Лекция 1

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ И СТАНОВЛЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

Генетика – это наука о наследственности и наследственной изменчивости.

История развития генетики как науки официально начинается с 1900 года и делится на 6 периодов:

- Триумфальный ход менделизма.
- Утверждение хромосомных основ наследственности.
- Открытие индуцированного мутагенеза.
- Развитие биохимической генетики.
- Освоение основ молекулярной генетики.
- Становление мобильной (современной) генетики.

- С конца 50-х годов прошлого века начался период устойчивого и даже можно сказать экспоненциального развития генетики на основе разработки и внедрения новых методов исследования, в связи с чем, объектом медико-генетических и общегенетических исследований стал человек.

Говоря о наследственности, мы подразумеваем:

- **во-первых, материальные основы наследственности, а в широком смысле - их биологическую природу;**
- **во-вторых, закономерности передачи материальных носителей наследственности в ряду поколений, что обеспечивает воспроизведение существующего разнообразия жизни на Земле;**
- **в-третьих, их способность направлять и контролировать индивидуальное развитие каждой особи, ее онтогенез.**

- Таким образом, понятие наследственности является множественным. Также многообразно и понятие ***наследственной изменчивости***, так как оно включает закономерности возникновения изменений в наследственном материале, наследование этих изменений и их влияние не только на онтогенез отдельной особи, но и на популяцию или даже вид в целом. Наследственная изменчивость связывает, таким образом, генетику и эволюционное учение.

- **Научный этап развития генетики начинается именно с работы Грегора Менделя «Опыты над растительными гибридами», опубликованной в 1865 году.**

Грегор Мендель (1822-1884)

Суть этой работы заключается не только в установлении правил расщепления признаков в потомстве от скрещивания гибридов у гороха, часть которых была выявлена предшественниками Менделя, но и в том, что в результате количественного анализа расщепления по отдельным четким количественным признакам у потомства

ученый предположил существование элементарных единиц наследственности, не смешивающихся с другими такими же единицами и свободно комбинирующихся при образовании половых клеток.

Открытие законов наследования Менделя оставалось забытым 35 лет, но после его «переоткрытия» в 1900 году тремя учеными *Хьюго де Фризом* (Голландия), *Эрихом Чермаком* (Австрия) и *Карлом Эрихом Коренсом* (Германия), независимо друг от друга, развитие генетики пошло более быстрыми темпами.

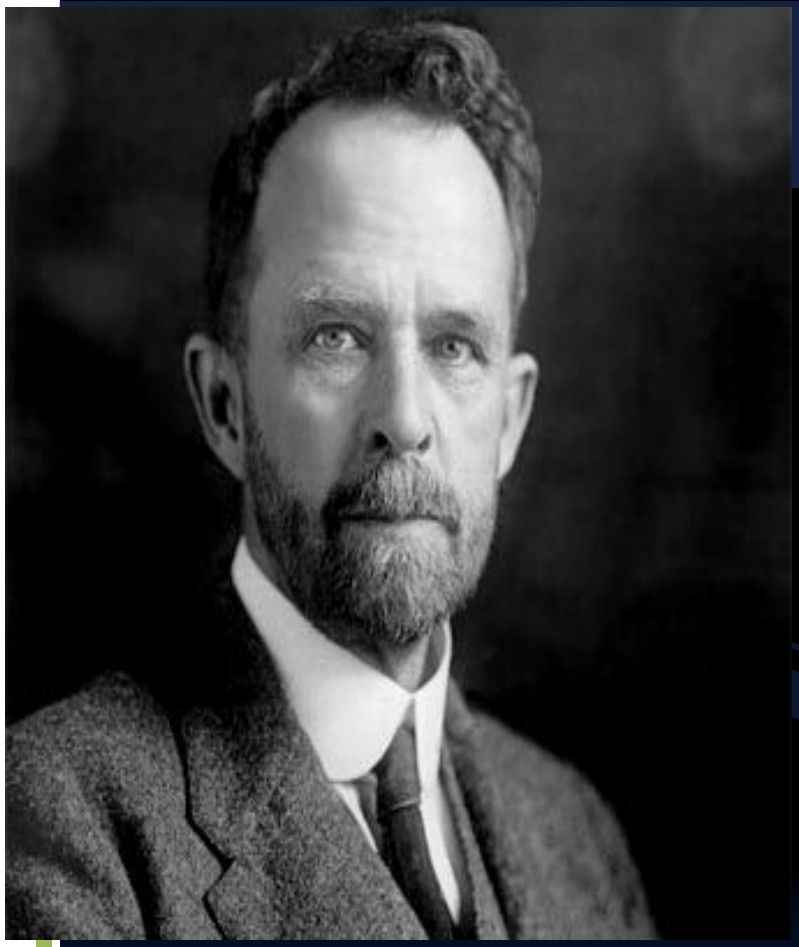
Генетика стала превращаться в науку, и законы наследования навсегда сохранили название законов Менделя, обозначив отдельное направление в биологии - *менделизм*.

