

УДК 575.1:572:576.316

РЕАЛИЗАЦИЯ ФЕНОТИПИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ХРОМОСОМНЫХ АНОМАЛИЙ У ЧЕЛОВЕКА

© 2013 г. **К.Н. Гринберг, В.И. Кухаренко**Институт репродуктивной генетики, Чикаго, США,
e-mail: kukharenko_9@msn.com

Поступила в редакцию 22 мая 2012 г. Принята к публикации 20 июня 2012 г.

Уже несколько десятилетий обсуждаются различные условия формирования фенотипа больных с аномалиями кариотипа (в частности пациентов с синдромом Дауна). Ранее нами были представлены факторы, влияющие на формирование фенотипа пациентов с хромосомными аномалиями (Гринберг, 1978, 1982; Grinberg, Kukharenko, 1992). Мы полагаем, что общая концепция фенотипического проявления хромосомного дисбаланса должна учитывать следующие факторы:

1. Изменения в числе хромосом, кроме специфических эффектов, связанных с дозой локализованных в данной хромосоме генов, сопровождаются неспецифическим эффектом, проявляющимся в угнетении роста и развития организма.
2. Пороки развития, наблюдаемые у человека при хромосомных аномалиях, представляют собой персистирующие образования, являющиеся нормальной стадией на более ранних этапах развития. Основные эффекты хромосомных аномалий являются гипоморфными. Вместе с тем эти пороки развития фактически не отличаются от пороков развития, вызванных отдельными генами и тератогенными факторами внешней среды.
3. В основе патогенеза фенотипического проявления хромосомного дисбаланса могут лежать нарушения основных и элементарных событий морфогенеза, происходящие на клеточном уровне. Такими событиями являются пролиферация клеток, миграция, специфическая рецепция и индукционные взаимоотношения.
4. Предполагается, что изменения метаболического гомеостаза в клетках с аномальным кариотипом способствуют проявлению скрытой изменчивости структур, обеспечивающих основные морфогенетические функции клеток. Хромосомные аномалии усиливают эволюционно обусловленную изменчивость в сторону замедления созревания клеточных и тканевых структур, что и является основным звеном патогенеза хромосомного дисбаланса.

Ключевые слова: трисомия, синдром Дауна, пороки развития, замедление созревания, клетки, спонтанные аборт.

История проблемы связи между кариотипом и фенотипом началась задолго до обнаружения хромосомных аномалий у человека. Некоторые исследователи еще в 1930-х годах считали, что у человека по аналогии с *Datura*, *Oenothera*, *Drosophila* хромосомные aberrации могут быть причиной болезней (см. Carter, 2002; Neri, Opitz, 2009). В 1959 г. была впервые описана трисомия (синдром Дауна) у человека (Lejeune *et al.*, 1959), вскоре были описаны и другие хромосомные синдромы (Edwards *et al.*, 1960; Patau *et al.*, 1960). Характерной особенностью хромосомных болезней является возможность

сразу видеть причину и следствие: причина – лишняя или отсутствующая хромосома (или ее отдельные сегменты), следствие – клиническая картина болезни (клинический фенотип). Эта очевидность сосуществования причины и следствия породила определенный стереотип изучения хромосомных болезней путем установления связи или корреляции между фенотипом и кариотипом. Факт наличия такой связи не вызывает сомнений, однако характер связи постоянно подвергался обсуждению. Упомянутый стереотип в изучении хромосомных болезней опирался на предположение о том, что каждая

хромосома содержит уникальный набор генов, каждый из которых обладает специфическим эффектом и, следовательно, совокупность фенотипических проявлений обязана своим появлением эффекту дозы этих генов. Предполагалось, что если у человека имеются 22 пары аутосом, то должно быть выявлено, по крайней мере, 22 клинически отличимых синдрома. При этом основным доводом была ссылка на классические работы по трисомикам *Datura*, так как при анализе этого растения с трисомиями каждой хромосоме соответствует специфический фенотип коробочки (Blakeslee, 1922).

