

«Зная свойства генов, можно создать мир, где все дети  
будут рождаться здоровыми».  
доктор биологических наук, профессор Илья Алабуев.

## ЛЕКЦИЯ №1

### Основные понятия дисциплины и ее связь с другими науками. История развития науки. Цитологические основы наследственности

#### 1. Введение

Впервые представления о передаче патологических наследственных признаков отражены в Талмуде (собрание догматических, религиозно-этических 4 правовых положений иудаизма, сложившихся в IV веке до н. э.), в котором указана опасность обрезания крайней плоти у новорождённых мальчиков, старшие братья которых или дяди по материнской линии страдали кровотечениями.

Особого внимания заслуживает книга лондонского врача Адамса (в 1814г) под названием «Трактат о предполагаемых наследственных свойствах болезней, основанных на клиническом наблюдении». Это был первый справочник для генетического консультирования, в котором сформулированы несколько принципов медицинской генетики:

- браки между родственниками повышают частоту семейных болезней;
- не все врождённые болезни являются наследственными, часть из них связана с внутриутробным поражением плода (например, за счёт сифилиса).

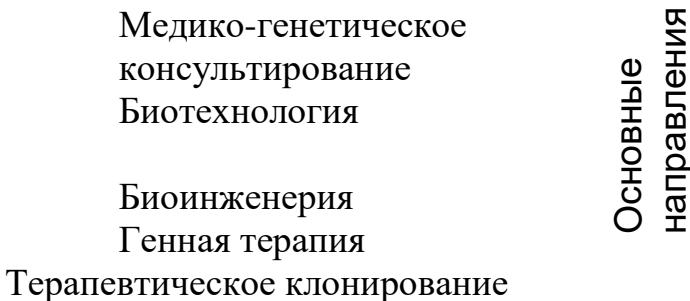
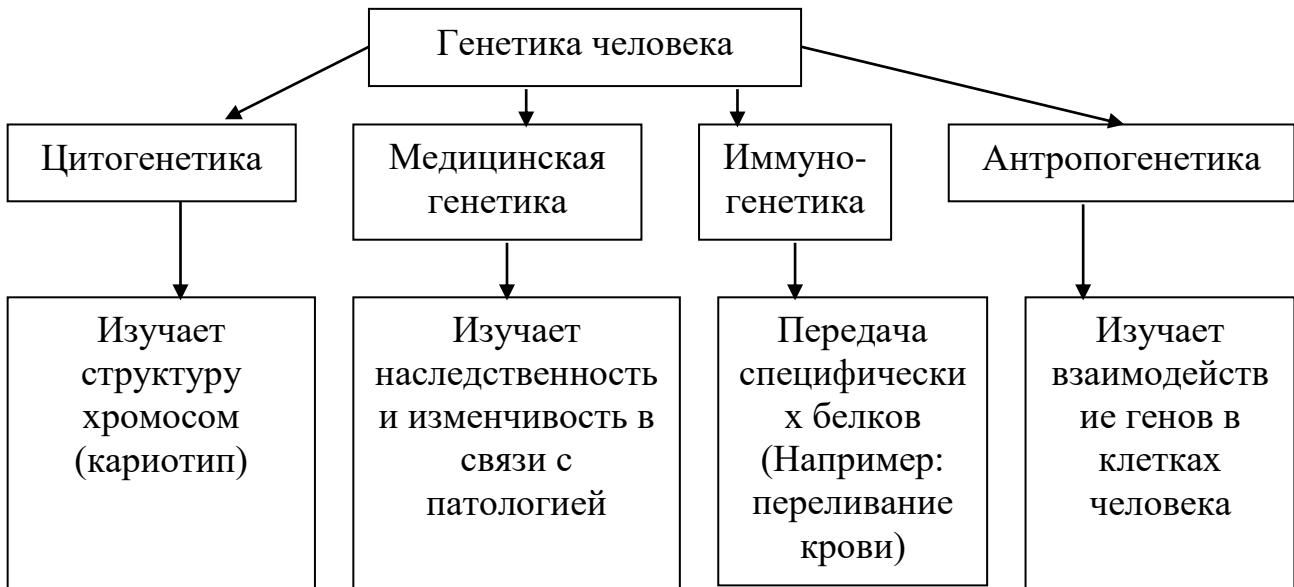
В истории генетики можно выделить несколько этапов:

#### 1.1 Этапы исторического развития

Этап	Хронология	Учёные, внёсшие вклад в становление генетики	Открытия, достижения	Оценка вкладов в науку. Нобелев. премия
I.	1865г	Г.Мендель 	Сформулировал законы доминирования для первого поколения гибридов, расщепления и комбинирования наследственных признаков в потомстве гибридов. Наследственность изучалась на уровне целостного организма. Работа оставалась непонятой 35 лет.	
II.	1900г. – год рождения генетики	Дефриз Корренс Чермак	Повторили открытие Г. Менделя на разных объектах. Начало периода изучения наследственности гибридологическим методом.	
	1905г	В. Бэтсон	Термин «генетика» - (genes - рождающий)	
	1909г	В. Иогансен	«ген», «генотип», «фенотип»	
	1908г	Г. Харди и В. Вайнберг	Показали, что менделевские законы объясняют процессы распределения генов в популяциях (народе) Закон о генетической стабильности	

