

**В. С. Баранов, Т. Э. Иващенко,
Е. В. Баранова¹**

Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН, Санкт-Петербург;
¹Овернский университет, Клермонт-Ферранд, Франция

ТЕСТИРОВАНИЕ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ДЕТОКСИКАЦИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ НЕКОТОРЫХ МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

■ **Расшифровка генома человека имеет решающее влияние на современную медицину. Она уже привела к возникновению нового научно-практического направления — предиктивной медицины, отличительные особенности которой индивидуальность и профилактическая направленность. Важным разделом предиктивной медицины является тестирование генов метаболизма, ответственных за состояние системы детоксикации организма. Кратко рассмотрены оригинальные данные, касающиеся таких частых заболеваний, как эндометриоз, привычное невынашивание, бронхиальная астма, гестоз. Обосновывается целесообразность наличия индивидуального генетического паспорта и индивидуальной карты репродуктивного здоровья.**

■ **Ключевые слова:** гены метаболизма системы детоксикации, предиктивная медицина, эндометриоз, генетический паспорт

Введение

Расшифровка генома человека, завершившаяся в июне 2000 г. созданием «чернового», а в апреле 2003 г. окончательного варианта всей последовательности гигантской ($3,3 \times 10^9$ пар нуклеотидов) молекулы ДНК, представляет собой не только огромный вклад генетики в фундаментальные науки о человеке, но и явилась решающей предпосылкой к возникновению нового научно-практического направления — молекулярной медицины.

Последнюю можно определить как медицину, в которой кардинальные проблемы практического здравоохранения, связанные с диагностикой, профилактикой, лечением наследственных и наиболее распространенных мультифакториальных болезней (сердечно-сосудистые заболевания, диабет, различные опухоли и др.) решаются на молекулярном уровне с использованием нуклеиновых кислот (ДНК, РНК) и продуктов их экспрессии (белков) [1, 2]. Основу методологии молекулярной медицины составляют современные представления о структуре генома человека, его генах, их функциональных взаимодействиях, о так называемых генных сетях — генных ансамблях, обеспечивающих те или иные функции организма или морфогенетические процессы [3]. Внедрение молекулярной медицины в практическое здравоохранение настоятельно требует овладения знаниями молекулярной биологии и генетики не только учеными всех разделов медицинской науки, но и врачами разных специальностей, организаторами здравоохранения. Ее главные отличительные особенности — профилактическая направленность и индивидуальность, то есть ориентация на конкретного человека [4].

Предиктивная медицина

Представляет собой одно из направлений молекулярной медицины, основанное на результатах и методах расшифровки генома человека, которые позволяют выявлять людей с повышенной чувствительностью к тому или иному заболеванию, адекватно интерпретировать полученные результаты и разрабатывать на основании полученных данных эффективные схемы индивидуальной профилактики и лечения.

Составление «генной сети» каждого заболевания, идентификация в ней «главных» и «вспомогательных» генов, анализ ассоциации их полиморфизмов с конкретным заболеванием, разработка на этой основе комплекса профилактических мероприятий для конкретного пациента составляют стратегическую основу предиктивной медицины [1, 5].

Справедливости ради необходимо отметить, что впервые термин «предиктивная медицина» был применен еще 25 лет назад лауреатом Нобелевской премии Ж. Доссе, прозорливо угадавшим ассоциацию определенных антигенов главного комплекса гистосовместимости HLA

с некоторыми частыми заболеваниями. Однако реально второе рождение предиктивной медицины происходит только сейчас, когда уже расшифрована молекулярная структура не только комплекса HLA, но и многих тысяч других генов человека.

Установлено, что практически все гены человека имеют в своей структуре молекулярные отличия (полиморфизмы), приводящие к синтезу белков с несколько измененными структурными и функциональными характеристиками. Тестирование функциональных полиморфизмов различных генов человека, вовлеченных в генную сеть того или иного мультифакторного заболевания, составляет молекулярную основу предиктивной медицины [2]. Каждый человек генетически неповторим и, соответственно, для каждого человека характерен свой уникальный биохимический портрет. Именно его особенности предопределяют врожденную предрасположенность человека к тем или иным заболеваниям. Болезни выбирают нас еще до нашего рождения [5].