Однако усовершенствование методов как фенотипического, так и цитогенетического анализа не приблизило нас к разрешению основного парадокса. Суть этого парадокса состоит в том, что, несмотря на уникальность генного состава каждой хромосомы человека, фенотипические проявления трисомий и моносомий имеют между собой больше общего, чем специфического. А. Taylor (1968) одна из первых обследовала большое количество больных с трисомией 13 и 18. Она обнаружила, что 44 из 46 симптомов были общими для обеих трисомий, а при включении в сравнение результатов патолого-анатомического исследования «наложение» симптомов оказалось еще более значительным. Складывалось мнение, что симптомы синдромов с хромосомными аномалиями перекрываются друг с другом, а не являются резко очерченными феноменологическими сущностями. Ни одна из аномалий фенотипа, входящих в состав хромосомного синдрома, не принадлежит исключительно этому синдрому. Эти аномалии в изолированном виде встречаются в популяции у нормальных людей, а также входят в состав фенотипа ряда моногенных синдромов (Лазюк, 1974) или в комплекс пороков, вызванных факторами внешней среды. Увеличение количества генов в результате полных или частичных трисомий не приводило к появлению новых «фенов». Цитогенетик может видеть хромосомную делецию, а ее клинические проявления могут быть зарегистрированы в тех же феноменах, что и при трисомии. Следует отметить, что и в работах А. Blakeslee (1922) указывалось, что несмотря на специфические фенотипы коробочек у разных трисомных растений, все трисомии

характеризовались наличием общих и поэтому неспецифических изменений: угнетением роста, замедлением развития и низкой фертильностью из-за замедленной скорости роста пыльцевых трубочек. Мы обнаруживаем то же самое при хромосомных болезнях у человека: при наличии немногих более или менее характерных сочетаний симптомов наиболее тяжелые проявления хромосомного дисбаланса являются общими и неспецифическими.

При всех хромосомных болезнях отмечается ряд общих расстройств, которые и делают эти болезни «тяжелыми». Ясно, что клиническая тяжесть синдрома определяется не эпикантом или низко расположенными ушными раковинами, а неспособностью к росту и развитию, пороками сердца, мочеполовой системы, центральной нервной системы. Именно эти расстройства и являются общими для хромосомных синдромов. На это обстоятельство было обращено внимание уже давно. В. Hall (1965) заметил сходство фенотипов при трисомиях и объяснял это тем, что трисомия любой хромосомы приводит к задержке развития, в результате чего индивидуум рождается со структурами, не завершившими своего развития.

При цитогенетическом исследовании больных с клиническим диагнозом синдрома Дауна диплоидный кариотип обнаружен у 23–36 % пациентов (Hindley, Medakkar, 2002; Sivakumar, Larkins, 2004). Эти данные свидетельствуют о том, что для реализации аномального фенотипа не обязательно наличие трисомного кариотипа. Неспецифический характер аномалий фенотипа при хромосомных синдромах доказывается еще и необходимостью дифференциальной диагностики с хорошо известными наследственными синдромами (Meckel syndrome, Smith-Lemli-Opitz syndrome, Rubinstein-Taybe syndrome и др.) (Лазюк, 1974). Таким образом, ясно, что фенотипический эффект хромосомных аномалий может копироваться единичными генами.

Химические тератогены также могут вызывать появление комплекса врожденных пороков развития, неотличимых от «хромосомных синдромов». В этом отношении особенно показательны работы, в которых описаны женщины, принимавшие во время беременности противоэпилептические препараты (Alsdorf, Wyszynski, 2005; Ornoy, 2009). Судя по описанию этих

больных, речь идет о стигмах типичных «хромосомных синдромов» (пороки развития сердца, головы, конечностей, скелетные дефекты).

Таким образом, ни клиническая, ни патологоанатомическая феноменология хромосомных аномалий у человека не представляет доказательств специфического влияния различных нарушений в числе хромосом в кариотипе на развитие. Создается впечатление, что хромосомные нарушения влияют на развитие так же, как и отдельные гены и внешние причины, в том числе химические факторы (тератогены).

Следует отметить, что исследования хромосомных болезней в основном ведутся на достаточно удаленных друг от друга уровнях: уровень организма (клинические и патоморфологические исследования) и молекулярный уровень. Совершенно ясно, что между ними должен находиться еще один уровень – клеточный, без которого трудно получить полную картину патогенеза хромосомопатий. Кроме того, некоторые показатели (пролиферация и движение) вообще могут быть получены только при исследовании клеточных популяций. Мы считаем, что одной из основных задач клеточной генетики является поиск ответа на вопросы: каким образом генетические факторы влияют на количество клеток в клеточных системах и на основные клеточные функции – размножение, дифференцировку, способность рецептировать биологически активные вещества и их участие в морфогенезе? Каким образом генетические факторы изменяют свойства клеток так, что это приводит к нарушению развития – от эмбриональности до болезней зрелого возраста?