Эрих Чермак-Зейзенегг (1871-1962)

Карл Эрих Корренс (1864-1933)

Хьюго Де Фриз (1848-1935)

После исследований, проведенных Менделем, самой важной вехой в развитии генетики стали работы *Томаса Ханта Моргана* и его учеников: *Альфреда Генри Стертеванта, Калвина Блэкмена Бриджеса* и *Германа Джозефа Меллера*, объектом исследований которых была дрозофила. Они обосновали основные положения хромосомной теории наследственности в 1920 –1925 гг.



Томас Хант Морган

(1866 – 1945)

Они установили локализацию нескольких сотен генов в хромосомах дрозофилы и создали генетические карты хромосом. Именно эти данные явились основой хромосомной теории наследственности согласно которой наследование признаков клеток и организма в ряду поколений обеспечивается наследованием их хромосом.

В 1933 г. Т. Х. Морган получил Нобелевскую премию «За открытия, связанные с ролью хромосом в наследовании».

Ученики Томаса Ханта Моргана

Герман Джозеф Меллер

(1890—1967)

Калвин Блекмен Бриджес

(1889–1938)

Альфред Генри Стертевант

(1891-1970)

Арчибальд Гэррод
(1857 – 1936)

После переоткрытия законов Менделя английский врач *А. Гэррод*, изучая *алкаптонурию*, заболевание одним из клинических признаков которого является темная окраска мочи из-за присутствия в ней гомогентензиновой кислоты, предположил, что оно наследуется как рецессивный признак по Менделю.

А. Гэррод высказал предположение, что гены контролируют течение химических процессов в организме и, кроме алкаптонурии, может быть много других наследственных болезней обмена веществ.

На сегодняшний день известно до 600 и более наследственных болезней обмена веществ, по данным разных исследователей.

Следует подчеркнуть, что это была первая гипотеза о механизмах действия или проявления генов. Как и работа, проведенная Менделем, исследования А. Гэррода, фундаментальность которых трудно переоценить, долгое время оставались незамеченными.

Развитием идеи А. Гэррода о механизме действия генов через контроль отдельных этапов метаболизма различных соединений в клетке, несомненно, следует считать классические работы *Дж. Бидла* и *Э. Татума*, выполненные на хлебной плесени *Neurospora crassa*.

George Wells
Beadle
(1903 - 1989)

Edward Lawrie
Tatum
(1909 - 1975)

Дж.Бидл и Э.Татум получили мутации у этого гриба, в результате которых культура гриба переставала расти на минимальной питательной среде и для восстановления роста требовалось добавление различных метаболитов. Было показано, что мутации вызывают блокирование определенного этапа метаболизма, который в норме обеспечивает синтез недостающего у мутантов метаболита.

- Поскольку метаболизм у *Neurospora crassa* был изучен достаточно хорошо, то стало ясно, что мутации приводят к дефекту соответствующих ферментов, необходимых для прохождения этих этапов метаболизма.
- В результате данных работ была высказана гипотеза «один ген - один фермент», получившая широкую известность и позднее модифицированная в формулу «один ген – одна полипептидная цепь» (гены кодируют не только ферменты, но и все другие белки любого происхождения).

- Эта гипотеза полностью подтвердилась в работах многих исследователей, в том числе при изучении наследственных болезней обмена веществ у человека.

- Дж. Бидл и Э. Татум показали также, что метаболизм любого субстрата может быть представлен в виде цепочки контролируемых генами реакций, в которой каждое звено представляет собой отдельный этап этого превращения, обеспечиваемого действием особого фермента.

- С помощью мутаций в различных генах можно расшифровать последовательность метаболизма отдельных субстратов и установить, с помощью каких генов происходит кодирование каких именно ферментов.

- Именно 1944 год можно считать годом доказательства того, что химическим субстратом наследственности является ДНК.
- В этом же году *О. Эвери, К. МакЛауд* и *М. МакКарти* опубликовали статьи, в которых доказывалось, что трансформация непатогенных пневмококков в патогенные происходит только при воздействии на эпатогенных пневмококков ДНК патогенных.
- При действии на ДНК ДНКаз трансформирующий эффект исчезал.