Тестируя полиморфизмы генов, выясняя сильные или слабые звенья своего генома, мы можем узнать какая патология и с какой вероятностью ожидает каждого из нас в будущем. Автор знаменитой модели двухспиральной молекулы ДНК лауреат Нобелевской премии Д. Д. Уотсон так образно выразил эту мысль: «Было принято считать, что наша судьба в наших звездах. Однако теперь мы точно знаем, что она записана в наших генах». Тестируя гены, мы можем заглянуть в нашу судьбу, оценить слабые и сильные стороны своего здоровья. Важно, однако, подчеркнуть, что генетическое тестирование дает возможность только выявить имеющиеся в геноме тенденции к развитию будущих болезней, повышенную чувствительность человека к тем или иным заболеваниям, но не ставит окончательный диагноз. Тем не менее этой информации достаточно, чтобы, исходя из современного врачебного опыта, наметить пути их ранней профилактики.

Генетическое тестирование наследственной предрасположенности уже достаточно широко практикуется во многих частных лабораториях и диагностических центрах Западной Европы и Америки. Созданы большие корпорации типа Myriad Genetics (США) Genogense Diagnostics (Австрия), Syona (Великобритания) по производству соответствующих диагностикумов и тестированию образцов, присланных по почте. Генетическое тестирование в целях выявления наследственной предрасположенности к различным мультифакторным болезням в России только начинается и пока сосредоточено лишь в единичных лабораториях Санкт-Петербурга, Москвы, Уфы, Томска и Новосибирска. Список болезней с наслед-

ственной предрасположенностью, для которых уже реально генетическое тестирование в Санкт-Петербурге, приведен в табл. 1. В общей сложности он включает более 25 нозологий, в том числе и такие распространенные, как ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, гипертония, рак молочной железы, рак легкого, рак предстательной железы, наркомания, бронхиальная астма, остеопороз и некоторые другие.

Гены системы детоксикации

Деградация и выведение из организма всех инородных веществ (ксенобиотиков), включая лекарственные препараты, осуществляются системой особых генов — генов метаболизма, ранее называемых генами детоксикации и даже генами «внешней среды» [1].

Именно эти гены, точнее их полиморфные варианты, определяют индивидуальные особенности реакции организма на различные химические препараты и пищевые продукты. Генетические полиморфизмы (мутации), которые приводят к полному отсутствию соответствующего белка либо к появлению ферментов с измененной, как правило, более низкой, чем в норме, активностью, и являются причиной выраженной индивидуальной варибельности реакции организма на лекарственные препараты, промышленные загрязнения, сельскохозяйственные яды и пр.

Многочисленные эпидемиологические исследования указывают на то, что практически все широко распространенные заболевания, включая почти 90 % всех раков, в той или иной мере связаны с неблагоприятными внешними факторами, среди которых видное место принадлежит курению и продуктам питания. Различные химические токсины, воздействуя на организм, могут провоцировать начало этих заболеваний. Гены, детерминирующие реакцию организма на канцерогены и экзотоксины, кодируют белки, которые по-разному взаимодействуют с канцерогенами. Поэтому в зависимости от особенностей генома различные индивидуумы могут сохранять устойчивость или, наоборот, обнаруживать повышенную чувствительность к этим повреждающим агентам [1].

Большинство ксенобиотиков, попадая в организм, не оказывает прямого биологического эффекта, но вначале подвергается различным превращениям, так называемой биотрансформации. Биотрансформация ксенобиотиков завершается их выведением из организма. Как правило, она представляет собой многоступенчатый, «каскадный» процесс, в котором одновременно или поочередно участвуют многие ферменты детоксикации. В наиболее типичном варианте биотрансформация

самых разных ксенобиотиков представлена трех-этапным процессом, включающим активацию (фаза 1), детоксикацию (фаза 2) и выведение (фаза 3).

Гены, кодирующие ферменты детоксикации, характеризуются значительным полиморфизмом первичной молекулярной структуры, обнаруживают существенные популяционные, этнические и расовые вариации, связанные с историческими сложившимися традициями, различиями продуктов питания, географической среды обитания, эпидемиями инфекционных заболеваний и пр.