Одной из первых работ по изучению пролиферации клеток с аномальным кариотипом являлась работа S. Cure (Cure *et al.*, 1974). Было показано, что время удвоения количества клеток штаммов, полученных из материала спонтанных абортусов человека с абберрантным набором хромосом, значительно выше, чем в контрольных диплоидных штаммах. Скорость размножения клеточной популяции зависит от ряда факторов, в частности типа клеток, параметров митотического цикла, величины пролиферативного пула клеток. Нами проведено клонирование 43 штаммов эмбрионального и постнатального происхождения с диплоидным и аномальным кариотипами и показано, что клоногенность

клеток, полученных из спонтанных абортусов с аномальным кариотипом, была резко снижена по сравнению с эмбриональным диплоидным контролем, в то время как хромосомный дисбаланс в клетках постнатального происхождения не приводил к уменьшению клоногенности (Гринберг, Терехов, 1985). Нами проведено комплексное морфологическое и цитохимическое исследование 40 эмбриональных штаммов с диплоидным и анеуплоидным кариотипами (Гринберг, 1978). Клетки большинства спонтанных абортусов с аномальным набором хромосом имели значительные морфологические изменения, они также не образовывали типичный, характерный рисунок клеточного слоя. Складывалось впечатление, что эти клетки не приобретали тех признаков, которые характеризуют диплоидные клетки. Морфологические изменения клеток с абберрантным набором хромосом сопровождалась серией сходных цитохимических отклонений, что позволило сформулировать положение о «клеточном синдроме» у носителей аномального кариотипа (Гринберг, 1978). Результаты цитохимических находок по щелочной фосфатазе и коллагену были подтверждены в работах с использованием биохимических методов (Kuliev *et al.*, 1974; Тамаркина и др., 1975; Kukharenko *et al.*, 1984). При сопоставлении цитохимических данных с морфологическими можно утверждать, что при хромосомном дисбалансе имеется морфологическая и биохимическая незрелость фибробластов. В ряде наших публикаций представлены данные по «клеточному синдрому» при обследовании различных штаммов, выведенных из материала спонтанных абортусов (Kuliev *et al.*, 1974, 1977). При исследовании штаммов с аномальным кариотипом, выведенных из спонтанных абортусов, обнаружено резкое снижение миграции клеток (Фрейдин и др., 1988), в некоторых штаммах найдены изменения митотического цикла (Kukharenko *et al.*, 1974). Нарушение миграционной способности клеток может объяснить некоторые стигмы у носителей хромосомных аномалий, например, они имеют высокую частоту болезни Гиршпрунга, причиной которой является нарушение миграции клеток нервного гребня в стенки кишечника. Известно, что внеклеточный матрикс создает пути направленной миграции клеток, в

частности миграции и дифференциации клеток нервного гребня эмбрионов (Henderson, Copp, 1997; Perris, Perrisinoto, 2000). Имеются данные о резком снижении синтеза элементов межклеточного матрикса (коллагена, фибронектина и гиалуроновой кислоты) в клетках эмбриолетелей человека (Kukhareno *et al.*, 1984, 1991; Delvig *et al.*, 1987). Можно предположить, что нарушение синтеза межклеточного матрикса, пролиферативной активности клеток, подвижности клеток эмбрионов человека с аномальным кариотипом может служить причиной значительного нарушения морфогенетических процессов.

Жизнедеятельность клетки находится под контролем различных регуляторных систем, в частности системы циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ). Процессы клеточного деления, роста, дифференцировки клеток связаны с изменением содержания цАМФ. В клетках спонтанных абортусов с трисомным кариотипом обнаружены увеличение уровня цАМФ и изменение соотношения цАМФ/цГМФ (Кухаренко, Хохлова, 1989). Увеличение уровня цАМФ обнаружено также в слюне больных с синдромом Дауна, уменьшение уровня цГМФ найдено в клетках амниотической жидкости плодов с трисомией 21 (Sproles, 1973; Karlsson *et al.*, 1990). Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что в клетках человека с трисомным кариотипом нарушены механизмы функционирования мембранного комплекса, что может приводить к каскаду реакций, нарушающих активность различных ферментов (McCoy, Enns, 1978; McSwigan *et al.*, 1981; Fruen, Lester, 1990; Kurup R.K., Kurup P.A., 2003).

Первые идеи относительно возможных механизмов фенотипического проявления хромосомной трисомии принадлежат J. Lejeune, обнаружившему трисомию 21. Он исходил из биохимических представлений о механизмах реализации хромосомного дисбаланса, основываясь на концепции эффекта дозы гена (Lejeune *et al.*, 1959). В дальнейшем исследователи пытались с биохимических позиций объяснить действие тройной дозы нормальных генов, картированных на хромосоме 21, на формирование проявлений трисомии 21, но они не могли объяснить генез пороков развития, генез умственной отсталости при других хромосомных аномалиях.

