здесь состоит в том, что аномалии репродукции вызваны не отсутствием спермиев или их малоподвижностью, а напротив, их сверхактивностью при оплодотворении. Оказывается, своеобразный ménage à trois (брак втроем) на уровне гамет ни к чему хорошему не приводит.

Другой парадокс состоит в том, что в семьях с передачей фактора, действующего на уровне мужских гамет и способствующего диспермии, могут наблюдаться удивительные аномалии: сочетание долгого бесплодия с редким счастливым исходом — рождением близнецов. В этих же семьях возможно появление необычных типов близнецов и особей-химер, нередко бесплодных [2]. Именно подобное сочетание описано в Библии в родословной Авраама и его потомков [4]. Вместе

с моим коллегой Дж.Сент-Клэром из Эдинбурга мы исследовали одну родословную из Шотландии, где на протяжении 200 лет по отцовской линии передавался фактор, приводящий к рождению близнецов и в то же время ассоциированный с бесплодием [5].

Почему Джордж Вашингтон, «отец США», сам никогда не был отцом?

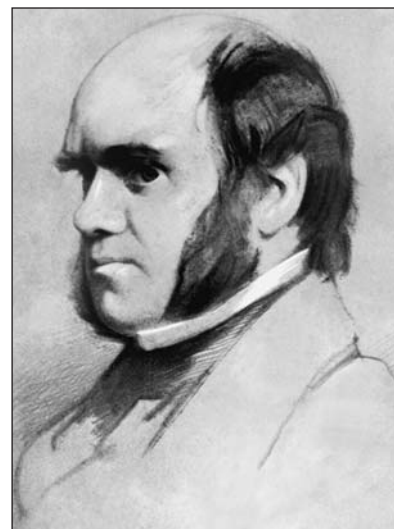
Статья под таким названием вышла в 2004 г. из стен центра репродукции человека в Вашингтонском университете в Сиэтле [6]. Джордж Вашингтон (1732—1799), пожалуй, самая почитаемая политическая фигура в США. Он возглавлял континентальную армию в семилетней революционной войне 1775—1783 гг., одержав после ряда поражений трудную победу над британцами и обеспечив создание нового государства. Затем Вашингтон стал во главе Конституционного конвента, провозгласившего независимость США; был избран первым президентом США на два срока 1789—1797 гг.

Все детали жизненного пути Вашингтона и особенности его личности хорошо прослежены биографами. Этот выдающийся военный и государственный деятель, человек атлетического сложения, большого мужества и благородства в личной жизни страдал от бесплодия в браке. В 1759 г. он женился на 27-летней вдове Марте Кэртис (1731—1802), которая в первом браке родила четырех детей (двое из них выжили). К сожалению, брак с Мартой оставался бездетным на протяжении 16 лет, после чего Вашингтон окунулся с головой в политическую жизнь, когда началась война за независимость.

Причина бесплодия в их браке была явно с мужской стороны, хотя сам Вашингтон так не считал (как и большинство мужчин в аналогичной си-

туации). На основе современных представлений Дж.Эмори провел ретроспективный дифференциальный диагноз непонятной стерильности Вашингтона. По его мнению, роль таких факторов мужской стерильности, как ХХУ-синдром (лишняя X-хромосома), делеция части Y-хромосомы, эндокринные нарушения и сексуальная дисфункция, анатомические дефекты, в данном случае маловероятны. Скорее здесь могло проявиться побочное действие на функции гонад такого токсичного агента, как хлорид ртути (или каломель), широко использовавшегося в то время для лечения желудочных заболеваний, которыми смолodu страдал Вашингтон. С другой стороны, хлорид ртути хотя и подавляет сперматогенез, но его влияние преходяще и не может объяснить длительную стерильность.