Риск каждого заболевания или патологического состояния возрастает при неблагоприятных сочетаниях функционально неполноценных вариантов нескольких генов, обеспечивающих разные фазы детоксикации. Это позволяет объединить их в группы, наиболее полно на сегодняшний день характеризующие патогенез того или иного заболевания. Типичными представителями фазы 1 являются гены систем цитохромов и гидролаз, фазы 2 — гены семейства трансфераз (глутатион-трансферазы, сульфанил-трансферазы, ацетил-трансферазы и др.).

Многие частые заболевания провоцируются неблагоприятными сочетаниями генов детоксикации, точнее наличием в организме функционально неполноценных вариантов этих генов, которые приводят к синтезу излишне активных или, наоборот, что встречается чаще, функционально ослабленных форм таких ферментов.

Роль генов системы детоксикации в провокации некоторых распространенных болезней, в том числе и в акушерско-гинекологической патологии, подробно изучается в лабораториях авторов уже в течение многих лет. Рассмотрим основные результаты этих исследований.

Заболевания, ассоциированные с полиморфными вариантами генов системы детоксикации

Эндометриоз — одно из наиболее распространенных женских заболеваний, которым страдают от 10 до 55 % всех женщин. Помимо выраженного болевого синдрома, болезнь не редко ведет к бесплодию и может осложняться злокачественным перерождением эктопически расположенных островков децидуальной ткани. В серии исследований нами было установлено, что эндометриоз чаще развивается у женщин с нулевыми аллельными вариантами генов 2-й фазы детоксикации глутатион-трансферазы M1 и T1 (GSTM1 0/0 и GSTT10/0) в сочетании с медленной формой N-ацетилтрансферазы (NAT-2). Важно отметить, что в отдельности положительную ассоциацию с эндометриозом обнаруживал только нулевой вари-

ант гена GST1. Вместе с тем при сочетании в генотипе женщины функционально неполноценных аллелей сразу двух различных генов метаболизма GSTT1 и GSTM1 или GSTT1 и NAT2, вероятность болезни возрастает в 4 и даже в 10 раз соответственно [6]. Дальнейшие исследования показали, что женщины с неблагоприятным в отношении эндометриоза генотипом не только имеют больше шансов заболеть, но лечение таких женщин с помощью гормональных и иммуномодулирующих препаратов значительно менее эффективно, чем больных с нормальными вариантами этих же генов [7].

Таким образом, тестирование генов фазы 2 системы детоксикации GSTM1, GSTT1 и NAT2 может рассматриваться не только как метод выявления женщин с наследственной предрасположенностью к этому тяжелому заболеванию, но и как метод прогнозирования результатов эффективности гормонотерапии и выработки стратегии медикаментозной терапии.

Высоко достоверная корреляция функционально неблагоприятных аллелей генов детоксикации (GSTM1, GSTT1) установлена нами и в отношении таких тяжелых заболеваний, как бронхиальная астма [8] и тяжелый хронический бронхит [9]. Так, сочетание нулевых генотипов генов GSTT-1 и GSTM-1 среди больных atopической бронхиальной астмой встречается в 4 раза чаще, чем в среднем у населения Северо-Западного региона России. Как показывают наши исследования, риск заболеть бронхиальной астмой у лиц с генотипом GSTM10/0—GSTT1 0/0 почти в 7 раз выше, чем в среднем в популяции. Наличие столь высокой положительной корреляции открывает реальные возможности для предиктивного тестирования этого заболевания у детей в семьях высокого риска. Раннее досимптоматическое выявление таких носителей открывает широкие перспективы для эффективной профилактики этого тяжелого заболевания.

Наши наблюдения также показывают, что сочетание в геноме сразу нескольких нулевых аллельных вариантов GSTM10/0; GSTT1 0/0 с медленной формой плацентарной глутатион-трансферазы (GSTP1) встречается в 3 раза чаще у женщин с привычным невынашиванием, которым страдают 10–25 % всех женщин [10]. Поэтому у бесплодных супружеских пар, страдающих привычным невынашиванием, целесообразно наряду с другими лабораторными и клиническими тестами проводить анализ аллельных вариантов генов системы детоксикации.