Представляет большой интерес теория, разработанная С. Waddington, основанная на понятии «канализация развития» (Waddington, 1942). Этот автор полагал, что генотип обладает некоторой буферностью, так что развитие канализовано и обычно идет по определенным путям и эти пути развития варьируют по своей стабильности в зависимости от степени канализации. Эта теория разрабатывалась на примере хромосомных трисомий. Предполагалось, что трисомия нарушает баланс в генотипе и степень канализации уменьшается. Отсюда следует, что те признаки, которые слабо канализированы, при трисомии будут страдать в большей степени, чем жестко канализированные. Это было подтверждено путем изучения дерматоглифики и размеров полости рта у больных с синдромом Дауна (Shapiro, 1975). Этот феномен назван «разветвленной нестабильностью развития» (Shapiro, 1983, 1994). Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что у больных с трисомным кариотипом некоторые пороки развития встречаются с частотой, в десятки раз превышающей популяционные частоты (Källén *et al.*, 1996; Pont *et al.*, 2006). Главное достоинство этой теории состоит в том, что она связывает фенотипические эффекты трисомии с фундаментальным феноменом изменчивости. Долгое время в качестве основы реализации трисомного кариотипа на фенотип носителя рассматривались только две гипотезы, часто противопоставлявшиеся друг другу, – «эффект дозы гена» и «разветвленная нестабильность развития».

В изучении проблемы влияния хромосомного дисбаланса на фенотип носителя важное значение имеет проблема фенотипического анализа становления аномалий, свойственных большинству хромосомных болезней. Например, пороки сердца часто встречаются при хромосомных аномалиях. Сопоставление различных стадий эмбрионального развития сердца с картиной дефектов, обнаруживаемых при хромосомных аномалиях, показывает, что эти дефекты представляют собой нормальные структуры для определенных стадий развития сердца. Таковы овальное отверстие, открытый аортальный проток, различные дефекты в перегородках сердца. Аномалия состоит не в том, что данная структура возникает, а в том, что она существует в то время, когда она должна была бы исчезнуть.

Общепризнано, что главной тенденцией в эволюции человека является феномен неотении (Montagu, 1955; Bjorklund, 1997). Под неотенией подразумевают эволюционные изменения, состоящие в сохранении инфантильных признаков, эволюция как будто изменила процесс развития таким образом, что промежуточные стадии предка сделались окончательными формами у потомка. Существование такого эволюционного процесса заставляет думать, что в популяции человека имеется огромный резерв изменчивости. По-видимому, в наибольшей степени изменчивы именно завершающие стадии каждого отдельно взятого этапа развития. Иными словами, начальные стадии развития какой-либо структуры или органа более стабильны, нежели конечные. Это логическое допущение, подкрепляемое фактом широкого распространения в популяции мелких девиаций поздносозревающих структур (например, клинодактилия и мелкие варианты развития кисти и стоп). Речь идет не о стабильной блокаде развития, а именно о торможении созревания, которое продолжается, но медленно. В. Hall (1965) детально обследовал развитие клинодактилии, которая является наиболее распространенной аномалией конечностей при хромосомных синдромах. Показано, что имеется длительная задержка развития средней фаланги мизинца, в ряде случаев эта аномалия исчезает с возрастом, т. е. происходит постнатальное дозревание структур, которые должны были полностью сформироваться внутриутробно. Также В. Hall (1965) обратил наше внимание на то, что ушная раковина у детей с синдромом Дауна сходна с ушной раковиной плода. С увеличением возраста больных с синдромом Дауна увеличивается частота нормальных пропорций головы и лица (Farkas *et al.*, 2002).

Стадия созревания (матuration) структур весьма подвержена изменчивости. В масштабе клеточной системы под созреванием можно подразумевать смену одной клеточной популяции другой, например, смена фетальных эритроцитов с фетальным гемоглобином эритроцитами, которые образуются у взрослых индивидов. Создаются большие возможности для стохастических изменений под влиянием самых различных факторов. Известно, что свойства мультимера определяются пропорцией разных полипеп-

тидных цепей. Изменения в числе хромосом в клетке могут приводить к преобладанию какого-то определенного типа полипептидов, поэтому вероятностный процесс самосборки приведет к формированию белка, в котором пропорция цепей будет иная, чем в норме (Тамаркина и др., 1978). Таким образом, несовершенная матурация белков клеток и клеточных сообществ может быть вызвана хромосомными аномалиями и быть причиной персистенции онтогенетически ранних структур. Классическим примером персистенции эмбриональных черт у родившегося ребенка является персистенция эмбрионального гемоглобина при трисомии 13, когда популяция плодных эритроцитов вовремя не замещается взрослыми эритроцитами, характерными для нормальных детей.