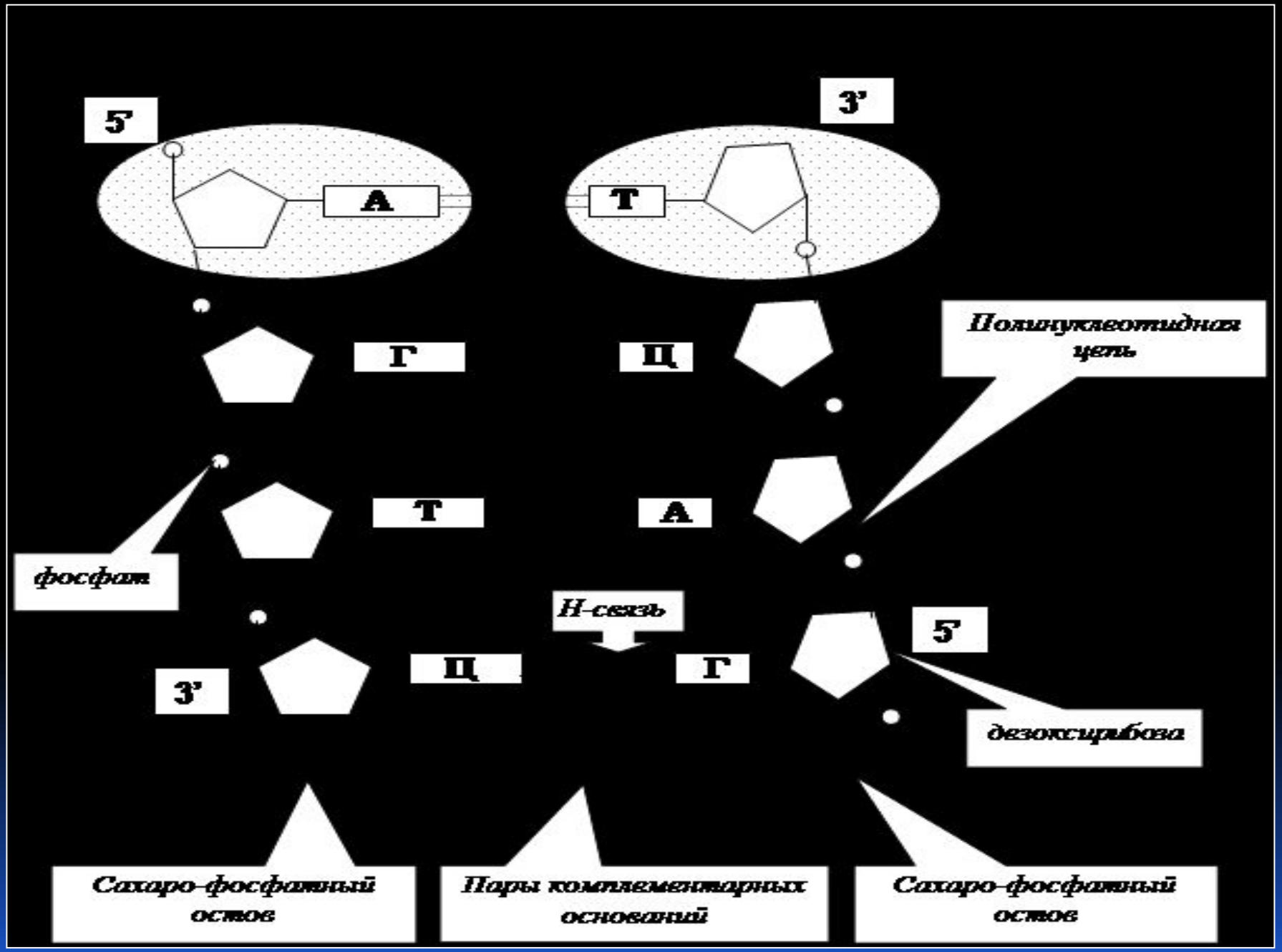
Освальд Овери

Колин МакКлауд

Маклин МакКарти

Уже в 1953 году ***Джеймс Уотсон*** и ***Френсис Крик*** предложили знаменитую модель структуры ДНК в виде двойной спирали, и, как полагают многие исследователи, в 1953 году произошло рождение ***молекулярной биологии***.

Френсис Крик и Джеймс Уотсон


5'
3'
A
T
Г
Ц
Полинуклеотидная цепь
Т
А
фосфат
Н-связь
5'
Ц
Г
3'
дезоксирибоза
Сахаро-фосфатный остов
Пары комплементарных оснований
Сахаро-фосфатный остов

Френсис Крик и Сидней Бреннер

Где-то до середины 60-х годов XX века человек как объект исследования не очень привлекал генетиков.