Интересно, что полиморфизм гена плацентарной формы глутатион-трансферазы (GSTP1), согласно нашим наблюдениям, обнаруживает положительную ассоциацию не только с привычным

невынашиванием, но и с развитием гестозов. Наряду с другими генами, составляющими генную сеть этой тяжелой акушерской патологии (ACE, eNOS, PLAT, PAI-1, TNF- α), его целесообразно тестировать для выявления женщин групп повышенного риска гестоза.

Установлено, что у курильщков с делециями в генах GSTM1 и GSTT1 и, как следствие, с отсутствием этих ферментов, риск заболеть раком легких примерно в 3 раза выше по сравнению с курильщиками без дефицита этих ферментов. У них же почти в 4 раза выше риск цирроза печени на фоне употребления алкоголя. Еще выше (почти в 20 раз) риск рака молочной железы у курящих женщин с дефицитом GSTM1 и медленной формы N-ацетилтрансферазы (NAT-2).

Все эти наблюдения свидетельствуют о том, что факторы внешней среды играют важную роль в этиологии таких частых социально значимых заболеваний, как эндометриоз, гестозы, хронический обтурационный бронхит и привычное невынашивание, цирроз печени, рак легких и молочной железы. Тестирование соответствующих генов позволяет не только выявить лиц с повышенным риском этих заболеваний, но и оптимизировать стратегию их лечения.

В заключение этого раздела следует обратить внимание на то, что согласно нашим данным среди населения Северо-Западного региона России и Санкт-Петербурга частота лиц с заведомо неблагоприятным сочетанием аллелей системы детоксикации (GSTT-1, GSTM-1, NAT-2s) составляет около 7–10 %. В свете рассмотренных данных складывается впечатление, что уже сейчас целесообразно проведение массового генетического тестирования населения в целях выявления лиц групп повышенного риска всех вышеперечисленных заболеваний. Их своевременная, досимптоматическая профилактика кажется доступной и оправданной. Однако реальная ситуация не представляется столь однозначной. Мы вернемся к ее рассмотрению в заключительной части обзора.

Генетический паспорт

В настоящее время во многих диагностических центрах России широко применяются молекулярные методы в целях диагностики генных болезней, выявления гетерозиготного носительства патологических мутаций в семьях высокого риска, для досимптоматической диагностики болезней с поздней манифестацией и для целей геномной дактилоскопии (идентификации личности). Постепенно набирает силу и генетическое тестирование в рамках предиктивной медицины. Очевидно, что в результате этих анализов происходит накопление генетических данных как о геноме отдельных индивидуумов, так и о целых семьях, то есть посте-

пенно формируются индивидуальные и семейные базы ДНК-данных, что может рассматриваться как «генетический паспорт». Информация, содержащаяся в этом поистине уникальном документе, должна помочь избежать жизненных коллизий, связанных с игнорированием индивидуальных особенностей генома, то есть своей наследственности. Она позволяет полнее реализовать врожденные генетические способности и представляет несомненную ценность для потомков.

Повсеместное внедрение в современную медицину методов молекулярной диагностики по сути уже сделало реальной идею генетического паспорта. Он уже существует *de facto*. Число генетических тестов, составляющих его основу, уже достигает 100 и продолжает быстро увеличиваться.

Важно отметить, что генетический паспорт в своем полном варианте должен включать результаты не только исследования генов «предрасположенности», но и тестирования бессимптомного носительства мутаций генов наиболее частых наследственных болезней (гемофилия, муковисцидоз, фенилкетонурия, мн. др.). Кроме того, такой паспорт должен содержать информацию о карiotипе пациента, а также его уникальный генетический номер. В настоящее время диагностические возможности существующих молекулярных лабораторий и центров России, в том числе и Санкт-Петербурга, позволяют обеспечить достаточно полный набор таких генетических тестов.

Не трудно предвидеть, что уже в ближайшем будущем такой генетический паспорт может обрести право гражданства, а генетическое тестирование станет столь же обыденным и популярным, как и любые другие лабораторные анализы (например, группы крови, резус-фактор, инфекции и пр.).