При анализе патофеногенеза наиболее частых аномалий, обнаруживаемых при хромосомных болезнях, можно отметить следующие основные положения.

1. Хромосомные аномалии не приводят к возникновению каких-либо особых пороков развития. Пороки, составляющие сущность патологии при хромосомных болезнях, встречаются с определенной частотой в популяции, также могут являться результатом действия отдельных генов и тератогенных факторов.

2. Наиболее часто и наиболее тяжело поражаются органы или структуры, развивающиеся либо из парных симметричных зачатков, либо из зачатков разных тканей (глаз, мочевиная система). Основным дефектом при этом – несовершенное смыкание зачатков, выраженное в различной степени. Органы, исходящие из одного зачатка, менее подвержены порокам, например практически не встречаются при хромосомных аномалиях пороки развития печени, селезенки, поджелудочной железы.

3. Можно предположить, что хромосомные аномалии приводят к дефектам заключительных фаз формирования дефинитивного органа. Хромосомная аномалия препятствует окончательному формированию наиболее поздно возникающих структур, причем таких, которые и при нормальном кариотипе довольно изменчивы в степени своей завершенности. Если представить себе, что в отношении признака «завершенное формообразование органа» существует изменчивость в ранге «запаздывание

формообразования – преждевременное формообразование», то получается, что хромосомная аномалия сдвигает изменчивость в этом ряду в сторону запаздывания. Следствием этого является то, что хромосомные аномалии в основном проявляются в персистенции ранних онтогенетических образований. Это касается не только морфологических образований, но и биохимических признаков. Иными словами, для большинства структур патологические отклонения (пороки развития) возможны только в одном направлении – при недоразвитии до окончательного состояния. Именно этим и объясняется гипоморфный эффект хромосомных аномалий.

4. Экспрессивность хромосомных аномалий варьирует в широких пределах так же, как экспрессивность доминантных генов, приводящих к возникновению сходных по фенотипу пороков. Например, при синдроме Холт-Орама экспрессивность у носителя гена в одной семье может варьировать от полного отсутствия конечности и тяжелейшего порока сердца (у ребенка) до легкой степени гипоплазии лучевой кости и субклинического порока сердца у родителя. Одна и та же хромосомная аномалия может быть причиной прекращения развития зародыша и может быть обнаружена у живорожденного ребенка. Большое значение для экспрессии фенотипа хромосомной аномалии имеет генетический фон носителя. Аутосомные трисомии, возникающие у диких мышей, имеют более грубый фенотип, чем у лабораторных мышей (Dyban, Varanov, 1987). В семьях с сегрегирующей сбалансированной транслокацией хромосом члены семьи, в кариотипе которых обнаружена частичная трисомия, не имеют абсолютного сходства спектра аномалий. Сходство в этом отношении между хромосомными аномалиями и доминантными генами позволяет думать о сходстве и в путях фенотипической реализации. Это сходство позволяет, пусть и несколько формально, рассматривать хромосомную аномалию как мутацию с гипоморфным эффектом, с варьирующей экспрессивностью и пенетрантностью. Экспрессивность в данном случае может быть измерена тяжестью дефектов, а пенетрантность – долей лиц в популяции, имеющих данную хромосомную аномалию, но не имеющих фенотипических проявлений. Эти взгляды также

были поддержаны авторами большой сводки по цитогенетике эмбрионального развития человека (Баранов, Кузнецова, 2006).

В настоящее время имеется много данных об изменении активности генов/транскрипционной активности генов, картированных на разных хромосомах, в клетках, полученных от индивидов с различными хромосомными аномалиями (Анненков, 1980; FitzPatrick *et al.*, 2002; Cheon *et al.*, 2003; Deutsch *et al.*, 2005; Rosovski *et al.*, 2007; Slonim *et al.*, 2009; а также см. обзор Patterson, 2009). Данные этих работ свидетельствуют о значительном дисбалансе экспрессии многих эуплоидных генов, в том числе генов, участвующих в процессах пролиферации, дифференциации, апоптоза, имеющих отношение к формированию цитоскелета клеток.