Основные усилия, связанные с попытками изучить механизм действия генов, реализуются на других объектах, прежде всего бактериофагах и E. coli.

Даже дрозофила отходит на второй план.

В 1962 году в результате изящных экспериментов с индуцированными профлавином мутациями в фаге T4 *Френсис Крик и Сидней Бреннер* расшифровывают генетический код.

Именно расшифровка генетического кода стала блестящим завоеванием генетики, так как объясняла, каким образом язык ДНК переводился на язык молекул белка.

Подтверждение правильности этой расшифровки примерно в то же время получают на бесклеточной системе биохимики – *Маршалл Ниренберг и Генрих Маттеи*

Маршалл Ниренберг и Генрих Маттеи

- Окончательную расшифровку генетического кода (соответствие между кодоном и аминокислотой) осуществили американские биохимики М. Ниренберг и Г. Маттеи. В 1961 г. они становили, что 20 аминокислот кодируют 61 триплет, а 3 т.н. «стоп-кодоны» определяют окончание синтеза полипептидной цепи. Кодон АУГ определяет начало синтеза полипептидной цепи.

Таким образом, были получены данные:

- о химической природе гена,
- о механизме передачи наследственной информации, которая содержится в гене в виде последовательности нуклеотидов;
- о механизме реализации генетической информации, в которой закодирована структура всех белков любого организма, и которая расшифровывается с помощью генетического кода.

- **После всех этих открытий вплоть до настоящего времени идет детализация этой картины. Этому способствовала разработка методов работы с ДНК, которые получили название *генетической инженерии*.**

- В 1970 году обнаружен первый бактериальный фермент рестрикции двухцепочечной ДНК (*рестриктазы* или *эндонуклеазы*), который
- разрывал фосфатные связи
- только в определенных последовательностях нуклеотидов.
- Вскоре было найдено значительное число таких ферментов со способностью к узнаванию и последующему разрезанию различных по длине последовательностей нуклеотидов.

В это же время разрабатываются методы определения последовательности нуклеотидов ДНК, так называемое ***секвенирование.***

Появляется возможность изолировать отдельные гены и размножать их в различные их в различных хозяевах, например в *E. coli.*

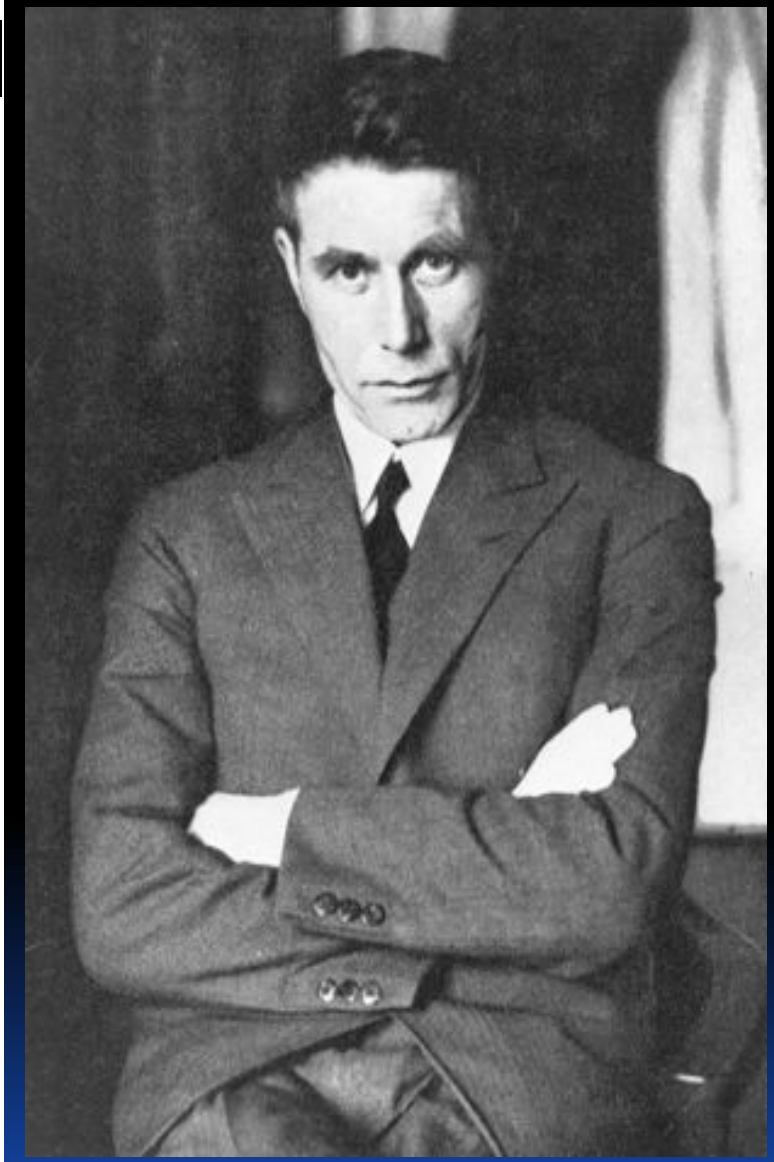
Начинается ***секвенирование*** геномов сначала относительно простых, а затем и более сложных организмов.

