

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ, ОСНОВНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ*

1. История развития генетической науки

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

В XVIII в. описано наследование доминантного (полидактилия, или многопалость) и рецессивного (альбинизм у негров) признаков. В начале XIX в. несколько авторов одновременно описали наследование гемофилии.

Особого внимания заслуживает книга лондонского врача Адамса, вышедшая в 1814 г. под названием «Трактат. О предполагаемых наследственных свойствах болезней, основанных на клиническом наблюдении». Через год она была переиздана под названием «Философский трактат о наследственных свойствах человеческой расы». Это был первый справочник для генетического консультирования. В ней сформулировано несколько принципов медицинской генетики:

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

А.Г. Мотульский в 1959 г. справедливо назвал Адамса «забытым основателем медицинской генетики».

В середине XIX в. в России над проблемами наследственных болезней работал В.М. Флоринский. Он изложил свои взгляды по усовершенствованию человеческого рода. Однако ряд предположений был противоречив и неверен. В то же время В.М. Флоринский поднял и осветил некоторые вопросы медицинской генетики. В своих трудах он правильно оценил значение среды для формирования наследственных признаков, подчеркнул вред родственных браков. Показал наследственный характер многих патологических признаков (глухонмота, альбинизм). Однако книга не нашла отклика среди медиков и биологов того времени, так как ученые еще не были подготовлены к восприятию этих идей.

В последней четверти XIX в. наибольший вклад в становление генетики человека внес английский биолог Ф. Гальтон (двоюродный брат Ч. Дарвина). Он первым поставил вопрос о наследственности человека как предмете для изучения, обосновал применение генеалогического, близнецового и статистического методов для ее изучения и заложил основы для будущего развития генетики человека. Принципиальная ошибка Ф. Гальтона заключается в том, что во всех евгенических мероприятиях он рекомендовал не столько избавиться от патологических генов человека, сколько повысить количество «хороших» генов в человеческих популяциях путем предоставления преимущественных условий для размножения более одаренных, гениальных людей.

Существенный вклад в изучение генетики человека внес выдающийся английский клиницист. А Гаррольд, хорошо знавший биологию и химию. Он первым обнаружил взаимосвязь между генами и ферментами и, применив эти знания к изучению патологических признаков, открыл врожденные нарушения обмена веществ.

Работы Адамса и других исследователей того времени не привлекли внимания широкого круга специалистов потому, что наследственность тогда в основном изучалась на растениях. Наблюдения над человеком не учитывались. Между тем, если бы результаты исследований по генетике человека были известны Г. Менделю и другим ученым, изучавшим наследование на ботаническом материале, то открытие законов генетики и их признание могло бы произойти гораздо раньше.

В 1865 г. чешский ученый Г. Мендель глубоко и последовательно, с математическим описанием, в опытах на горохе сформулировал законы доминирования для первого поколения гибридов, расщепления и комбинирования наследственных признаков в потомстве гибридов. Этот важнейший вывод доказал существование наследственных факторов, детерминирующих развитие определенных признаков. Работа Г. Менделя оставалась непонятой 35 лет.

В 1900 г. три ботаника независимо друг от друга, не зная работы Г. Менделя, на разных объектах повторили его открытие: Де Фриз из Голландии - в опытах с энтерой, маком и дурма-

ном, Корренс из Германии - с кукурузой, Чермак из Австрии - с горохом. Поэтому 1900 г. считается годом рождения генетики. С него начался период изучения наследственности, отличительной чертой которого стал предложенный ранее Г. Менделем гибридологический метод, анализ наследования отдельных признаков родителей в потомстве.

В 1905 г. В. Бэтсон предложил термин «генетика», а в 1909 г. В. Иогансен предложил термин «ген» (от греческого *genes* - рождающий, рожденный) для обозначения наследственных факторов. Совокупность всех генов у одной особи ученый назвал генотипом, совокупность признаков организма - фенотипом.