Предлагаемая клеточная схема реализации хромосомного дисбаланса может иметь следующий вид. Имеются значительное изменение экспрессии генов, картированных на трисомных хромосомах, и глобальная дисрегуляция активности генов, картированных на эуплоидных хромосомах. Все это приводит к изменению функциональной активности как отдельных клеток, так и клеточных сообществ, что в конечном итоге приводит к персистенции ранних онтогенетических образований, незавершенному формообразованию, что при рождении детей с хромосомными аномалиями регистрируется как пороки развития, дизморфии, отставание в развитии.

ЛИТЕРАТУРА

- Анненков Г.А. Исследование эффектов доз генов и проблема регуляции генной экспрессии в клетках с хромосомными aberrациями // Вестник АМН СССР. 1980. № 6. С. 55–58.
- Баранов В.С., Кузнецова Т.В. Цитогенетика эмбрионального развития человека. СПб.: Изд-во Н-Л, 2006. 611 с.
- Гринберг К.Н. Цитологические проявления хромосомного дисбаланса // Прогресс в медицинской генетике. М.: Медицина, 1978. С. 151–186.
- Гринберг К.Н. Клеточная генетика в изучении наследственных болезней // Вестник АМН СССР. 1982. № 6. С. 76–81.
- Гринберг К.Н., Витковски Р. Клеточная генетика // Перспективы медицинской генетики. М.: Медицина, 1982. С. 66–93.
- Гринберг К.Н., Терехов С.М. Хромосомный дисбаланс и пролиферативный потенциал клеток *in vitro* // Бюл. эксперим. биол. медицины. 1985. Т. 99. № 2. С. 191–193.