			популяции.	
	1919г	Ю. Филиппченко И. Вавилов	Организовал первую кафедру генетики в Ленинградском университете. Значение социальной среды. Закон гомологических рядов наследственной изменчивости	
	1910 – 1930г	Т. Морган	Хромосомная теория наследственности. Экспериментально доказано, что гены расположены в хромосомах в линейном порядке и образуют группы сцепления.	Нобелевская премия
<b>III.</b>	1930 – 1935г	С. Четвериков, Р. Фишер и др.	Начало развития генетики популяции	
	1932 – 1937г	С. Давиденков	Разработал методику медико-генетического консультирования	
	Конец 30 – начало 50 годов 20 века. Интерес к генетике человека снизился. Репрессии. Застой в науке.			
<b>IV.</b>	Начало 60х годов. 20 века - возобновление исследований в генетике.			
	1953г	Д. Уотсон и Ф. Крик	Открыли двуцепочечную (пространственную) структуру молекулы ДНК – начало молекулярной генетики.	Нобелевская премия.
	1956г	А. Левен и Д. Тио	Установили хромосомный набор 46 хромосомам. Открыты хромосомные болезни (синдром Дауна – лишняя хромосома в 21 паре)	
	1960г	Конференция в Денвере (США)	Подразделили кариотип человека на 7 групп.	
	1997 – 1998г	Я. Уилмут и Д. Герхард	Создали клон овечки Долли (из клетки молочной железы). Генеральная ассамблея ВОЗ – считает клонирование людей этически неприемлемым.	
	2001г	«Открытие века» Возглавляли работу Л. Киселёв, Е. Сверлов	В хромосомах человека записано 32 тысячи генов - расшифрован геном человека. (Раньше считали 80 – 90 тысяч генов)	
	В настоящее время наследственность изучается на всех уровнях: организменном, клеточном, популяционном и молекулярном.			

## 1.2 Разделы генетики человека



Основные достижения современной науки: создан республиканский центр репродукции человека («пробирочные дети»). Терапевтическое клонирование: борьба с болезнью Паркинсона и Альцгеймера – эмбриональные стволовые клетки вводят в мозг человека, и они продуцируют новые, свежие нейроны, при сахарном диабете – клетки поджелудочной железы, которые продуцируют инсулин.

В перспективе: создание клеточного банка (ткань пуповины) для каждого человека с терапевтической целью.

Предмет и проблематика медицинской генетики:

Медицинская генетика изучает закономерности наследственности и изменчивости в связи с патологией.

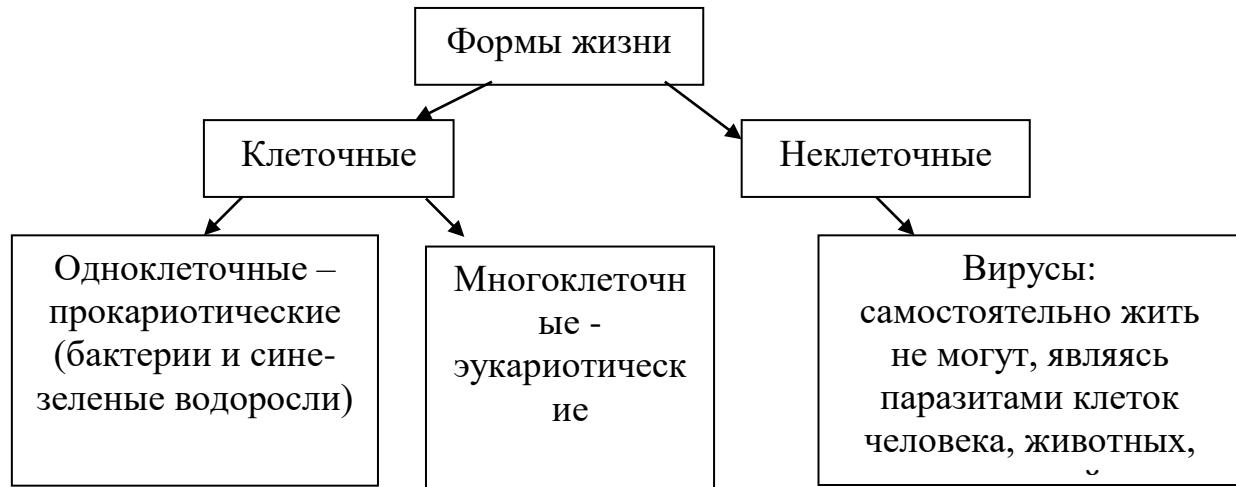
Причины возникновения наследственных болезней, характер их наследования в семьях, распространение в популяциях людей, специфические процессы на клеточном и молекулярном уровнях.