В каком же возрасте следует подумать о собственном генетическом паспорте? Согласно рекомендациям ВОЗ, генетическое тестирование должно проводиться с учетом добровольного, сознательного согласия тестируемого. Формально это означает, что важная генетическая информация может быть получена сравнительно поздно, когда ее полезность для тестируемого и его близких родственников уже в значительной мере утрачена. Однако, принимая во внимание ее значение для здоровья ребенка, гармоничного формирования его личности, рационального питания, эффективного образования, спортивных занятий, оптимальной профориентации и пр., составление такого генетического паспорта уже в раннем возрасте представляется вполне оправданным сегодня.

Нельзя исключить и того, что по мере решения этических и социальных проблем, связанных с исследованиями генома человека, генетическое тестирование будет проводиться значительно чаще и в более раннем возрасте, чем рекомендуется в настоящее время.

Не может, однако, вызывать возражений и должно приветствоваться всеми медицинскими

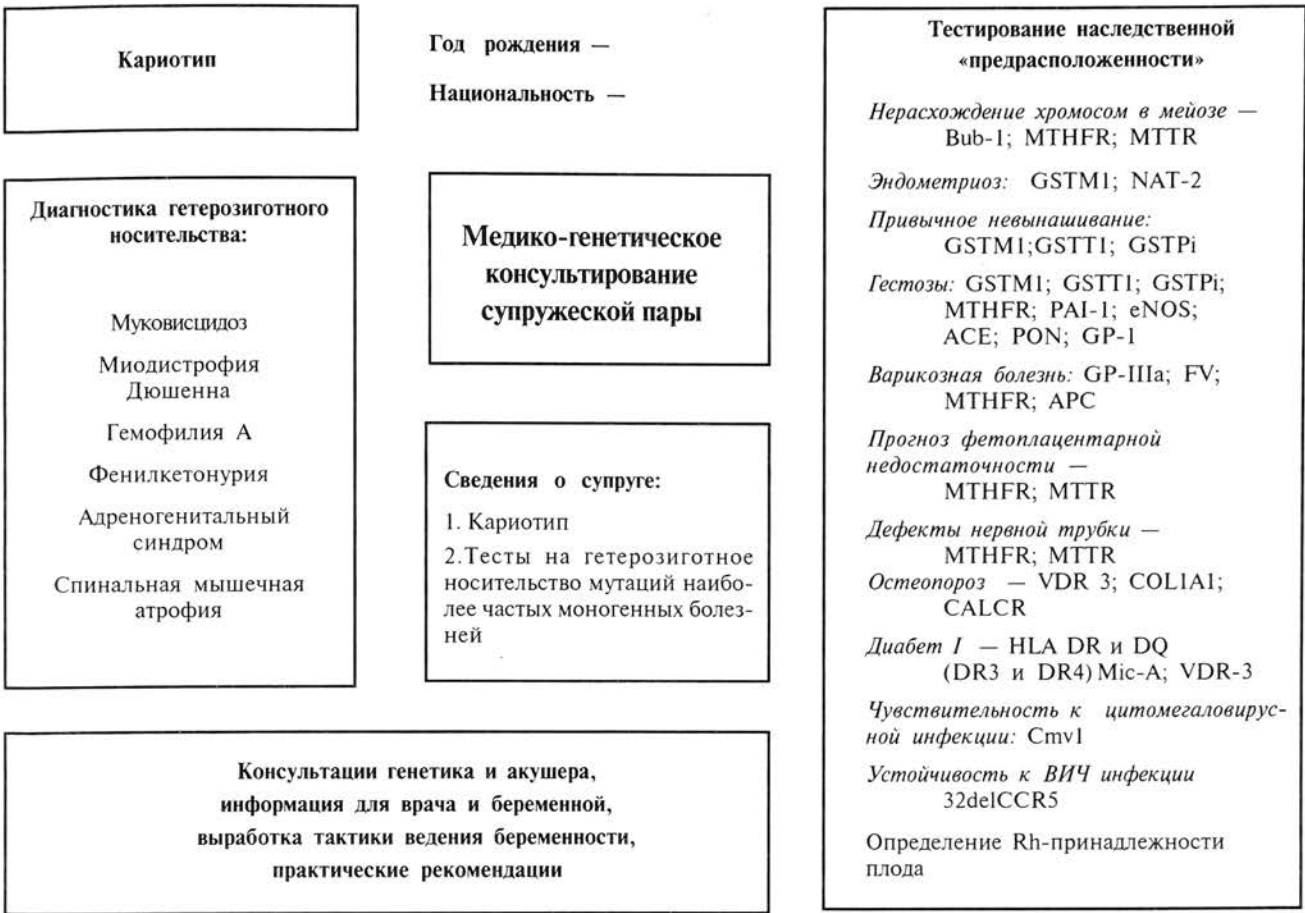


Рис. 1. Генетическая карта репродуктивного здоровья

работниками составление генетического паспорта любого объема после достижения сознательного возраста. Уже сейчас все более популярной становится идея генетического тестирования для будущих супругов, спортсменов-профессионалов, людей экстремальных профессий и лиц, просто заинтересованных в информации о собственном геноме. Seriously обсуждается большая практическая значимость генетического паспорта беременной, названного нами «Генетической картой репродуктивного здоровья». Карта рассчитана на семью, планирующую ребенка, либо на женщину ранних сроков беременности. Вариант генетической карты, уже применяемый в НИИАГ им. Д. О. Отта РАМН, приведен на рис. 1. Важное место в ней, как и в «общегражданском» генетическом паспорте, отводится тестированию генов системы детоксикации [4].

Напомним, что максимальная польза от генетического паспорта (генетической карты) может быть получена только в том случае, если генетическое тестирование будет завершаться полноценной консультацией высококвалифицированного специалиста по медицинской генетике вместе с семейным врачом. Их рекомендации должны касаться не только конкретной патологии, но носить значи-

тельно более развернутый характер, содержать информацию, необходимую для максимально эффективной полноценной и здоровой творческой жизни тестируемого. В случае установления фактов наследственной предрасположенности к тому или иному заболеванию особенно важным представляется разработка комплекса конкретных рекомендаций для тестируемого, его лечащего врача, а также лечебно-профилактических мероприятий по предотвращению развития заболевания.