В **1990 году** Национальный институт здоровья (США) объявил о начале Проекта «Геном человека», рассчитанного на 15 лет, целью которого являлось создание точной генетической карты генома человека и секвенирование всего генома, содержащего более 3 млрд. нуклеотидов.

- Медицинская генетика осваивает преимущественно завоевания, полученные на других организмах.
- Идет интенсивная инвентаризация менделирующих наследственных болезней, и в 1966 году появляется первое издание книги *В. Мак Кьюсика* «*Менделевское наследование у человека. Каталог аутосомно-доминантных, аутосомно-рецессивных и Х-*

- В этой книге собраны все известные случаи менделевского или предположительно менделевского наследования не только различных заболеваний, но и нормальных признаков человека.
- Всего было описано 574 фенотипа, для которых было установлено менделевское наследование, и 913 фенотипов, для которых менделевское наследование можно было предположить.

Медицинская генетика как наука прикладная, пыталась реализовать новые научные знания о природе наследственных заболеваний таким образом, чтобы извлечь из них практическую пользу в плане диагностики или лечения наследственных заболеваний.



Наиболее показательным является пример такого заболевания как ***фенилкетонурия (ФКУ)***.

Впервые ФКУ была описана как самостоятельное заболевание ***А. Феллингом*** в 1934 года у больных с тяжелой умственной отсталостью.

Уже в 1952 году было установлено, что метаболическая ФКУ обусловлена дефектом печеночного *фермента фенилаланингидроксилазы*, который участвует в превращении *фенилаланина* в *тирозин*.

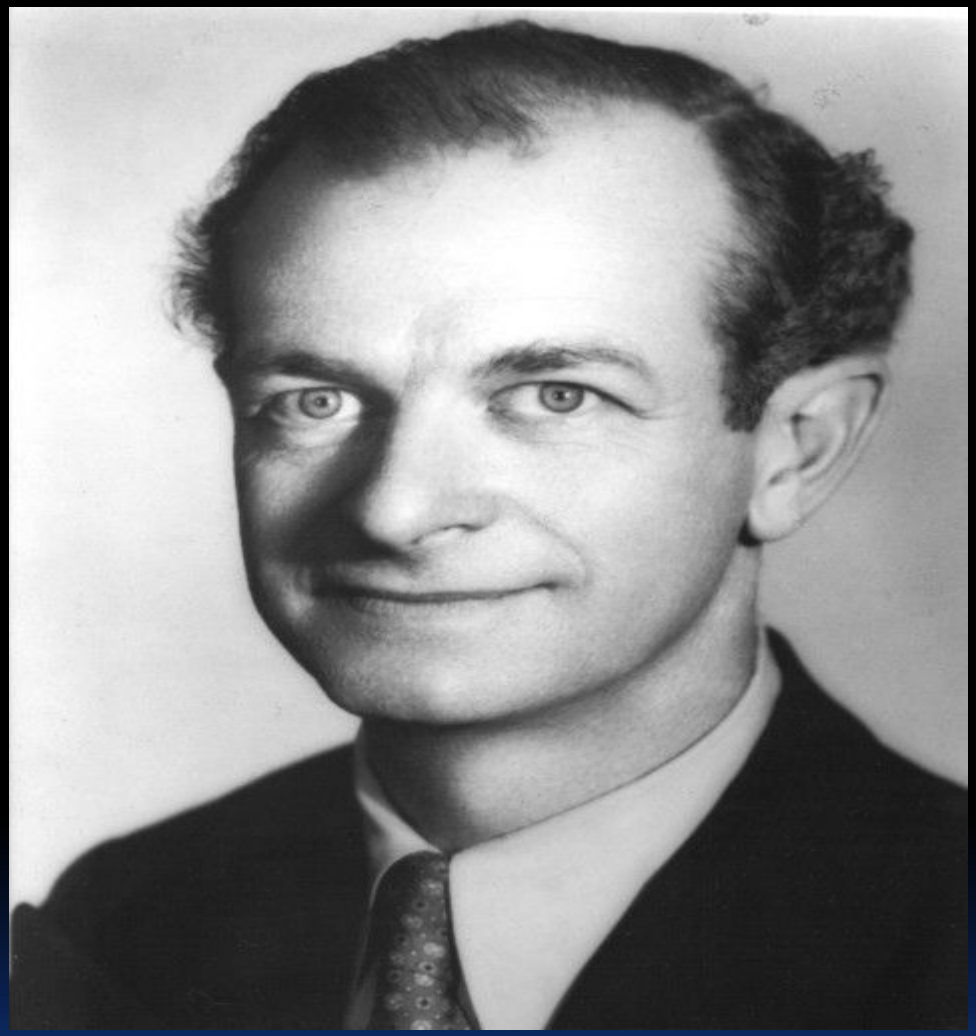
- В результате блока ферментативной реакции в организме происходит накопление продуктов превращения фенилаланина, предшествующих блоку (в частности, фенилпировиноградной кислоты), которые, скорее всего, оказывают токсическое действие на развивающийся мозг.
- В 1953 году *Г. Биккель* и соавт. предположили, что исключение из пищи больного ребенка фенилаланина позволит скорректировать биохимический дефект. Он проверил это предположение на практике, исключив фенилаланин пищевых продуктов и заменив их гидролизатом казеина.
- В результате был получен положительный клинический результат, и состояние больного ребенка улучшилось.