Задачи медицинской генетики:

- изучение наследственной изменчивости
- выяснение условий возникновения мутаций
- разработка методов лечения наследственных болезней
- разработка методов ранней диагностики наследственных болезней
- разработка методов превентивного дородового лечения.

## 2. Клетка – основная единица биологической активности

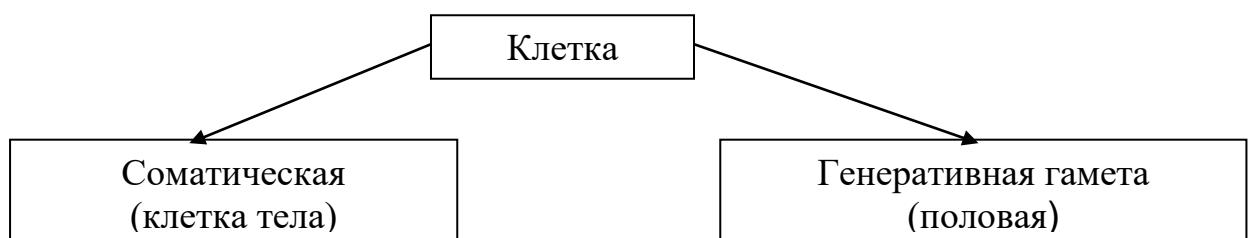
### 2.1. Клеточные и неклеточные формы жизни



**Сравнительная таблица эукариотов и прокариотов**

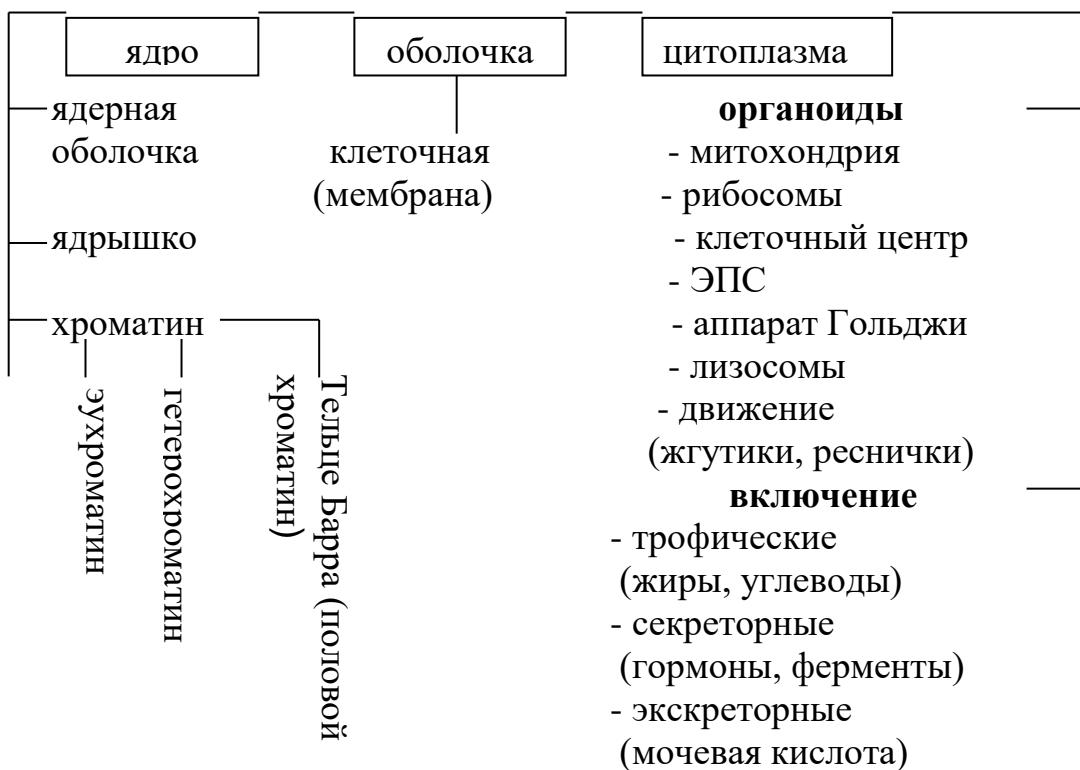
Прокариоты – появились более 3,5 млрд. лет	Эукариоты – появились более 1 млрд. лет назад
1. Нет ядра	1. Есть ядро.
2. 1 молекула ДНК свёрнутая в кольцо, нет гистонов	2. ДНК спирализована, упакована гистонами.
3. Отсутствие органоидов имеющих мембранные строение, клеточный центр.	3. Органоиды и цитоплазма мембранные и немембранные строения.
4. Информационные гены расположены непрерывно.	4. Информационные гены чередуются с неинформационными (доказано 5 % активных генов и 95 % неактивных)
5. И – РНК хранится неделю.	5. И – РНК хранится долго.
6. Наличие выпячиваний клеточной мембраны	6. выпячивания слабо выражены.

Организм человека состоит примерно из  $10^{14}$  клеток.