Наличие лишней X-хромосомы вызывает отклонения от нормы, называемые синдромом Клайнфельтера, который встречается среди лиц мужского пола с частотой 1:1000. Носители этого синдрома отличаются высоким ростом, относительной худобой, нарушением гормонального баланса, недоразвитием половой системы и обычно стерильны. Они обладают также некоей женственностью, увеличением грудных желез и пониженными познавательными и лингвистическими способностями. Хотя Вашингтон был высокого роста (около 190 см), но отличался хорошим сложением, сильной мускулатурой, был отличным всадником, прекрасно владел языком и речью. Все это не вяжется с признаками синдрома ХХУ. Эмори склонен считать наиболее вероятной причиной бесплодия Вашингтона перенесенный им в тяжелой форме в 1757 г. легочный туберкулез. Эта болезнь примерно в 20% случаев дает осложнения на придатки яичка, где происходит созревание зрелой спермы, и ведет к бесплодию.



Дарвин в 1853 г. Рисунок С.Лоуренса.
Здесь и далее фото из архива «Природы»

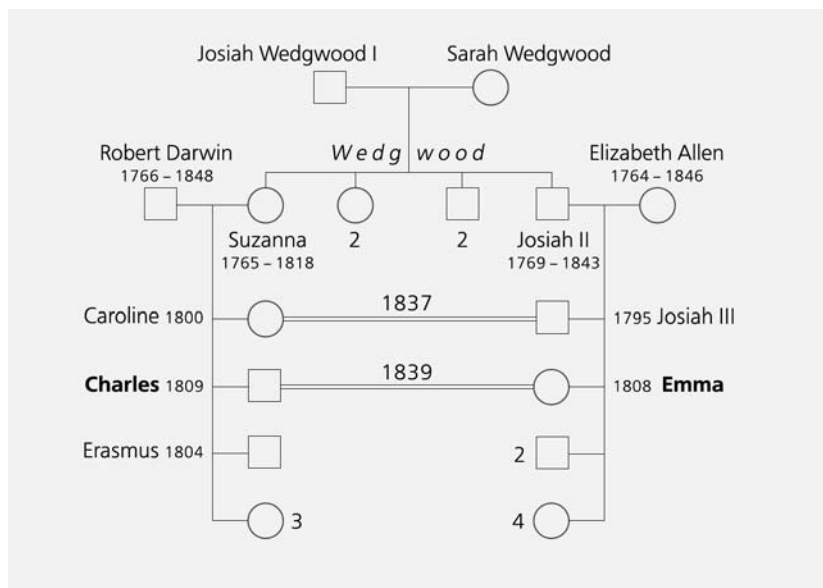
Бесплодие в семье Дарвина

Совершенно поразительный и загадочный случай бесплодия представляет семья Дарвина. Оно носит здесь семейный характер и поражает оба пола. Попробуем рассмотреть генетический аспект этой загадки, привлекая данные генеалогии. По мужской линии, начиная с Эразма Дарвина (врача, ботаника, натурфилософа, изобретателя и эротического поэта), этот род подарил человечеству двух гениев — Чарльза Дарвина и Фрэнсиса Гальтона. Курьезно, но основатель учения об улучшении человеческого рода (евгеники) Гальтон не оставил свои ценные гены потомству. Бесплодие затронуло и потомков Дарвина — троих его взрослых детей.