- Можно считать, что *с 1953 года* началась новая эра успешного патогенетического лечения наследственных метаболических болезней, основанного на знании биохимической природы.
- Знание биохимического дефекта формирования ФКУ позволило разработать относительно простые методы диагностики этого заболевания, ввести их в практику для скрининга новорожденных на наличие у них ФКУ во многих странах.
- В сочетании с разработанной диетой для лечения этих больных это позволило вылечить и возвратить к нормальной жизни тысячи и тысячи больных с ФКУ во всем мире.

Следует отметить, что лишь в отдельных случаях исследования наследственной патологии у человека вносят революционизирующий вклад в изучение структуры и функции гена.

К таким исследованиям следует отнести прежде всего работу *Лайнуса Полинга*, которая увидела свет в 1949 году.

Л. Полинг, применив один из видов электрофореза, показал, что у больных *серповидно-клеточной анемией* гемоглобины имеют отличающуюся от нормы подвижность в электрическом поле.



Лайнус Полинг

У некоторых здоровых родственников больных при электрофорезе выявлялись две фракции гемоглобина с нормальной и аномальной подвижностью. Эти результаты позволили предположить, что здоровые родственники больных, носители признака *серповидно-клеточности*, имеют как нормальный, так и мутантный гемоглобин, а больные только мутантный гемоглобин.

Окончательное заключение в этой работе установило, что изменение одного гена изменяет структуру контролируемого этим геном белка. Благодаря этим исследованиям постулат Бидла и Татума «*один ген – один фермент*» преобразовался в формулу «*один ген – один белок*» и таким образом более точно определил функцию гена.

Следующий шаг, который существенно приблизил нас к разгадке генетического кода, был сделан *В. Ингремом* в 1956 году в эксперименте на том же серповидно-клеточном гемоглобине.

Сначала В.Ингрем показал, что аномальный гемоглобин отличается от нормального только по одному пептиду, а затем, что этот пептид отличается от нормального только по одной аминокислоте.

Из этого результата следовало, что гены определяют последовательность аминокислот в белках.

В генетике человека и медицинской генетике наряду с основным направлением исследований, которое можно определить как *изучение структуры гена и его функции*, параллельно ему развивалось направление, основы которого заложил *Френсис Гальтон*, двоюродный брат Чарльза Дарвина.

В 1856 году Ф. Гальтон публикует работу «*Наследование таланта и характера*», в которой он делает вывод о том, что способности человека зависят от наследственности и предложил утопическую идею улучшения породы человека путем заключения браков между одаренными людьми.

Позже Ф.Гальтон вместе со своим учеником
К.Пирсоном публикует ряд работ, в которых различные свойства личности, в том числе интеллект, характер, внешние характеристики, такие как рост, масса тела и др., наследуются.
В отличие от Менделя, который сознательно выбирает для изучения наследования максимально простые признаки, Ф. Гальтон изучает, как наследуются количественные признаки у человека. Он измеряет различные признаки у родственников различной степени родства, и затем сравнивает,

Оказалось, что большинство исследованных количественных признаков обнаруживают большее сходство у родственников, чем у случайно отобранных индивидов.

