

«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).

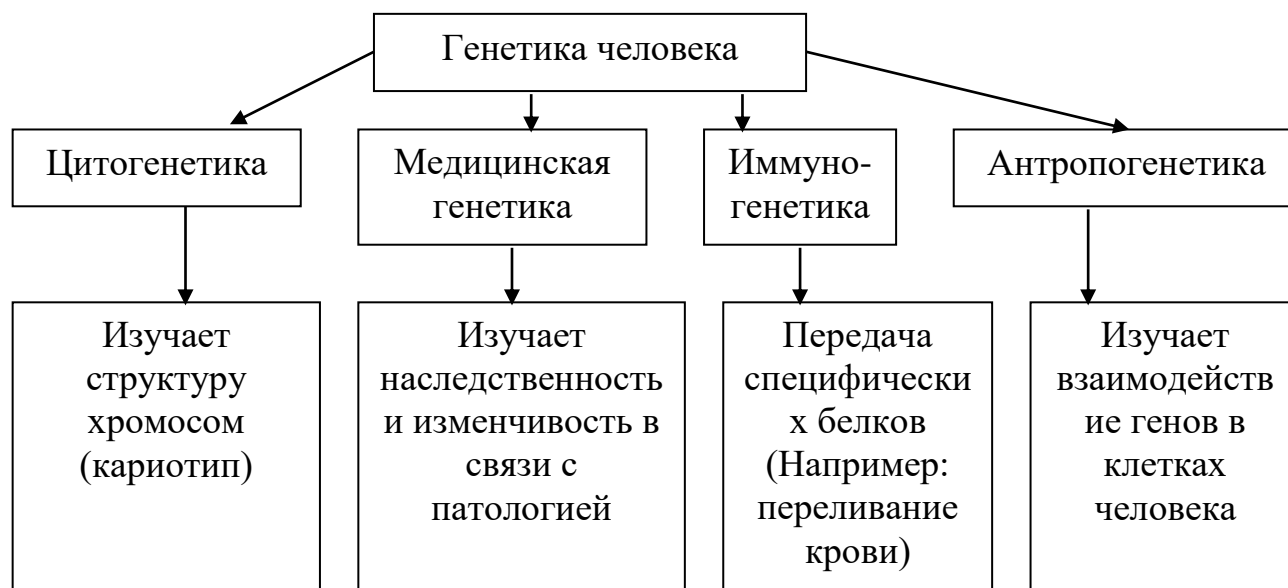
В истории генетики можно выделить несколько этапов:

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. Филипченко 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
III.	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.			
IV.	Начало 60х годов. 20 века - возобновление исследований в генетике.			
	1953г	Д. Уотсон и Ф. Крик	Открыли двуцепочную (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 овечку Долли (из клетки молочной железы). Генеральная ассамблея ВОЗ – считает клонирование людей этически неприемлемым.	
	2001г	«Открытие века» Возглавляли работу Л. Киселёв, Е. Свердлов	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



Медико-генетическое
консультирование
Биотехнология

Биоинженерия
Генная терапия

Терапевтическое клонирование

Основные
направления

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.