В 1908 г. Г. Харди и В. Вайнберг показали, что менделевские законы объясняют процессы распределения генов в популяциях (от лат. *populus* - население, народ). Ученые сформулировали закон, который описывает условия генетической стабильности популяции в России в 1919 г. Ю.А. Филипченко организовал первую кафедру генетики в Ленинградском университете. В это время работал молодой Н.И. Вавилов, сформулировавший один из генетических законов - закон гомологических рядов наследственной изменчивости.

Н.К. Кольцов, Ю.А. Филипченко и некоторые другие ученые в рамках евгенической программы проводили работы по генетике одаренности, изучая родословные выдающихся личностей. В этих исследованиях были допущены некоторые методические ошибки. Однако по сравнению с генетическими исследованиями в других странах в период расцвета евгеники подходы наших ученых были во многом верными.

Так, Н.К. Кольцов и Ю.А. Филипченко правильно поставили вопрос о значении социальной среды в реализации индивидуальных способностей. Они полностью отвергли насильственный путь улучшения породы человека. В период проведения евгенических исследований в СССР были собраны интересные родословные выдающихся личностей (А.С. Пушкина, Л.Н. Толстого, А.М. Горького, Ф.И. Шалапина и др.).

Конец 20-х - начало 30-х гг. характеризуются довольно большими успехами в развитии генетики. К этому времени стала общепризнанной хромосомная теория наследственности.

* Материал взят из Интернета.

Т. Морган и его ученики экспериментально доказали, что гены расположены в хромосомах в линейном порядке и образуют группы сцепления.

Теоретическая и экспериментальная работы С.С. Четверикова (1926, 1929) положили начало современной генетике популяций. Большой вклад в изучение этого раздела внесли труды Р. Фишера (1931), С. Райта (1932), Н.П. Дубинина и Д.Д. Ромашова (1932), Дж.Е. Холдейна (1935) и др.

В ряде стран начала развиваться медицинская генетика. В нашей стране особого упоминания заслуживает Медико-генетический институт, который функционировал с 1932 по 1937 г. При нем был организован центр близнецовых исследований, в котором широко изучались количественные признаки у человека и болезни с наследственным предрасположением (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, язвенная и др.). Правильное применение разных методов исследования (клинико-генеалогического, близнецового, цитогенетического, популяционно-статистического) позволило коллективу занять передовые рубежи генетики.

В 20-30-х гг. работал талантливый клиницист и генетик С.Н. Давиденков (1880-1961), который внес свой вклад в изучение наследственных болезней, он первым в нашей стране начал проводить медико-генетическое консультирование и разрабатывать методику этого вида медицинской помощи.

К концу 30-х - началу 50-х гг. интерес к генетике человека снизился. Возобновились исследования лишь в начале 60-х гг.

С 1959 по 1962 г. количество публикаций, конференций, симпозиумов по генетике человека быстро возросло. Стало ясно, что наследственные болезни по своей природе гетерогенны, различны не только с клинической, но и с генетической точки зрения. Один и тот же фенотип болезни может быть обусловлен мутационным изменением различных белков (генокопия).

После того как было установлено, что ДНК является носителем наследственной информации, ученые направили усилия на изучение молекулярной природы и генетической значимости ее отдельных компонентов.

Исследование ДНК проводилось многими учеными. Весь накопленный комплекс биологических и физико-химических знаний привел к тому, что в 1953 г. Д. Уотсон и Ф. Крик открыли двухцепочечную спиральную (пространственную) структуру молекулы ДНК. Затем бурно начала развиваться

молекулярная и биохимическая генетика человека, а также иммуногенетика.

Развитие цитогенетики человека является ярким примером значения фундаментальных исследований для практического здравоохранения. Так, в 1956 г. А. Леван и Дж. Тио установили, что у человека хромосомный набор состоит из 46 хромосом, а через три года были открыты хромосомные болезни. Очередным переломным моментом в цитогенетике человека была разработка методов дифференциальной окраски хромосом.