Более выраженное сходство отмечалось у родственников 1 степени родства, наибольшее - у близнецов.

Ф. Гальтон объяснял сходство по различным количественным фенотипическим признакам у родственников *сходством их наследственных задатков*, хотя и не отрицал взаимодействие этих задатков с факторами внешней среды.

Биометрический метод, использованный Ф. Гальтоном, не позволял ответить на вопрос о механизмах наследования изучавшихся им количественных признаков, но давал представление о том, имеет или не имеет какую-либо роль наследственность в количественной изменчивости различных сложных фенотипических признаках.

В 1918 году *Рональд Фишер* предпринял достаточно удачную попытку объяснить наблюдавшиеся Ф. Гальтоном и его последователями корреляции между родственниками по различным количественным признакам человека участием в наследовании таких признаков большого числа элементарных менделевских факторов.

- **Уже в 20-е годы прошлого века, прежде всего благодаря исследованиям, проводившимся на близнецах, была введена количественная мера, так называемая *наследуемость*, которая позволяла оценить влияние наследственных и внешнесредовых факторов на изменчивость сложных количественных признаков.**

Биометрический подход в генетике человека и медицинской генетике оказался полезным, поскольку он позволил хотя бы в общем виде представить значимость наследственных признаков в возникновении частой хронической патологии, а также в изменчивости сложных физиологических и иных признаков человека, которые не соответствовали простым правилам менделевского наследования.

Другим последствием работы Ф. Гальтона «*Наследование таланта и характера*» явилось формирование целого направления, получившего название ***евгеника*** (улучшение человеческого рода). Последователи *позитивной евгеники* вслед за Гальтоном предлагали улучшить человеческий род с помощью подбора супружеских пар, в которых партнеры были бы наделены определенными талантами, созданием для таких пар благоприятных условий для размножения.

Последователи *негативной евгеники* считали, что человечество уже перегружено лицами с плохими наследственными задатками и вырождается.

К заболеваниям, обусловленным плохими наследственными задатками, причисляли умственную отсталость, психические болезни, сифилис, алкоголизм и даже туберкулез. Сегодня уже известно, что умственная отсталость в преимущественном числе случаев является следствием рецессивной патологии, которая может проявляться только в гомозиготном состоянии.

Такие больные передадут не заболевание своим потомкам, а только один из двух мутантных генов. Потомки будут здоровыми, как и их бабушки и дедушки. Евгенисты же, чтобы избавить человечество от груза «плохой наследственности», предлагали стерилизовать добровольно или принудительно лиц с перечисленными заболеваниями.

Негативная евгеника **в 20-30-е годы прошлого века получила распространение в США, некоторых странах Западной Европы, особенно в Германии и Скандинавских странах (Норвегии и Швеции).**
В ряде штатов США и перечисленных европейских даже были приняты законы о стерилизации, которые применили к десяткам тысяч людей.

В Германии с приходом Гитлера к власти евгеника стала государственной политикой, имевшей, кроме того и расовую направленность. Нежелательными с евгенической точки зрения в Германии были объявлены целые народы, в первую очередь евреи и цыгане, которые уничтожались в лагерях. Неудивительно, что после этого евгеника стала символом мракобесия для многих людей во всем мире.

В строгом смысле евгеника не имеет никакого отношения ни к генетике человека, ни к медицинской генетике.

РАЗВИТИЕ ГЕНЕТИКИ В СССР

- Евгеника, как официальное научное направление, возникла в СССР в 1920 году.
- Членами этого евгенического общества стали такие видные отечественные ученые, как *Н.К. Кольцов, Т. И. Юдин, В.В. Бунак, Н.В. Богоявленский,*
- *А.С. Серебровский* и многие другие.
- Отличительной особенностью *евгеники* советских исследователей явилось то, что практически никогда не ставилось в виде окончательной цели проведение в жизнь тех или иных принудительных евгенических мероприятий, что было присуще евгенике США, ряда Западных стран, Германии.

Одновременно с обсуждением евгенических идей *Н.К. Кольцов*, *А.С. Серебровский*, *В.В. Бунак* создают практические начала медицинской генетики. В институте экспериментальной биологии, который возглавлял Н.К. Кольцов, развернулись обширные исследования по изучению генетики отдельных кровяных показателей человека, в частности, изосерологических, уровня каталазы и др., проводились также широкие исследования по генетике групповой агглютинации.

- Особого внимания заслуживают исследования по определению частот групп крови у больных туберкулезом и раком.
- Удалось обнаружить ассоциации генетических маркеров с рядом распространенных заболеваний, которые в дальнейшем получили широкое распространение во всем мире, поиски различных маркеров, ассоциированных с заболеваниями, проводятся и в настоящее время.