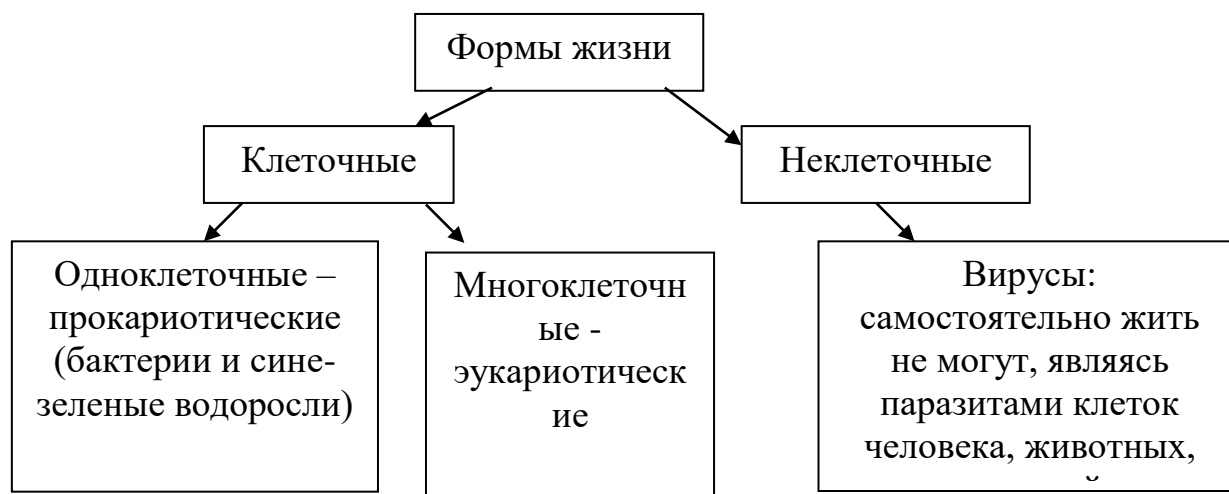
Причины возникновения наследственных болезней, характер их наследования в семьях, распространение в популяциях людей, специфические процессы на клеточном и молекулярном уровнях.

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

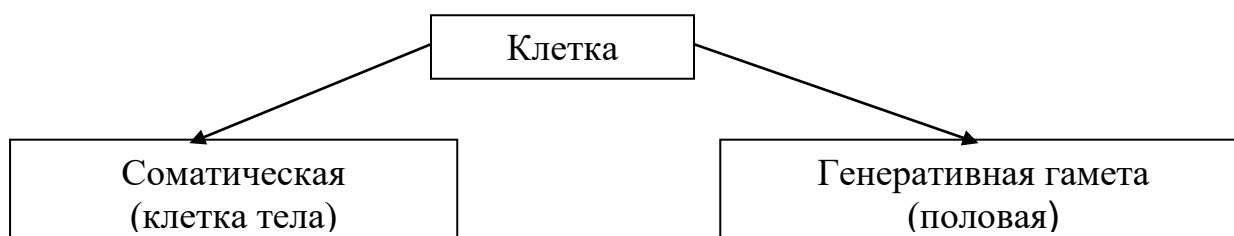
2.1. Клеточные и неклеточные формы жизни



Сравнительная таблица эукариотов и прокариотов

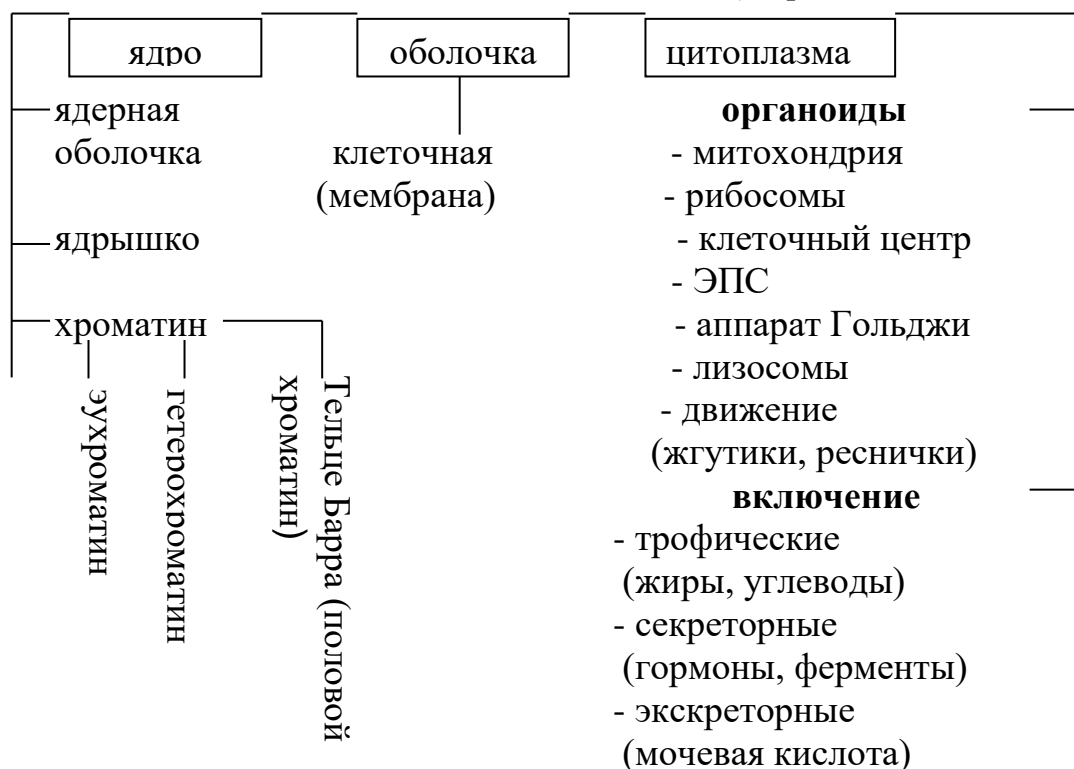
Прокариоты – появились более 3,5 млрд. лет	Эукариоты – появились более 1 млрд. лет назад
1. Нет ядра	1. Есть ядро.
2. 1 молекула ДНК свёрнутая в кольцо, нет гистонов	2. ДНК спирализована, упакована гистонами.
3. Отсутствие органоидов имеющих мембранное строение, клеточный центр.	3. Органоиды и цитоплазма мембранного и немембранного 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
- acroцентрическими – центромера находится на краю хромосомы.