Следующим шагом в развитии современной генетики явилось картирование (определение места положения) генов в хромосомах человека. Успехи цитогенетики, генетики соматических клеток обеспечили прогресс в изучении групп сцепления (групп генов, наследующихся совместно). В настоящее время у человека известно 24 группы сцепления. Работы по изучению сцепления генов дают новые практические возможности в диагностике наследственных болезней и медико-генетическом консультировании.

2. Этапы развития медицинской генетики

Таким образом, в истории медицинской генетики можно выделить несколько основных этапов:

1) открытие законов Г. Менделя и изучение наследственности на уровне целостного организма;

2) изучение генетики на хромосомном уровне и открытие сцепленного наследования Т. Морганом и его учениками;

3) начало развитию современной генетики популяции дали теоретические и экспериментальные работы С.С. Четверикова;

4) развитие молекулярной генетики началось с построения пространственной структуры молекул ДНК Д. Уотсоном и Ф. Криком.

В настоящее время наследственность изучается на всех уровнях: молекулярном, клеточном, организменном и популяционном.

3. Генная и клеточная инженерия. Биотехнология

Для лечения многих болезней необходимы различные биологически активные вещества. При выделении их из тканей человека возникает опасность загрязнения полученного материала различными вирусами (гепатита В, иммунодефицита человека и др.). Кроме того, эти вещества производят-

ся в небольших количествах и являются дорогостоящими. Биологически активные вещества животного происхождения низкоэффективны из-за несовместимости с иммунной системой больного человека. Только развитие новой отрасли - генной инженерии помогло обеспечить получение чистых биологически активных веществ в больших количествах по более низкой цене.

Генная инженерия - это создание гибридных, рекомбинантных молекул ДНК, а стало быть, и организмов с новыми признаками. Для этого необходимо выделить ген из какого-либо организма или искусственно синтезировать его, клонировать (размножить) и перенести в другой организм.

Инструментами генной инженерии являются ферменты: рестриктазы (разрезающие молекулу ДНК) и лигазы (сшивающие ее). В качестве векторов-переносчиков используются вирусы.

С помощью генной инженерии созданы штаммы кишечных палочек, в которые встроены гены человеческого инсулина (необходимого для лечения сахарного диабета), интерферона (противовирусного препарата), соматотропина (гормона роста).

С помощью генной инженерии созданы дрожжевые клетки, продуцирующие человеческий инсулин. Биосинтетический метод производства человеческого инсулина с помощью дрожжевых клеток широко используется в фармацевтическом производстве (в Дании, Югославии, США, Германии и др. странах).

В настоящее время ученые разных стран работают над получением с помощью генной инженерии ряда других необходимых биологически активных веществ, вакцины против гепатита В, активатора профибринолизина (противосвертывающий препарат), интерлейкина-2 (иммуномодулятор) и др. В клетки животных чужеродные гены вводят в виде отдельных молекул ДНК или в составе векторов-вирусов, способных вносить в геном клетки чужую ДНК.

Обычно применяют два метода:

1) ДНК добавляют в среду инкубации клеток;

2) производят микроинъекции ДНК непосредственно в ядро (что более эффективно).

Первоочередными задачами генной инженерии у человека являются создание банков генов человека для их изучения и поиск путей генотерапии, то есть замены мутантных генов нормальными аллелями.

Клеточная инженерия - это метод конструирования клеток нового типа на основе их культивирования, гибридизации или реконструкции. При гибридизации искусственно объединяются целые клетки (иногда далеких видов) с образованием гибридной клетки.

Клеточная реконструкция - это создание жизнеспособной клетки из отдельных фрагментов разных клеток (ядра, цитоплазмы, хромосом и др.). Изучение гибридных клеток позволяет решать многие проблемы биологии и медицины. Так, например, биотехнология использует гибридомы. Гибридома - это клеточный гибрид, получаемый слиянием нормального лимфоцита и опухолевой клетки.

Биотехнология - это производство продуктов и материалов, необходимых для человека, с помощью биологических объектов.