## 2.2. Строение эукариотической клетки

### Основные компоненты клетки (см.рис. 1)



**Органоиды мембранные:** митохондрия, вакуоли, эндоплазматическая сеть.

**Органоиды немембранные:** рибосомы, клеточный центр, микротрубочки, органоиды движения, включения.

### 3. Строение хромосом. Типы хромосом

Хромосома – это носитель наследственной информации в клетке; интенсивно окрашенное тельце, представляющее собой удвоенную молекулу ДНК в комплексе с гистонами.

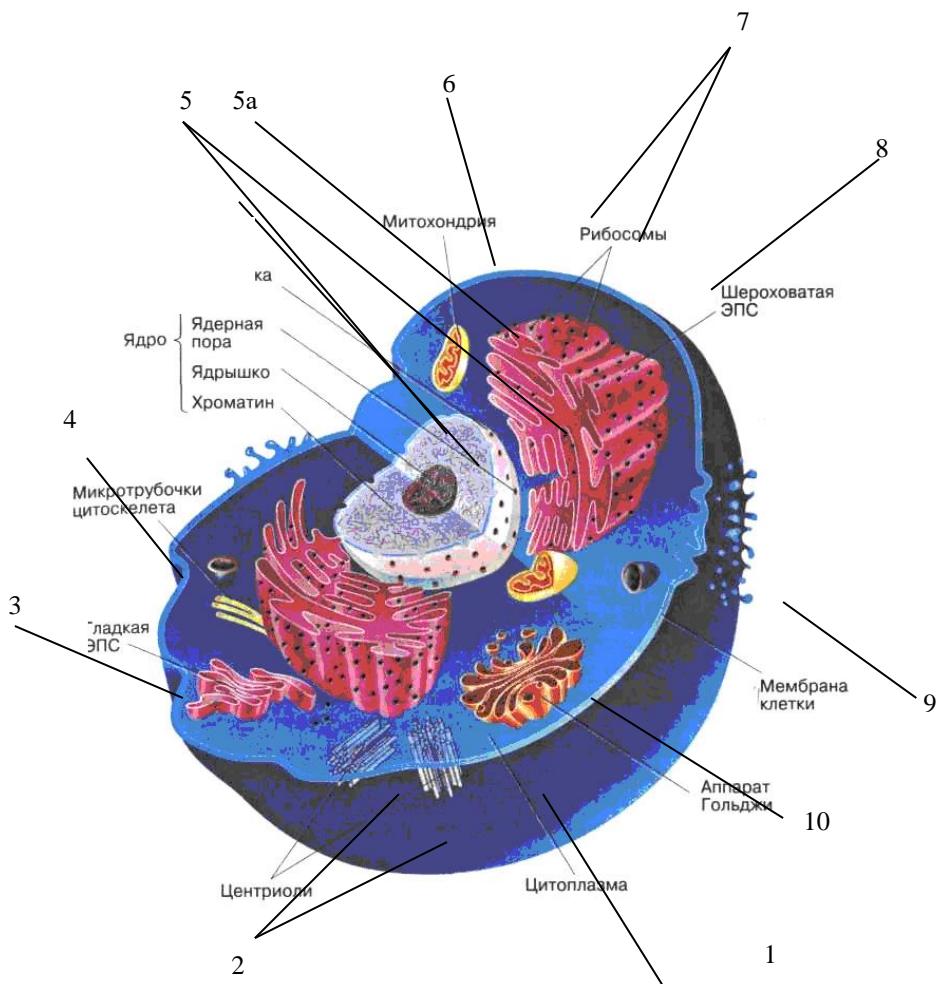
Хромосомы формируются к моменту деления клетки (в профазе), но удобнее их изучать в период метафазы. Хромосомы, состоящие из двух хроматид (соединены они первичной перетяжкой), устанавливаются в экваториальной плоскости клетки.

В зависимости от расположения первичной перетяжки хромосомы бывают:

метацентрическими – центромера в центре

субметацентрическими – центромера чуть смещена от центра

акроцентрическими – центромера находится на краю хромосомы.



**Рис. 1. Схема строения клетки по данной электронной микроскопии**

1 – цитоплазма; 2 – центриоли; 3 – гладкая ЭПС; 4 – микротрубочки; 5 – ядро, ядерные поры; 5а – оболочка ядра; 6 – митохондрии; 7 – рибосомы; 8 – шероховатая ЭПС; 9 – мембрана клетки; 10 – аппарат Гольджи

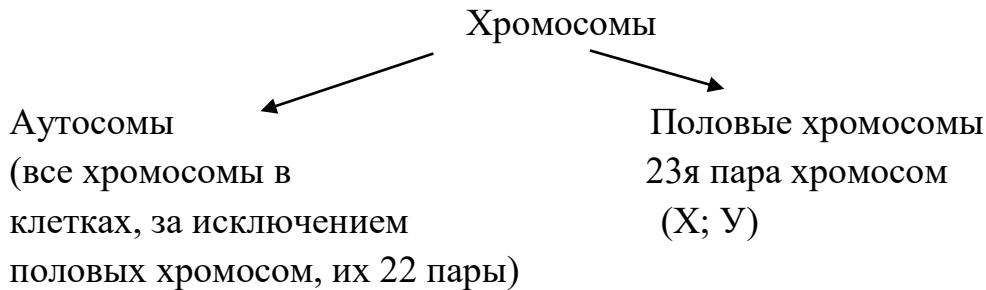
Количество хромосом для каждого вида индивидуально, постоянно (у человека – 46, у кошки – 38, у собаки – 78).