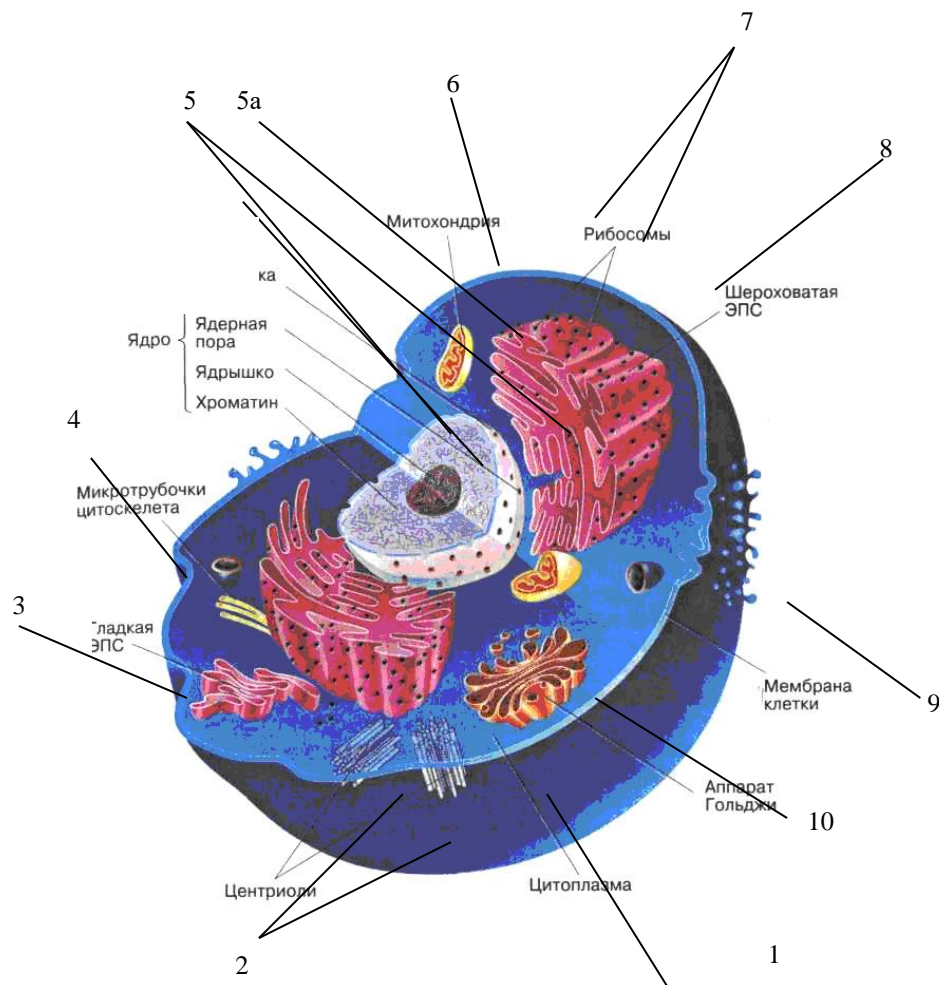


Рис. 1. Схема строения клетки по данной электронной микроскопии

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

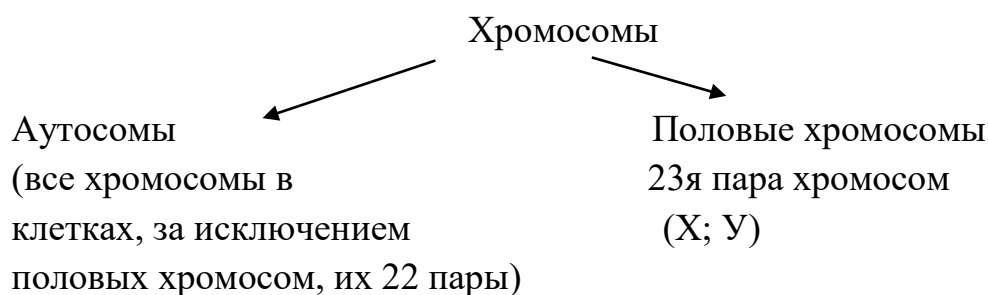
Количество хромосом для каждого вида индивидуально, постоянно (у человека – 46, у кошки – 38, у собаки – 78).

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.)