Заключение

Среди других генов, определяющих повышенную чувствительность человека к различным заболеваниям, важное место принадлежит генам системы детоксикации. Учитывая их универсальность в процессах инактивации ксенобиотиков и эндогенных токсинов, важную роль в транспорте гормонов и других процессах клеточного метаболизма, тестирование аллельных вариантов этих генов может быть рекомендовано при самых различных патологических состояниях. Оно несомненно показано в популяционных исследованиях при оценке токсического действия на человека вредных экологических факторов, особенно про-

мышленных и сельскохозяйственных ядов, оценки особенностей индивидуальной чувствительности к лекарственным препаратам, выбора оптимальной стратегии медикаментозной терапии. Вместе с тем достаточно высокая частота функционально неполноценных вариантов этих генов в популяции наводит на мысль о наличии каких-то определенных эволюционных преимуществ их полиморфизма для человека. В частности, более эффективная терапия ряда заболеваний (кроме эндометриоза) при отсутствии некоторых ферментов фазы 2 системы детоксикации в связи с более длительным пребыванием метаболитически активных форм фармпрепаратов в организме. Несмотря на определенные расовые и этнические различия, в популяциях, безусловно, существует определенный сбалансированный полиморфизм различных аллелей (вариантов) генов системы детоксикации. Точные причины, поддерживающие такое равновесие, требуют дальнейшего изучения. В настоящее время нами уже проводятся исследования по сравнению частот функционально неблагоприятных аллелей разных генов, в том числе и генов системы детоксикации в разных возрастных группах — от новорожденных до лиц в возрасте старше 80 лет.

Согласно прогнозам авторитетных специалистов золотой век предиктивной медицины наступит только через десять лет, когда будет накоплено достаточно информации о генетических сетях разных заболеваний и реальной предиктивной ценности различных генетических тестов. Нет, однако, сомнений в том, что уже сегодня, работая в области предиктивной медицины, скрупулезно сопоставляя данные генетического анализа с результатами лабораторных и клинических исследований, можно не только существенно укрепить научные основы этого многообещающего научного направления постгеномной эры, но и принести ощутимую практическую пользу в деле профилактики многих тяжелых недугов.