Кроме этого хромосомы отличаются друг от друга по величине и степени окрашивания: (мелкие, средние, крупные); хромосома состоит из эухроматина и гетерохроматина, а также полового хроматина.

Определённый набор хромосом клетки, характеризующийся постоянством их числа, размером и формой, называется кариотипом.

Кариотип человека – 46; XX и 46; XY (см. рис.2 а.)

В соматических клетках присутствует двойной набор хромосом – диплоидный (2п), в половых – гаплоидный (1п).



#### 4. Правила хромосом

Существуют четыре правила хромосом:

1. Постоянство числа хромосом. Соматические клетки организма имеют строго определённое число хромосом.
2. Парность хромосом. Каждая хромосома в соматической клетке с диплоидным набором имеет такую же гомологичную (одинаковую) хромосому, идентичную по размерам, форме, но разную по происхождению: одну - от отца, другую - от матери.
3. Индивидуальность хромосом. Каждая пара хромосом отличается от другой пары размерами, формой, чередованием светлых и тёмных полос.
4. Непрерывность. Перед делением клетки ДНК удваивается и в результате получается две сестринские хроматиды. После деления в дочерние клетки попадает по одной хроматиде, таким образом, хромосомы непрерывны: от хромосомы образуется хромосома.

#### 5. Группы хромосом в клетке человека

Для того чтобы разобраться в сложном наборе хромосом, их располагают попарно по мере убывания их величины, с учётом положения центромеры и наличия вторичной перетяжки. Такой систематизированный кариотип называется **идиограммой** (см. рис. 2 б.).

Впервые так систематизировали хромосомы на конгрессе генетиков в Денвере (США) в 1969 году. Кариотип человека разделили на 7 групп хромосом (см. табл. №1.)

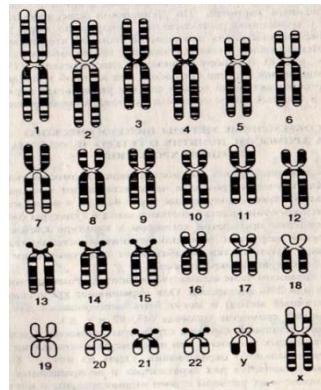
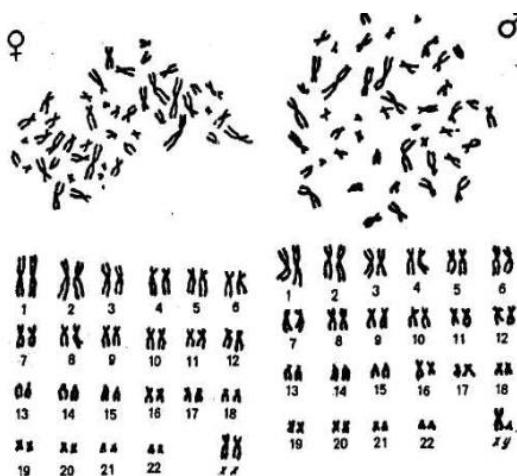
Таблица № 1. Нормальный набор хромосом человека

Группа	Размер и тип	№ п/п	Число хромосом в диплоидном наборе
A	Крупные метацентрические	1-3-я	6
B	Крупные субметацентрические	4-я, 5-я	4
C	Средние субметацентрические	6-12-я, X	15 у мужчин 16 у женщин
D	Крупные акроцентрические	13-15-я	6
E	Мелкие субметацентрические	16-18-я	6
F	Мелкие метацентрические	19-я, 20-я	4
G	Мелкие акроцентрические	21-я, 22-я, Y	5 у мужчин 4 у женщин

В 1971г в Париже классифицировали хромосомы по окраске и чередованию тёмных и светлых полос гетеро – и эухроматина.

Для изучения кариотипа генетики используют метод цитогенетического анализа, при котором можно диагностировать хромосомные заболевания.

**Рис. 2. Кариотип человека (а), идиограмма (б),**



## 6. Жизненный цикл клетки

Жизнь клетки от момента её возникновения в результате деления до её собственного деления – или смерти называется **жизненным циклом клетки**.

В течение всей жизни клетки растут, дифференцируются, выполняют специфические функции.

Жизнь клетки между делениями называется **интерфазой**.



Клетка растёт, увеличивается количество митохондрий и рибосом. В ядре клетки набор генетического материала - 2п2с.

Репликация (удвоение) количества ДНК, Синтез РНК и белков набор генетического материала – 2п4с.

Зapasается энергией, синтезируются белки веретена деления. Идёт подготовка к митозу.