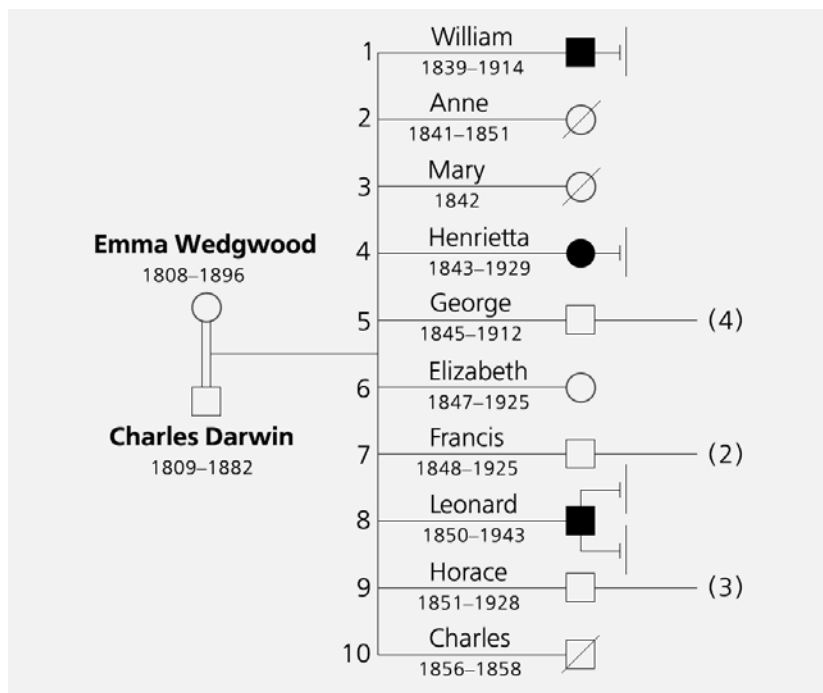
Сведения о родословной Дарвина можно найти в двух его детальных биографиях [7, 8]. В 1958 г. под редакцией Норы Барлоу* впервые вышел полный, без купюр текст автобиографических записок Дарвина [9]. В родословной, приведенной там, есть интересные сведения

* Эмма Нора Барлоу (1885—1989), дочь Горация, последнего сына Дарвина, прожила 104 года.

ИСТОРИЯ НАУКИ. ГЕНЕТИКА



Фрагмент родословной, показывающей близкородственные кузенные браки в семьях Дарвин-Веджвуд. В двух кузенных браках: Чарльз Дарвин и Эмма Вэджвуд, и Каролина Дарвин и Джо Вэджвуд-3 были общие прародители Джо Вэджвуд и Сара Вэджвуд. Мужчины обозначены квадратами, женщины — кружками; двойными линиями — кузенные браки. Числа соответствуют количеству детей мужского или женского пола в данном браке.



Схема, обозначающая потомство Чарльза Дарвина и Эммы Вэджвуд. В их браке было 10 детей, из них семь дожило до взрослого состояния. Умершие дети показаны перекрестной линией в квадрате или кружке. Бесплодие в браках Уильяма, Генриетты и Леонарда обозначено черным цветом и двойной перпендикулярной линией. Число детей в браках у Джорджа, Фрэнсиса и Горация указано в скобках.

о брачной демографии семьи Дарвина.

В середине 1838 г. 30-летний Чарльз Дарвин решил жениться и остановил выбор на своей кузине Эмме Веджвуд. Семейства Дарвинов и Веджвудов* связывали давние экономические интересы и брачные узы, в том числе кузенные. 24 января 1839 г. Дарвина избрали членом Британского Королевского общества, а пять дней спустя, 29 января, он обвенчался с Эммой Вэджвуд в маленькой церкви поместья ее родителей. Молодожены сняли жилье в районе Блумсбери, в Лондоне. Их первый сын Уильям появился на свет уже через 11 мес после венчания. Последующие восемь детей родились один за другим в достаточно короткий период в 11,5 лет. Затем, после пятилетнего перерыва, 48-летняя Эмма родила последнего ребенка, который умер спустя два года.

Две дочери и пять сыновей Дарвина дожили до взрослого возраста. Дочь Элизабет, прожившая 78 лет, никогда не вступала в брак. Из остальных шести детей, которые прожили долгую семейную жизнь, трое — старший сын Уильям, дочь Генриетта и сын Леонард — были бесплодными. Причем мужское бесплодие Леонарда особенно показательно, ибо он был женат дважды и в обоих случаях брак был бездетным (первый брак длился 16 лет). Каковы же возможные

* Интересно, что Вэджвуды прославились своими керамическим и фаянсовым производством. Джо Вэджвуд-первый, продолжая семейную традицию, также занялся производством высококачественной керамики. Он изобрел фаянсовые массы и собственный стиль росписи посуды: на бежевую или голубую поверхность изделия наносился рисунок в античном стиле. Такой материал назывался глазированным фаянсом. Вэджвуд открыл фабрику в деревне с домами для своих рабочих и назвал ее древним именем Этрурия. В 1775 г. мастер создал знаменитый «яшмовый» фаянс. Изделия из такого фаянса — матовые, нежно-голубого цвета «голубой вэджвуд», украшенные контрастно-белым орнаментом, стали популярными и выпускаются до сих пор.