Термин «биотехнология» получил распространение в середине 70-х гг. XX в., хотя отдельные отрасли биотехнологии известны давно и основаны на применении различных микроорганизмов: хлебопечение, виноделие, пивоварение, сыроварение. Достижения генетики создали большие дополнительные возможности для развития биотехнологии.

В середине XX. в., используя индуцированный мутагенез, были получены антибиотики (пенициллин, стрептомицин, эритромицин и др.) - с помощью микробов; фермент амилаза - с помощью сенной палочки; аминокислоты - с помощью кишечной палочки; молочная кислота - с помощью молочнокислых бактерий; лимонная кислота - с помощью аспергилловой плесени; витамины группы В - с помощью дрожжей.

В последние десятилетия в результате успехов, достигнутых генной инженерией, происходит скачок в биотехнологии - развивается микро-

биологическая промышленность (микробиологическая индустрия), которая позволяет в промышленных условиях с помощью кишечной палочки или дрожжей получать человеческий инсулин, интерферон, соматотропин и другие вещества.

4. Достижения генетики в диагностике и профилактике заболеваний

В настоящее время проводится массовый скрининг новорожденных в роддомах для выявления фенилкетонурии и врожденного гипотиреоза. Данные исследования позволяют поставить диагноз в ранние сроки и своевременно назначить эффективное лечение.

Больших успехов в последнее десятилетие достигла пренатальная диагностика наследственных заболеваний и врожденных пороков развития. Широко распространение в медицинской практике получили следующие методы: ультразвуковое исследование, амниоцентез, биопсия хориона, кордоцентез, определение альфа-фетопротеина и хориогонина, ДНК- диагностика.

Огромный вклад в диагностику хромосомных болезней внесли генетики, внедрив в практику медицины метод дифференциальной окраски хромосом. С помощью этого метода можно определить количественные и структурные перестройки хромосом, которые невозможно выявить при рутинной окраске, и точно поставить диагноз.

Большое теоретическое и практическое значение имеет изучение групп сцепления у человека и построение карт хромосом. В настоящее время у человека относительно изучены все 24 группы сцепления и продолжается установление новых локусов генов.

В последнее время в практическую медицину внедрены достижения клеточной инженерии. С помощью гибридом получают моноклональные анти-

тела, которые широко используются в диагностике заболеваний.

Наиболее распространенным и эффективным методом профилактики наследственных болезней и врожденных пороков развития является медико-генетическое консультирование, направленное на предупреждение появления в семье больных детей. Врач-генетик рассчитывает риск рождения ребенка с тяжелой наследственной патологией и при высоком риске, при отсутствии методов пренатальной диагностики дальнейшее деторождение в данной семье не рекомендуется.

С целью предупреждения рождения детей с наследственно детерминированными болезнями необходимо объяснять вред близкородственных браков молодым людям, планирующим создание семьи.

Беременным женщинам в возрасте старше 35 лет необходимо обследование у врача-генетика для исключения у плода хромосомной патологии.

Таким образом, применение достижений генетики в практической медицине способствует предупреждению рождения детей с наследственными заболеваниями и врожденными пороками развития, ранней диагностике и лечению больных.

Литература

1. Медицинская генетика / Под ред. Бочкова Н.П. - М.: Мастерство, 2001.
2. Биология / В.Н. Ярыгин, И.Н. Волков и др. - М.: Владос, 2001.
3. Биология / Под ред. Чебышева Н.В. - М.: ГОУ ВУНМЦ, 2005.
4. Орехова. В.А., Лажковская Т.А., Шейбак М.П. Медицинская генетика. - Минск: Высшая школа, 1999.
5. Пособие по биологии для довузовского обучения иностранных учащихся / Под ред. Чернышова В.Н., Елизаровой Л.Ю., Шведовой Л.П. - М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2004.
6. Врожденные пороки развития // Серия учебной литературы «Образование медсестер», модуль 10. - М.: Гэотар-мед, 2002.