### 6.1 Митоз, его значение, патология

Митоз – непрямое деление клеток, во время которого из хроматина образуются хромосомы. Им делятся соматические клетки эукариотических организмов, в результате чего дочерние клетки получают точно такой же набор хромосом, какой имела материнская клетка.

Фазы митоза: профаза, метафаза, анафаза, телофаза (см. рис.3)

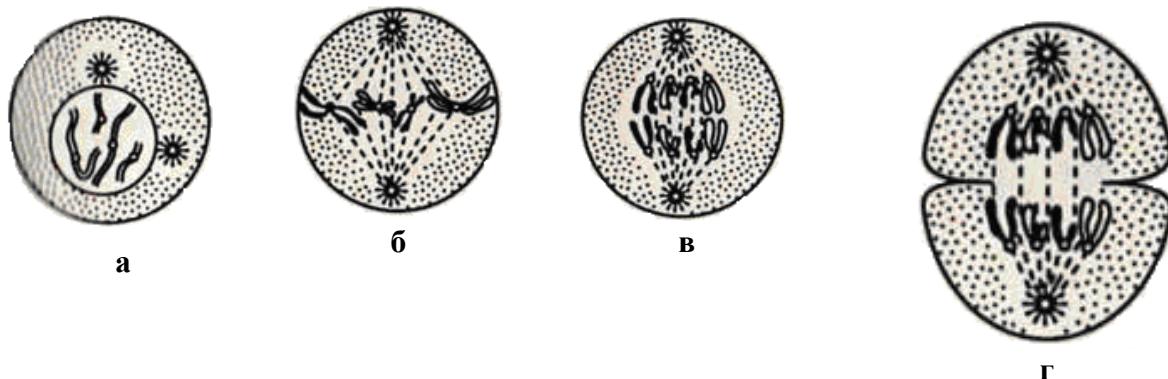


Рис. 3. Схема основных стадий митоза:  
а – профаза; б – метафаза; в – анафаза; г - телофаза

### Биологическое значение митоза

1. В результате митоза дочерние клетки получают точно такой же набор хромосом, который был у материнской клетки, поэтому во всех клетках тела поддерживается постоянное число хромосом. (2п2с)

2. Делятся все клетки кроме половых: происходит рост организма в эмбриональном и постэмбриональном периодах; все функционально устаревшие клетки заменяются новыми; процессы регенерации.

### Патология митоза

При воздействии неблагоприятного фактора на делящуюся клетку веретено деления может неравномерно растянуть хромосомы к полюсам, и тогда образуются новые клетки с разным набором хромосом, возникает гетероплоидия аутосом, что приводит к болезням организма.

### 6.2 Мейоз, его значение, патология

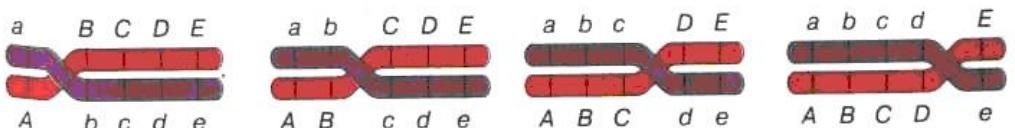
Мейоз – деление, приводящее к уменьшению в ядре клетки числа хромосом, вдвое. Происходит образование и созревание половых клеток из особых соматических клеток яичников и семенников.

Мейоз состоит из двух последовательных делений (см. рис.4)

### Биологическое значение мейоза. Патология мейоза

1. Уменьшение числа хромосом вдвое, что обуславливает постоянство видов на Земле.