Дарвин со своим старшим сыном Уильямом. 1842 г.



Дом Дарвина в Дауне, к которому семейство переехало в 1843 г.

причины этого удивительного семейного бесплодия? Есть полное основание полагать, что бесплодие трех детей Дарвина связано с его близкородственным кузенным браком, что обычно повышает вероятность выщепления в потомстве рецессивных мутаций, полученных от предков и скрытых в гетерозиготе. Одна из этих мутаций и могла привести к бесплодию.

В семье Дарвина мы сталкиваемся с довольно редкой ситуацией, когда мутация стерильности затрагивает одновременно и мужской, и женский пол. При этом важно, что нарушение функции воспроизведения у таких гомозигот не влияет на общую жизнеспособность. Так, все трое бесплодных детей Дарвина

имели нормальную жизненную активность и прожили соответственно 75, 86 и 93 года. Уильям стал активным банкиром. Леонард проявил себя как талантливый военный инженер, политик и экономист, а с 1911 по 1928 г. возглавил Британское евгеническое общество сразу после смерти его создателя Фрэнсиса Гальтона. Любопытно, что трое других, «плодовитых», сыновей Дарвина — Джордж, Фрэнсис и Гораций — сделали блестящую академическую карьеру и так же, как их отец, были удостоены избрания в Британское королевское общество.

Каков возможный механизм действия мутации, которая будучи в гомозиготном состоянии, вызывала бы и мужское,

и женское бесплодие? Первый кандидат — мутация, повреждающая один из гонадотропных (т.е. специфичных к органам половой системы) гормонов. Молекулярная структура этих гормонов, сфера их действия и принципы регуляции достаточно хорошо известны. Гипоталамус—гипофиз—гонады образуют трехчленный осевой стержень секреции в кровяное русло регулирующих пол гормонов. Их тканеспецифичное действие координируется во времени и пространстве на основе прямых и обратных связей. Два основных фигуранта здесь — лютеинизирующий гормон (ЛГ) и фолликулостимулирующий (ФСГ). Они секретируются в кровь передней долей ги-

ИСТОРИЯ НАУКИ. ГЕНЕТИКА

пофиза и по определенному расписанию регулируют работу гонад у обоих полов, прежде всего секрецию гонадами весьма сходных по своей структуре, но специфичных для каждого пола стероидных гормонов — эстрогена и тестостерона. У женского пола лютеинизирующий гормон стимулирует овуляцию, образование желтого тела на месте выхода яйцеклетки из яичника и секрецию эстрогена. У мужского пола этот гормон стимулирует в семенниках секрецию мужского полового гормона тестостерона, а у юношей — образование вторичных половых признаков и половое созревание. Фолликулостимулирующий гормон также активен у обоих полов. У женщин он, связываясь с особыми рецепторами, стимулирует конечную фазу развития яйцеклетки в фолликуле, а также индуцирует секрецию эстрогена в яичниках. У мужчин — влияет на подготовку клеток семенника к секреции мужских гормонов и на ход сперматогенеза.

По своей молекулярной структуре лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны относятся к классу белково-гликопротеинов, у которых к аминокислотной цепи присоединены молекулы того или иного моносахарида. Оба гормона работают как белки-димеры, составленные из двух цепей, связанных сульфидными мостиками. При этом α -цепь, состоящая из 92 аминокислот, у них общая и кодируется геном, локализованным в коротком плече хромосомы 6. А вот β -цепи — разные и кодируются у лютеинизирующего гормона геном в хромосоме 19, а у фолликулостимулирующего — в хромосоме 11. Можно ожидать, что мутации, инактивирующие любой из этих гормонов, непременно приведут к аномалиям полового развития и проявятся мужским и женским бесплодием.