- Кухаренко В.И., Хохлова Ю.В. Уровень цАМФ и цГМФ в клетках спонтанных абортусов с трисомным и триплоидным кариотипом // *Вопр. мед. химии*. 1989. Т. 35. № 4. С. 73–75.
- Лазюк Г.И. Патологическая анатомия и дифференциальный диагноз хромосомных болезней, обусловленных изменениями в системе аутосом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Каунас, 1974. 46 с.
- Тамаркина А.Д., Анненков Г.А., Кулиев А.М., Гринберг К.Н. Изучение ферментов в культивируемых фибробластах человека. Сообщение IV. Активность ферментов в С-трисомных штаммах // *Генетика*. 1975. Т. 11. № 4. С. 142–145.
- Тамаркина А.Д., Филиппов И.К., Анненков Г.А., Бенишвили Г.Х. Изменение соотношения мольных долей субъединиц лактатдегидрогеназы в лимфоцитах больных с синдромом Дауна // *Генетика*. 1978. Т. 14. № 2. С. 354–358.
- Фрейдин М.И., Гринберг К.Н., Кауров Б.А. Движение *in vitro* эмбриональных фибробластов человека с нормальными и аномальными наборами хромосом // *Цитология*. 1988. Т. 30. № 6. С. 718–725.
- Alsdorf R., Wyszynski D.F. Teratogenicity of sodium valproate // *Expert Opin. Drug Saf.* 2005. V. 4. No. 2. P. 345–353.
- Bjorklund D.F. The role of immaturity in human development // *Psychol. Bull.* 1997. V. 122. No. 2. P. 153–169.
- Blakeslee A.F. Variation in *Datura* due to changes in chromosome number // *Am. Naturalist*. 1922. V. 56. P. 16–31.
- Carter K.C. Early conjectures that Down syndrome is caused by chromosomal nondisjunction // *Bull. Hist. Med.* 2002. V. 76. No. 3. C. 528–563.
- Cheon M.S., Shim K.S., Kim S.H. *et al.* Protein levels of genes encoded on chromosome 21 in fetal Down syndrome brain: Challenging the gene dosage effect hypothesis (Part IV) // *Amino Acids*. 2003. V. 25. No. 1. C. 41–47.
- Cure S., Boué J., Boué A. Growth characteristics of human embryonic cell lines with chromosomal anomalies // *Biomedicine*. 1974. V. 21. No. 5. P. 233–236.
- Delvig A.A., Kukharencov V.I., Belkin V.M. *et al.* Collagen and fibronectin synthesis by trisomic and triploid fibroblasts from human spontaneous abortuses // *Mol. Gen. Genet.* 1987. V. 209. No. 3. P. 592–595.
- Deutsch S., Lyle R., Dermitzakis E.T. *et al.* Gene expression variation and expression quantitative trait mapping of human chromosome 21 genes // *Hum. Mol. Genet.* 2005. V. 14. No. 23. P. 3741–3749.
- Dyban A.P., Baranov V.S. *Cytogenetics of Mammalian Embryonic Development*. Oxford: Clarendon Press, 1987. 362 p.
- Edwards J.H., Harnden D.G., Cameron A.H. *et al.* A new trisomic syndrome // *Lancet*. 1960. V. 1. No. 7128. P. 787–790.
- Farkas L.G., Katic M.J., Forrest C.R. Age-related changes in anthropometric measurements in the craniofacial regions and in height in Down's syndrome // *J. Craniofac. Surg.* 2002. V. 13. No. 5. P. 614–622.
- FitzPatrick D.R., Ramsay J., McGill N.I. *et al.* Transcriptome analysis of human autosomal trisomy // *Hum. Mol. Genet.* 2002. V. 11. No. 26. P. 3249–3256.
- Fruen B.R., Lester B.R. Down's syndrome fibroblasts exhibit enhanced inositol uptake // *Biochem. J.* 1990. V. 270. No. 1. P. 119–123.
- Grinberg K., Kukharencov V. Phenotypic effects of human aneuploidy: hypothesis of nonspecific teratological interaction // *Proc. of the 24 Annual Meeting European Society of Human Genetics*. Elsinore, Denmark. 1992. P. 81.
- Hall B. Delayed ontogenesis in human trisomy syndromes // *Hereditas*. 1965. V. 52. No. 3. P. 334–344.
- Henderson D.J., Copp A.J. Role of the extracellular matrix in neural crest cell migration // *J. Anat.* 1997. V. 191 (Pt 4). P. 507–515.
- Hindley D., Medakkar S. Diagnosis of Down's syndrome in neonates // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 2002. V. 87. No. 3. P. F220–221.
- Källén B., Mastroiacovo P., Robert E. Major congenital malformations in Down syndrome // *Am. J. Med. Genet.* 1996. V. 65. No. 2. P. 160–166.
- Karlsson J.O., Sjöstedt A., Wahlström J. *et al.* Cyclic guanosine monophosphate metabolism in human amnion cells trisomic for chromosome 21 // *Biol. Neonate*. 1990. V. 57. No. 6. P. 343–348.
- Kukharencov V.I., Delvig A.A., Grinberg K.N. Disturbances in collagen synthesis in trisomic cells from spontaneously aborted embryos // *Hum. Genet.* 1984. V. 68. No. 3. P. 269–271.
- Kukharencov V.I., Kuliev A.M., Grinberg K.N. *et al.* Cell cycles in human diploid and aneuploid strains // *Humangenetik*. 1974. V. 24. No. 4. P. 285–296.
- Kukharencov V.I., Pichugina E.M., Freidin M.I. *et al.* Synthesis of glycosaminoglycans in fibroblasts from abortuses with trisomy, triploidy, and from children with Down's syndrome // *Hum Genet.* 1991. V. 87. No. 5. P. 592–596.
- Kuliev A.M., Grinberg K.N., Kukharencov V.I. *et al.* Monosomy 21 in a human spontaneous abortus. Morphogenetic disturbances and phenotype at the cellular level // *Hum. Genet.* 1977. V. 38. No. 2. P. 137–145.
- Kuliev A.M., Kukharencov V.I., Grinberg K.N. *et al.* Investigation of a cell strain with trisomy 14 from a spontaneously aborted human fetus // *Humangenetik*. 1974. V. 21. No. 1. P. 1–12.
- Kurup R.K., Kurup P.A. Hypothalamic digoxin-mediated model for trisomy 21 // *Pediatr. Pathol. Mol. Med.* 2003. V. 22. No. 5. P. 411–422.
- Lejeune J., Turpin R., Gautier M. Mongolism; a chromosomal disease (trisomy) // *Bull. Acad. Natl. Med.* 1959. V. 143. No. 11/12. P. 256–265.
- McCoy E.E., Enns L. Sodium transport ouabain binding, and (Na⁺/K⁺)-ATPase activity in Down's syndrome platelets // *Pediatr. Res.* 1978. V. 12. No. 6. P. 685–689.
- McSwigan J.D., Hanson D.R., Lubiniecki A. *et al.* Down syndrome fibroblasts are hyperresponsive to beta-adrenergic stimulation // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1981. V. 78. No. 12. P. 7670–7673.
- Montagu M.F.A. Time, morphology, and neoteny in the evolution of man // *Am. Anthropol.* 1955. V. 57. P. 13–27.
- Neri G., Opitz J.M. Down syndrome: comments and reflections on the 50th anniversary of Lejeune's discovery // *Am. J. Med. Genet.* 2009. V. 149. Part A. P. 2647–2654.
- Ornoy A. Valproic acid in pregnancy: how much are we en-