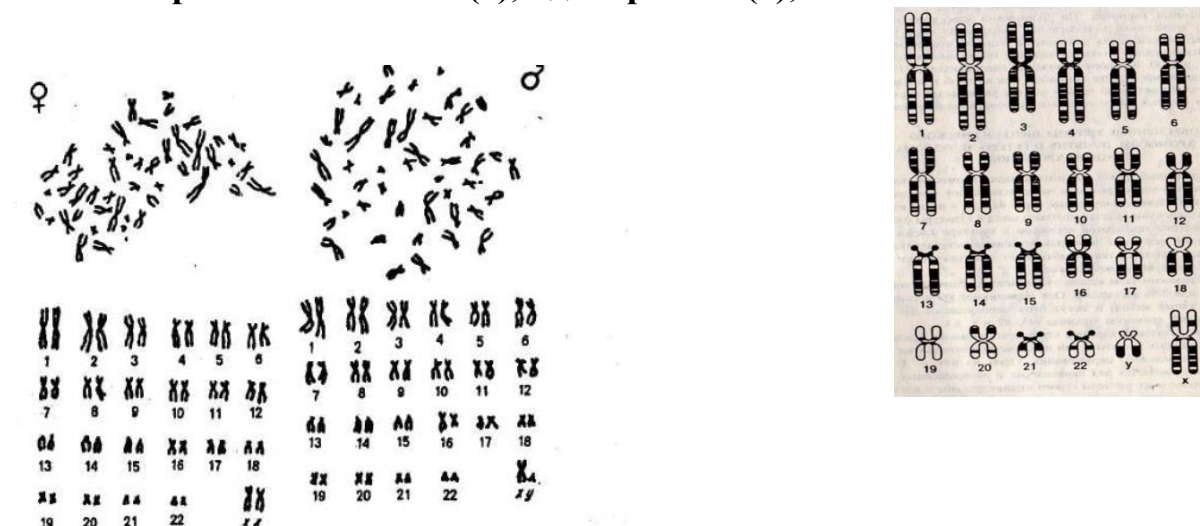
Таблица № 1. Нормальный набор хромосом человека

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 аacroцентрические	13-15-я	6
E	Мелкие субметацентрические	16-18-я	6
F	Мелкие метацентрические	19-я, 20-я	4
G	Мелкие аacroцентрические	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**.