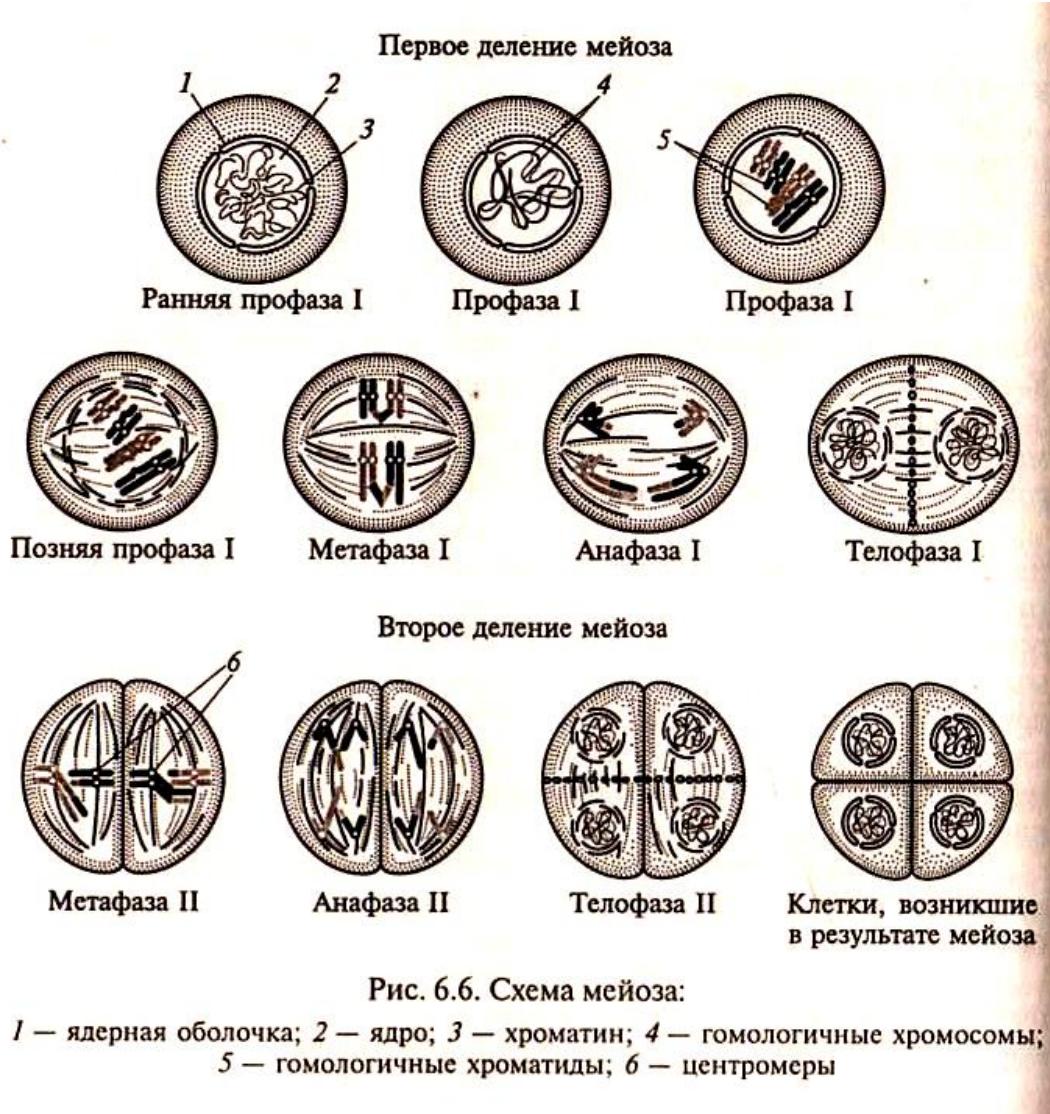
2. Разнородность гамет по генному составу (в профазе – кроссинговер, в метафазе – перекомбинирование хромосом).



Возможные варианты кроссинговера, происходящие между гомологичными хромосомами.

3. Случайная встреча гамет – комбинативная изменчивость. Вследствие чего у детей появляются признаки, которых не было у родителей. Это даёт возможность приспособиться к окружающей среде.

4. В результате образуются половые клетки с гаплоидным набором хромосом.



*Rис. 4. Стадии мейоза*

В результате нарушения деления возникают половые клетки с неправильным набором хромосом, или с видоизменёнными хромосомами, что приводит к врождённой наследственной патологии.

### 6.3 Гаметогенез

Процесс образования гамет называется гаметогенезом, развитие сперматозоидов – сперматогенезом, развитие яйцеклетки – овогенезом (см. рис. 5).

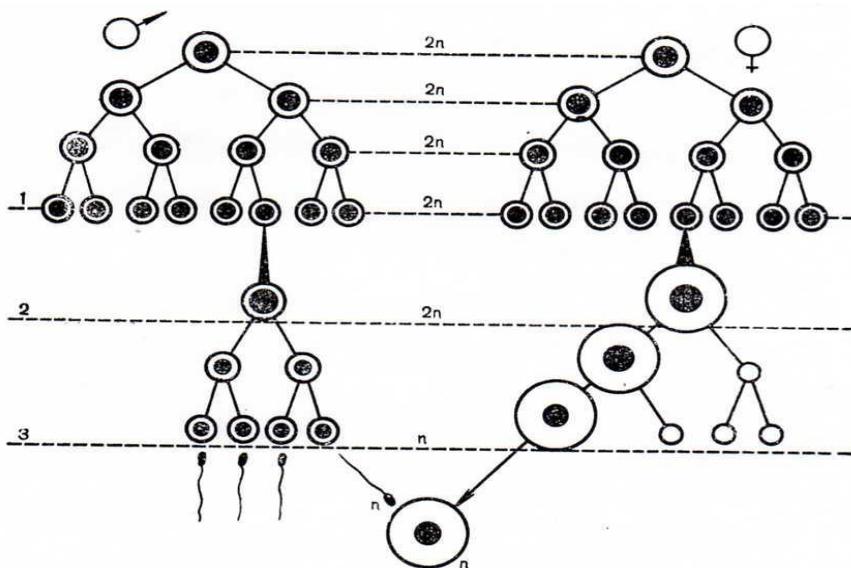


Рис. 29. Стадии развития половых клеток:  
1 — размножения; 2 — роста; 3 — созревания.

Рис. 5. Гаметогенез.