- dangering the embryo and fetus? // *Reprod. Toxicol.* 2009. V. 28. No. 1. P. 1–10.
- Patau K., Smith D.W., Therman E. *et al.* Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome // *Lancet.* 1960. V. 1. No. 7128. P. 790–793.
- Patterson D. Molecular genetic analysis of Down syndrome // *Hum. Genet.* 2009. V. 126. P. 195–214.
- Perris R., Perissinotto D. Role of the extracellular matrix during neural crest cell migration // *Mech. Dev.* 2000. V. 95. No. 1/2. P. 3–21.
- Pont S.J., Robbins J.M., Bird T.M. *et al.* Congenital malformations among liveborn infants with trisomies 18 and 13 // *Am. J. Med. Genet. A.* 2006. V. 140. No. 16. P. 1749–1756.
- Rozovski U., Jonish-Grossman A., Bar-Shira A. *et al.* Genome-wide expression analysis of cultured trophoblast with trisomy 21 karyotype // *Hum. Reprod.* 2007. V. 22. No. 9. P. 2538–2545.
- Shapiro B.L. Amplified developmental instability in Down's syndrome // *Ann. Hum. Genet.* 1975. V. 38. No. 4. P. 429–437.
- Shapiro B.L. Down syndrome – a disruption of homeostasis // *Am. J. Med. Genet.* 1983. V. 14. No. 2. P. 241–269.
- Shapiro B.L. The environmental basis of the Down syndrome phenotype // *Dev. Med. Child Neurol.* 1994. V. 36. No. 1. P. 84–90.
- Sivakumar S., Larkins S. Accuracy of clinical diagnosis in Down's syndrome // *Arch. Dis. Child.* 2004. V. 89. No. 7. P. 691.
- Slonim D.K., Koide K., Johnson K.L. *et al.* Functional genomic analysis of amniotic fluid cell-free mRNA suggests that oxidative stress is significant in Down syndrome fetuses // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2009. V. 106. No. 23. P. 9425–9429.
- Sproles A.C. Cyclic AMP concentration in saliva of normal children and children with Down's syndrome // *J. Dent. Res.* 1973. V. 52. No. 5. P. 915–917.
- Taylor A.I. Autosomal trisomy syndromes: a detailed study of 27 cases of Edwards' syndrome and 27 cases of Patau's syndrome // *J. Med. Genetics.* 1968. V. 5. No. 3. P. 227–252.
- Waddington C.H. Canalization of development and the inheritance of acquired characters // *Nature.* 1942. V. 150. P. 563–565.

REALIZATION OF THE PHENOTYPIC EFFECT OF CHROMOSOMAL ABERRATIONS IN HUMANS

K.N. Grinberg, V.I. Kukharenko

Reproductive Genetics Institute, Chicago, USA, e-mail: kukharenko_9@msn.com

Summary

Factors determining the phenotype formation in patients with abnormal karyotype (including those with Down's syndrome) have been discussed for several decades. Earlier, we considered factors affecting phenotype formation in patients with chromosomal aberrations (Grinberg, 1978, 1982; Grinberg, Kukharenko, 1992). We believe that the general concept of the phenotypic manifestation of chromosomal disbalance must take into account the following factors:

1. The alteration in the number of chromosomes, in addition to specific effects connected with the dose of the genes located in a particular chromosome is accompanied by a nonspecific effect, which is manifested in the oppression of growth and development of the organism.
2. Birth defects observed in persons with chromosomal aberrations are persisting conditions, which are normal at earlier developmental stages. The main effects of chromosomal aberrations are hypomorphic. Nevertheless, these birth defects actually do not differ from developmental defects caused by particular genes and teratogenic environmental factors.
3. The phenotypic manifestation of chromosomal imbalance may be based on disturbances of the basic and elementary events in morphogenesis, occurring at the cell level. Such events are proliferation and migration of cells, specific reception, and induction relationships.
4. It is supposed that changes of metabolic homeostasis in cells with abnormal karyotypes favor the manifestation of the latent variability of structures that support the basic morphogenetic functions in cells. It is conceivable that chromosomal aberrations strengthen the evolutionarily conditioned variability towards the delay of maturation of cellular and tissue structures, which is the key link in the pathogenesis associated with chromosomal imbalance.

Key words: trisomy, trisomy 21, Down's syndrome, birth defects, cell maturation, developmental delay, cellular mechanisms, spontaneous abortion.