Поиск таких мутаций особенно перспективен в близкородственных браках. Так, в 2002 г.

международная группа исследователей из Бразилии и США нашла большую бразильскую семью, где среди потомков от близкородственного брака наблюдалось женское и мужское бесплодие, сопровождавшееся мутацией в β -цепи фолликулостимулирующего гормона. В 2007 г. детально исследовали другую бразильскую семью, где в потомстве близкородственного брака бесплодные два брата и одна сестра (как и в семье Дарвина!) имели аномалии в строении гонад и полового развития и оказались гомозиготными носителями мутации в β -цепи лютеинизирующего гормона. Гетерозиготные носители этой мутации были нормальными. Здесь очевидно явное сходство с проявлением бесплодия среди детей Чарльза Дарвина и Эммы Вэджвуд. Но есть и важное различие! В бразильской семье мужчины-носители дефекта в лютеинизирующем гормоне отличались недоразвитием гонад (гипогонадизмом), евнухоидным обликом, юношеским голосом и отсутствием волос в области подбородка. Все эти черты совершенно не соответствуют внешнему облику сыновей Дарвина — Уильяма и Леонарда.

Однако возможны мутации, вызывающие стерильность у обоих полов, но не затрагивающие прямо эндокринную регуляцию, строение гонад и развитие вторичных половых признаков. Это мутации, влияющие на ход мейоза — клеточного деления, при котором в мужских и женских гаметах число хромосом уменьшается вдвое. К середине 1970-х годов выяснилась вовлеченность сотен генов в генетический контроль мейоза, и была сформулирована концепция его генетического контроля применительно к таким модельным объектам, как дрозофила и кукуруза [10, 11]. Из природных популяций дрозофил впервые выделили серию мутаций, влияющих на ход мейоза и связанных со стерильностью либо одного, либо двух полов.

Обоеполая стерильность характерна и для ряда мей-мутаций у кукурузы. Их систематическое выделение и анализ действия начались в середине 1970-х годов [11]. С тех пор стало очевидным, что гены, контролирующие мейоз, одни из самых эволюционно консервативных и во многом сходны у дрожжей, растений и животных. Прямые исследования ДНК генома помогают обнаружить мей-мутации. У человека систематический поиск мей-мутаций в норме и выявление их связи с разными неясными случаями бесплодия начали в лаборатории французского генетика М.Феллу. Исследователи нашли и случаи гетерозиготного носительства таких мутаций, и их связь с неясным до того нарушением плодovitости [12].

Кроме того, с помощью классических цитогенетических методов, опять же в близкородственных браках, обнаружены первые случаи семейного выщепления аутосомных рецессивных мутаций, блокирующих первое деление мейоза. Подобные мутации приводили и к женскому и к мужскому бесплодию, но не сказывались на остальном фенотипе [13].

Итак, эти генетические исследования дают основание полагать, что выщепление одной из рецессивных мутаций, затрагивающей мейоз, — наиболее вероятная причина бесплодия детей в близкородственном браке Чарльза Дарвина и Эммы Вэджвуд. Такую гипотетическую мей-мутацию супруги могли унаследовать по материнской линии со стороны их общих прауродителей, Вэджвудов. А что же в другом кузенном браке родной сестры Дарвина Каролины и Джо Вэджвуда-третьего? Для Каролины это был поздний брак (в возрасте 37 лет), тем не менее она успешно родила одну за другой четырех дочек, последнюю, как и Эмма, в возрасте 48 лет. К сожалению, репродуктивная история дочерей этого брака мне неизвестна. Выщеп-

лялась ли и здесь гипотетическая мей-мутация из рода Вэджвудов? Гетерозиготное носительство мей-мутации, приведшей к загадочному бесплодию

детей в семье Дарвина, в будущем может быть обнаружено современными методами.