Литература

1. Баранов В. С., Баранова Е. В., Иващенко Т. Э., Асеев М. В. // Геном человека и гены предрасположенности. (Введение в предиктивную медицину): Интермедика СПб. — 2000. — 271 с.
2. Collins F. S., McKusick V. A. Implications of the Human Genome Project for medical science//JAMA. 2001. Feb 7. V. 285. — N 5. — P. 540–544.
3. Колчанов Н. А., Ананько Е., Колчаков Ф. А., Подколотная О. А., Игнатъева Е. В., Горячковская Т. Н., Степаненко И. Л. Генные сети. Мол. Биол. 2000, 34, № 4. — С. 533–544.
4. Айламазян Э. К., Баранов В. С. Молекулярная медицина — новое направление в акушерстве и гинекологии//Акушерство и гинекология. — 2002. — № 4. — С. 9–14.
5. Баранов В. С. Гены предрасположенности или болезни, которые нас выбирают. Наука в России. — 2003. — № 1. — С. 27–31.
6. Иващенко Т. Э., Швед Н. Ю., Крамарева Н. А., Айламазян Э. К., Баранов В. С. Анализ полиморфных аллелей генов, кодирующих ферменты 1 и 2 фазы детоксикации у больных эндометриозом//Генетика. — 2002. — Т. 38. — № 11. С. 1–5.
7. Швед Н. Ю., Иващенко Т. Э., Крамарева Н. Л., Асеев М. В., Баранов В. С. Ассоциация аллельных вариантов некоторых генов детоксикации с результатами лечения больных эндометриозом. Мед. Генет. — 2002. — № 5. — С. 242–245.
8. Ivaschenko T. E., Sideleva O. G., Baranov V. S. Glutathione-S-transferase micro and theta gene polymorphisms as new risk factors of atopic bronchial asthma//J. Mol Med. — 2002 Jan; 80 (1): 39–43.
9. Baranova H., Perriot J., Albuissou E. et al. Peculiarities of the GSTM1 0/0 genotype in French heavy smokers with various types of chronic bronchitis.//Hum. Genet. — 1997. — Vol. 99. — P. 822–826.
10. Беспалова О. Н., Аржанова О. Н., Иващенко Т. Э., Асеев М. В., Айламазян Э. К., Баранов В. С. Генетические факторы предрасположенности к привычному невынашиванию беременности ранних сроков//Журн. акушерства и женских болезней. — 2001. — Т. 2. — С. 8–13.

INVOLVEMENT OF DETOXIFICATION SYSTEM ENZYMES IN PATHOGENESIS OF SOME COMMON MULTIFACTORIAL DISEASES. PREDICTIVE GENETIC TESTING

Baranov V. S., Ivaschenko T. E., Baranova E. V.

■ **The summary:** The review summarizes the original data concerning involvement of some genes participating in Phase I and Phase 2 of detoxification systems in the origin, progression and treatment efficiency of such common multifactorial diseases as endometriosis, bronchial asthma, alcoholic cirrhosis, habitual miscarriages, gestosis, lung cancer, chronic bronchitis etc. Of special theoretical and practical value of these studies is an identification of highly nonrandom association of particular functionally inferior alleles of the genes belonging to glutathione-S-transferase super-gene family (GSTM1 (0), GSTT1 (0), GSTP1 (s) as well as N-acetyl transferase - NAT-2 (s) with these diseases. Thus molecular testing of these alleles might be recommended as feasible predictive test for personal predisposition evaluation, for estimation of remote prognosis and for the treatment strategy in at least some of these diseases. Somewhat about 5-7% of all population in the North-West of Russia possess the most unfavorable combinations of GST genes genotypes (GSTM10/0; GSTT10/0, GSTP1 s/s). Early identification of these individuals by means of genetic screening supplemented with subsequent adequate social and medical care should be considered as feasible social program for efficient prevention of these diseases at the national level. Relying on these data as well as on the polymorphism studies and common mutation identification of other genes the idea of Genetic Form for the pregnant women is suggested and briefly discussed. Implementation of new sophisticated and highly productive molecular techniques amenable for the widespread population gene polymorphism screening becomes highly advisable.

■ **Key words:** detoxification system enzymes, predictive genetic testing, endometriosis, genetic passport