- *В.В. Бунак* обосновывает необходимость проведения широких популяционно-генетических исследований для анализа популяционной структуры, ее связи с патологией, изучения генетики отдельных морфологических признаков. Стали использоваться методы сегрегационного анализа, позволяющие доказать значение менделевского наследования в сегрегации различных признаков у человека.

- В 1924 году *Т.И. Юдин*, основоположник применения генетики в психиатрии, обосновывает наблюдения за близнецами для изучения влияния наследственных факторов, а *Н.К. Кольцов* в 1929 году выдвигает предложения по изучению расовой патологии, рассматривая такую работу как чрезвычайно важную для эволюции человека.

- Конец евгеническому движению в СССР пришел в 1930 году, когда были закрыты два журнала, которые издавались обществом, были запрещены публикации не только по евгенике, но и по антропо- и медицинской генетике.

- **Одним из значительных событий, произошедших в жизни советских генетиков, явилось создание в 1935 году Медико-генетического института им. М. Горького, тесно связанного с деятельностью *С.Г. Левита*.**
- **Стали применяться и совершенствоваться *три основных метода*: клинико-генеалогический, близнецовый и цитологический методы.**
- **Широкое распространение в Медико-генетическом институте получили исследования роли наследственных факторов в развитии различной патологии.**

- Среди болезней, изучение которых было начато в Медико-генетическом институте, заслуживают упоминания сахарный диабет, пароксизмальная тахикардия, бронхиальная астма, рак молочной железы.
- Вместе с тем, несмотря на очевидные достижения и международное признание Медико-генетического института, в 1937 году он прекратил свою деятельность.

- В начальный период истории развития советской медицинской генетики значительную роль сыграла научная деятельность *Сергея Николаевича Давиденкова* (1880-1961).
- Уже в первых работах, посвященных проблемам наследственной нервной патологии, С.Н. Давиденков проявил глубокое понимание основных генетических закономерностей.
-

- **С.Н. Давиденков впервые применил принципы клинико-генеалогического анализа в исследовании *нейродистрофий*, когда единицей наблюдения становится *родословная больного*, что привело Сергея Николаевича к выводу о необходимости «правильно отделять индивидуальные вариации в действии одного и того же наследственного фактора от вариации наследственных факторов».**

- Таким образом, формулируется *гипотеза о генетической гетерогенности наследственных болезней*, выраженная в наиболее отчетливой форме в монографии С.Н. Давиденкова «*Наследственные болезни нервной системы*» (1932).
- С.Н. Давиденкова можно считать основоположником медико-генетического консультирования – практического использования медико-генетических знаний в медицине, еще в 1932 году он определил основные направления *профилактики* наследственных болезней:
- 1) борьба с возникновением новых мутаций;
- 2) медико-генетический совет в семьях;
- 3) специальная охрана наследственно предрасположенных.

- С конца 30-х годов XX века генетические исследования, в том числе в области медицины, стали вызывать ожесточенную критику. Развернулась борьба с так называемым *менделизмом-морганизмом*. В *1948 году* состоялась печально известная сессия ВАСХНИЛ, а затем сессия АМН СССР, после которой исследования в области генетики, в том числе и медицинской генетики, фактически оказались под запретом. Только в начале 60-х годов XX века начались создаваться лаборатории, в которых разрабатывалась медико-генетическая тематика.

- Они стали возглавляться известными советскими генетиками *В.П. Эфроимсоном, А.А. Прокофьевой-Бельговской, Е.Е. Погосянц, М.А. Арсеньевой*. Возобновляется медико-генетическая тематика в генетике нервных болезней ленинградского ГИДУВа, которой руководил *С.Н. Давиденков*.
- В 1969 году по решению Правительства создается Институт медицинской генетики АМН СССР, руководил которым *Николай Павлович Бочков (скончался в сентябре 2011 года)*.

- В 70-е годы XX века в СССР возникают первые медико-генетические консультации, как учреждения практического здравоохранения, в Институте медицинской генетики АМН СССР разрабатываются научные основы нового для практического здравоохранения вида медицинской помощи населению. Сложилась система подготовки кадров по медицинской генетике практически во всей стране.

- В настоящее время в Украине медико-генетическая служба имеет хорошую материальную базу. Межобластные МГЦ есть в г. Киев, Киевской обл., г. Харьков,
- г. Львов, г. Кривой Рог, г. Одесса, г. Донецк, г. Луганск, открыт филиал в Полтаве.