6.1 Митоз, его значение, патология

Митоз – не прямое 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)

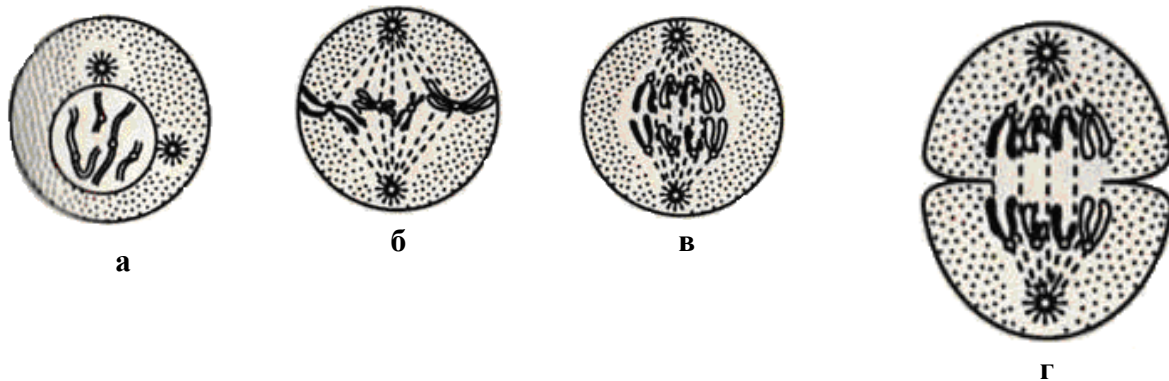


Рис. 3. Схема основных стадий митоза:
а – профаза; б – метафаза; в – анафаза; г – телофаза

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. ($2n2c$)

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

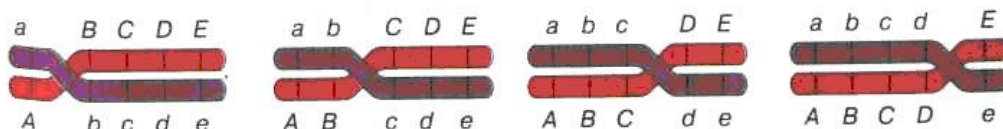
Мейоз – деление, приводящее к уменьшению в ядре клетки числа хромосом, вдвое. Происходит образование и созревание половых клеток из особых соматических клеток яичников и семенников.

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 кроссенговера, 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.