#### Отличие сперматогенеза от овогенеза

1. При сперматогенезе из одной исходной клетки образуется 4 сперматозоида, а при овогенезе – 1 яйцеклетка и 3 направительных тельца.
2. При сперматогенезе зона роста очень короткая, при овогенезе – длинная (накопление питательных веществ для будущего зародыша).
3. При сперматогенезе есть зона формирования, при овогенезе – она не выражена.
4. В результате за всю жизнь в мужском организме производятся не менее 500 млрд. сперматозоидов, подвижны,  $V=7$  мм/сек. К началу полового созревания в яичниках находится примерно 100000 овоцитов, однако за весь репродуктивный период в яичниках женщины образуется примерно 300 – 400 овоцитов.

#### Отличие половых клеток от соматических клеток

1. В половых клетках – гаплоидный набор хромосом, в соматических – диплоидный.

2. Формы и размеры отличаются. Яйцеклетка больше сперматозоида.

При соприкосновении с яйцеклеткой сперматозоид выделяет фермент гиалуронидазу, муцинаzu, которые разрушают оболочку яйцеклетки. Сперматозоид проникает в яйцеклетку, происходит оплодотворение, образуется зигота с диплоидным набором хромосом ( $2n2c$ ): от отца ( $1n1c$ ), от матери ( $1n1c$ )).

Таким образом, во всех клетках тела имеется диплоидный набор хромосом, а в половых гаплоидный. Вся наследственная информация передаётся от родителей детям через половые клетки.

### **Знаете ли вы?**

В июне 1981 года американских врачей насторожил непонятный факт. В Лос-Анжелесе сразу 5 молодых мужчин заболели редкой формой пневмонии, вызываемой простейшими условно-патогенными возбудителями, не опасными для здорового человека. Болезнь они вызывают лишь в том случае, когда у людей ослаблена иммунная система, возникло подозрение, что пневмония лишь побочное следствие болезни, разрушающей иммунную систему человека. Болезнь эта получила название СПИД- синдром приобретенного иммунодефицита, возбудителем оказался вирус из группы ретровирусов он получил название ВИЧ – вирус иммунодефицита человека. Как только он проникает в кровь, он проникает в клетки – Т4-лимфоциты. Генетический материал ВИЧ- РНК, но когда вирус попадает в клетку хозяина, на этой РНК начинается синтез ДНК, т.е. процесс обратный транскрипции. Отсюда и название – «ретро»- назад (ретро вирус). В ДНК-овой форме вирус включается в генетический аппарат клетки-хозяина и в этом его главная опасность. В этой форме вирус может быть «спящим», он размножается вместе с клеткой хозяина ничем себя не проявляя, чтобы через несколько клеточных поколений проявить себя бурным размножением.

Источником инфекции при СПИДе являются больные СПИД, а также вирусоносители, вирус обнаружен в крови, сперме, грудном молоке, вагинальных выделениях. В настоящее время интенсивные поиски ученых и врачей направлены на разработку и поиск новых лечебных и профилактических препаратов, которые помогут в борьбе с этим страшной болезнью. Эффективной вакцины против СПИДа не существует, проводятся испытания генно-инженерных вакцин.

Однако лечение-это уже 2-ой этап борьбы на первом плане должны стоять профилактические мероприятия, которые заключаются в следующем:

1. Широкая пропаганда среди населения вопросов, связанных с заражением ВИЧ.
2. Обеспечение медицинских учреждений одноразовыми инструментами.
3. Строгий контроль за донорской кровью.
4. Борьба с наркоманией, проституцией, беспорядочными половыми связями, гомосексуализмом.
5. Мать носительница этого возбудителя заражает им ребенка при родах и через молоко – об этом нужно помнить.
6. Пропаганда здорового образа жизни.
7. Пропаганда укрепления семейных отношений.
8. Пропаганда защищенного секса.

В последние годы в мире разрабатывается более 400 проектов генной терапии, из них более 60% направлено на лечение опухолей и примерно по 15% на терапию инфекционных заболеваний и патологических состояний, вызванных изменением гена.

На очереди генной терапии и такие болезни-монстры, как артрит, аллергия, рак. В нашей стране проблемой онкологии занимается Институт биологии РАН. В онкологическом центре РАМН проходит испытания отечественная вакцина от рака. В основу метода положено генетическое изменение опухолевых клеток. Если испытания пройдут удачно, вакцина сможет предотвращать онкологические процессы и уничтожать метастазы. Работы по генной терапии ведутся в Институте акушерства и гинекологии имени Д. О. Отта РАМН, в Институте молекулярной биологии имени В. А. Энгельгардта РАН, Институте молекулярной генетики РАН, Институте биологической и медицинской химии РАМН, Научном центре медицинской генетики РАМН, в институтах Новосибирска. Скоро генная вакцинация, внутриклеточная иммунизация, пересадка искусственно выращенных или генетически адаптированных тканей и органов станет реальностью. И вполне вероятно, что следующее поколение будет считать сказкой и мифом лейкемию, СПИД, диабет...