В заключение стоит заметить, что выяснение биологиче-

ских причин нарушения репродукции известных политических фигур или деятелей науки и культуры нисколько не умаляет их исторического величия. ■

Литература

1. Siristadisis C., Bhattacharya S. // Human Reprod. 2007. V.22. P.2084—2087.
2. Голубовский М.Д. Отцы и близнецы // Природа. 1986. №3. С.23—34.
3. Zaragoza M.V., Surti U., Redline R.W. et al. // Am. J. Hum.Genetics. V.66. P.1907—1820.
4. Голубовский М.Д. // Звезда. 2001. №12.
5. StClair J., Golubovsky M.D. // Twin Research. 2002.
6. Amory J.K. // Fertil. Sterility. 2004. V.81. P.495—499.
7. Desmond A., Moore J. // Darwin. N.Y., 1991.
8. Browne J. // Charles Darwin: A biography. Princeton, 1995.
9. Barlow N. // The Autobiography of Charles Darwin (preface) / Ed. N.Barlow. N.Y.; L., 1958.
10. Baker B.S., Carpenter A.T., Esposito M.T., Sandler R. // Annu. Rev. Genet. 1976. V.10. P.53—134.
11. Голубовская И.Н. Гены и мейоз // Природа. 1997. №10. С.65—72.
12. Mandon-Pepin B., Derbois C., Matsuda F. et al. // Gynecol. Obstet. Fertilil. 2002. V.30. P.817—821.
13. Schmiady H. and Neitzel H. // Hum. Reprod. 2002. V.22. P.2084—2087.

Зоология

Искусственное осеменение животных

В начале 2007 г. в зоопарке Будапешта после 500 дней беременности у Лулу — самки белого южного носорога (*Ceratotherium simum simum*) с помощью техники искусственного осеменения благополучно родился детеныш весом 58 кг. Род *Ceratotherium* включает единственный вид с двумя подвидами — северный и южный белый носорог; состояние обоих подвидов ныне неудовлетворительное.

С целью совершенствования техники, специально разработанной для животных Р.Гермесом (R.Hermes) и его коллегами из Института им.Лейбница по изучению животных в зоопарках и дикой природе, потребовалось семь лет. В 2005 г. первая попытка осеменения 25-летней Лулу была безрезультатной. Эта же техника оказалась полезной для спасения почти исчезнув-

шего белого северного носорога; в мире сейчас сохранилось не более 14 особей этого подвида, причем 10 из них живут в неволе, и среди них только две самки способны к воспроизводству. Белый же носорог южного подвида, исчезнувший почти повсеместно несколько десятилетий назад, теперь возрождается благодаря должным мерам охраны мест его обитания.

В 1998 г. благодаря искусственному осеменению появился первый в мире слоненок.

Science et Vie. 2007. №1074. P.15 (Франция).

Охрана окружающей среды

В борьбе с браконьерами помогут генетики

Группа американских исследователей во главе с С.Вассером (S.Wasser; Вашингтонский университет) сравнила ДНК слоновьих бивней, конфискованных в 2002 г. в Сингапу-

ре, с генетическим материалом слонов из разных частей Африки (каждой популяции соответствует своя частота повторяемости генов). Анализ показал, что бивни были добыты главным образом в Замбии.

В последние годы незаконная охота в Африке приобрела угрожающие масштабы (возможно, одной из причин бедственного положения стали «благие намерения»: с тех пор как в 1989 г. Вашингтонская конвенция запретила торговлю слоновой костью, цена на нее выросла с 76 до 570 евро). Так, в 2005—2006 гг. было арестовано 24 т слоновой кости, что свидетельствует о гибели 23 тыс. животных. В то же время некоторые страны (в том числе и Замбия) занижают статистику браконьерства. Теперь генетики имеют возможность определить происхождение изъятых образцов. Вассер надеется, что этот метод поможет в борьбе с охотниками на слонов.

Sciences et Avenir. 2007. №722. P.32 (Франция).

Замбийская