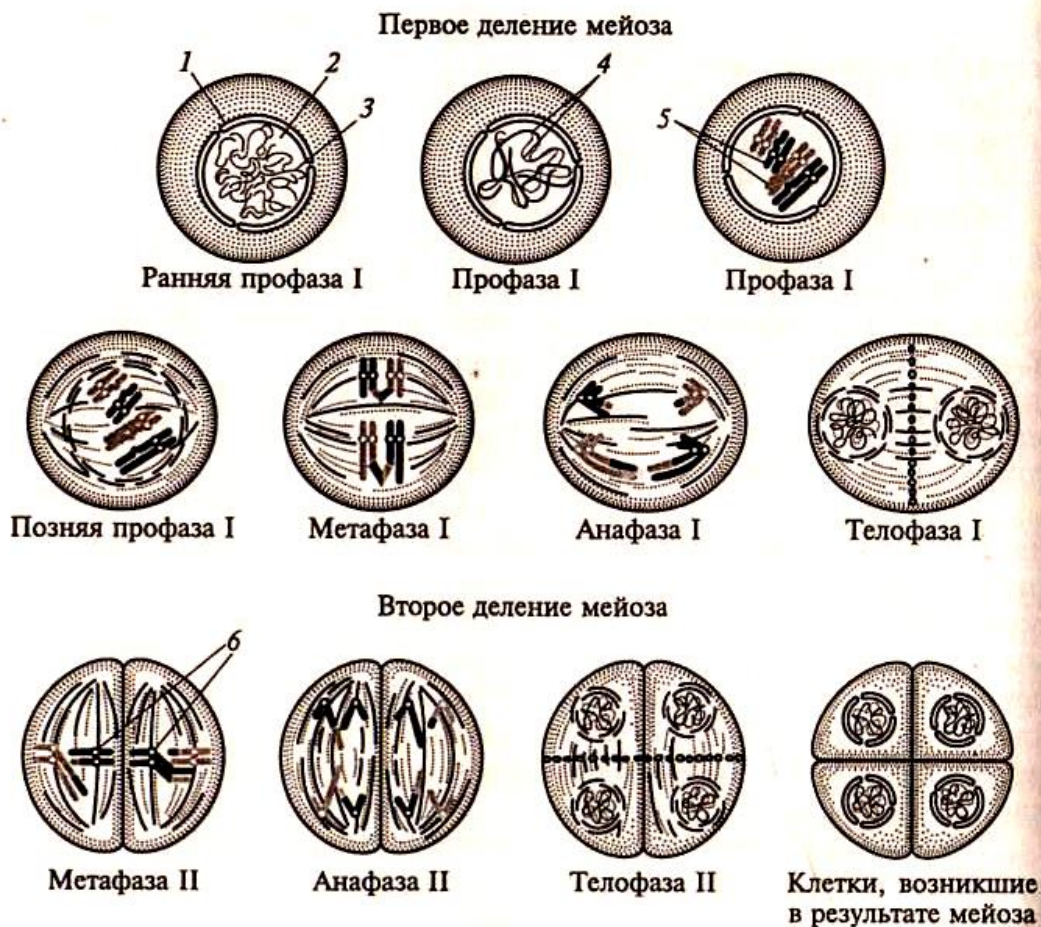


Рис. 6.6. Схема мейоза:

1 — ядерная оболочка; 2 — ядро; 3 — хроматин; 4 — гомологичные хромосомы;
5 — гомологичные хроматиды; 6 — центромеры

Рис. 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).

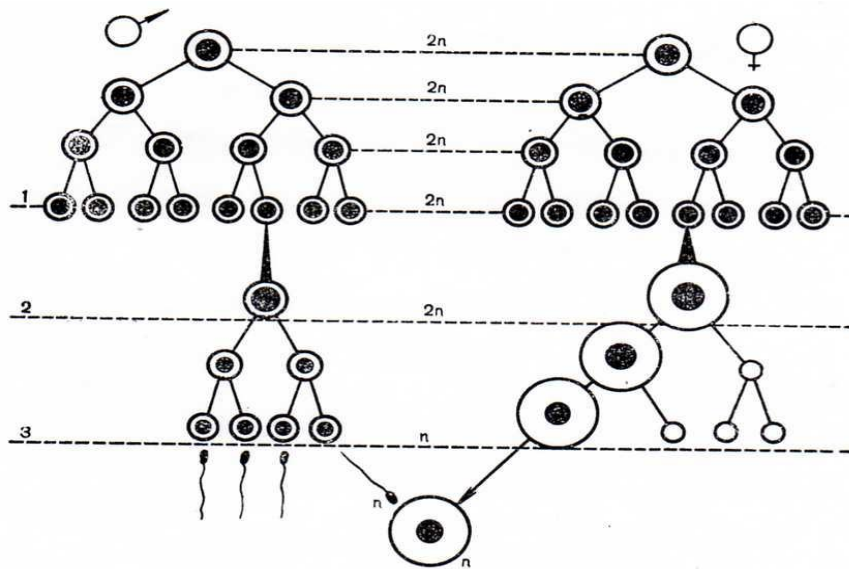


Рис. 29. Стадии развития половых клеток:
1 — размножения; 2 — роста; 3 — созревания.

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 продуцируются 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, муциназу, которые разрушают оболочку яйцеклетки. Сперматозоид проникает в яйцеклетку, происходит оплодотворение, образуется зигота с диплоидным набором хромосом ($2n$): от отца ($1n$), от матери ($1n$).

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 этой 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 биологов 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...

