**Лекционный материал по дисциплине «Генетика человека с основами медицинской генетики». Преподаватель Левенец О.В.**

**Тема «История развития генетики человека»**

**Генетика человека** изучает явления наследственности и изменчивости на всех уровнях его организации и существования. Генетика человека развивалась не только как теоретическая, но и как клиническая дисциплина, постоянно подпитываясь как общебиологическими концепциями (эволюционное учение, онтогенез), так и генетическими открытиями [законы наследования признаков, хромосомная теория наследственности, информационная роль ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоты)]. В то же время на процесс становления генетики человека как науки постоянно и существенно влияли достижения теоретической и клинической медицины. Человек как биологический объект изучен детальнее, чем любой другой высокоорганизованный организм (дрозофила, мышь и др.). Изучение патологических вариаций (предмет врачебной профессии) стало основой для познания наследственности человека. В свою очередь, развитие генетики человека ускоряло развитие теоретических дисциплин (например, молекулярной биологии) и клинической медицины (например, новой области в медицине - учения о хромосомных болезнях).

**Медицинская генетика** изучает роль наследственности в патологии человека, закономерности передачи от поколения к поколению наследственных болезней, разрабатывает методы диагностики, лечения и профилактики наследственной патологии, включая болезни с наследственной предрасположенностью. Результатом исследований в этом направлении становятся медицинские и генетические открытия и достижения, направленные на борьбу с болезнями и улучшение здоровья людей.

Медицинская генетика изучает генетические причины и механизмы развития наследственной патологии человека и роль генетических факторов в развитии негенетической патологии, разрабатывает способы их профилактики и лечения. Медицинская генетика, клиническая генетика - очень близкие понятия, практически синонимы. Вместе с тем имеются некоторые различия в подходах. Так, клиническая генетика использует синдромологический подход и не использует популяционный метод, а медицинская генетика - наоборот.

Медицинская генетика, составляя важнейшую часть теоретической медицины, рассматривает в связи с патологией следующие вопросы:

• какие наследственные механизмы поддерживают гомеостаз организма и определяют здоровье индивида;

• каково значение наследственных факторов (мутации или сочетание определенных аллелей) в этиологии болезней;

• каково соотношение наследственных и средовых факторов в патогенезе болезней;

• какова роль наследственных факторов в определении клинической картины болезней (и наследственных, и ненаследственных);

• влияет ли (и если влияет, то как) наследственная конституция на процесс выздоровления человека и исход болезни;

• как наследственность определяет специфику фармакологического и других видов лечения.

Как теоретическая и клиническая дисциплина медицинская генетика продолжает интенсивно расширяться в разных направлениях: геномика, цитогенетика, молекулярная и биохимическая генетика, иммуногенетика, генетика развития, популяционная генетика, клиническая генетика, фармакогенетика, экологическая генетика, нутригенетика, токсикогенетика, генетика соматических клеток. Фармакогенетика позволяет оптимальным образом подбирать лекарства и повышать эффективность лечения. Достижения молекулярной генетики существенно расширили диагностические возможности. ДНК-диагностика стала вполне рутинной.

**КРАТКАЯ ИСТОРИЯ ГЕНЕТИКИ**

**Доменделевский период**

На самом деле, история генетики насчитывает столько же лет, сколько и история человечества. Явление наследственности всегда занимало прочное место в нашем сознании. «Яблоко от яблони недалеко падает», «На рябинке не растут апельсинки» - известные всем поговорки. Наследование тех или иных признаков занимало людей еще с ранних времен, когда выводили породы домашних животных, проводили селекцию растений - люди старались закрепить в потомстве лучшие качества.

Не подозревая о существовании законов наследственности, будущие супруги (или их родители) старались ответственно подходить к выбору спутника жизни. Если в роду повторялись одни и те же заболевания - опасались, что их проявления можно ожидать и у потомства. Отсюда и настороженное отношение к людям «без роду без племени». Не одобрялись браки между близкими родственниками: невесту, как правило, старались сватать в далеких селениях; в русском языке слово «невеста» происходит от «невесть откуда».

Еще Гиппократ полагал, что каждая часть тела производит семя. Из здорового семени образуются здоровые органы. Позже эти предположения были сформулированы в теорию пангенезиса. Аналогичных взглядов придерживался Ч. Дарвин. Он считал, что каждая ткань или орган родительского организма выделяет специальные факторы. Эти факторы (пангены) включаются в яйцеклетку или сперматозоид и обеспечивают передачу потомкам того органа, от которого они произошли.

Позже Август Вейсман сформулировал теорию непрерывности зародышевой плазмы. Согласно этой теории, уже при первых делениях оплодотворенной яйцеклетки будущие зародышевые клетки обособляются от соматических. Зародышевые клетки нового организма происходят из зародышевых клеток родителей. Из этой теории становится понятно, почему приобретенные признаки не наследуются: для того чтобы изменения передавались потомству, они должны быть закреплены в зародышевых клетках.

Учение о наследственности человека зарождалось в медицине из эмпирических наблюдений семейных и врожденных болезней. Уже в трудах Гиппократа отмечалась роль наследственности в происхождении болезней: «...эпилепсия, как и другие болезни, развиваются на почве наследственности; и действительно, если от флегматика происходит флегматик, от желчного - желчный, от чахоточного - чахоточный, от страдающего болезнью селезенки - страдающий болезнью селезенки, то что может помешать, чтобы болезнь, которою страдают отец и мать, поразила бы также одного из их детей». Однако в дальнейшем интерес к роли наследственности в происхождении болезней был утрачен, и на первое место в теориях медицины выдвигались внешние этиологические факторы. Лишь в XVIII-XIX вв. появились отдельные работы о значении наследственности в происхождении болезней (полидактилия, гемофилия, альбинизм).

Понятие о патологической наследственности у человека утвердилось во второй половине XIX в. и было принято многими врачебными школами. С пониманием патологической наследственности зародилась концепция о вырождении человеческого рода и необходимости его улучшения, причем одновременно (1865 г.) и независимо друг от друга ее высказывали В.М. Флоринский в России и Ф. Гальтон в Англии.

|  |
| --- |
|  |

В.М. Флоринский (1834- 1899). Акушер-гинеколог и педиатр. Автор книги «Усовершенствование и вырождение человеческого рода» (1865). Основатель первого в Сибири учебного заведения - Сибирского университета в Томске (1880-1888)

Френсис Гальтон (1822- 1911). Один из основоположников генетики человека и евгеники. Основные труды в этой области: «Наследственный талант и характер» (1865); «Наследственный гений: исследование его законов и следствий» (1869); «Очерки по евгенике» (1909)

Предпосылки развития учения о наследственности человека в XIX в. вытекали из биологических открытий, революционизировавших развитие медицины: клеточной теории (Т. Шванн) и доказательства клеточной преемственности (Р. Вирхов); понимания идеи онто- и филогенеза; объяснения эволюции на основе естественного отбора и борьбы за существование (Ч. Дарвин).

Не меньшее влияние, чем биологические открытия, на развитие учения о наследственных болезнях оказали общемедицинские предпосылки. В XIX в. изучение причин заболеваний стало главным направлением в медицине. Начался период выделения отдельных болезней как нозологических единиц, в том числе наследственных. Например, были описаны болезнь Дауна, нейрофиброматоз, врожденная дисплазия соединительной ткани и др. Изучение патологических симптомов сменилось изучением нозологических форм болезненных процессов (нозологическая форма - определенная болезнь, выделенная на основе установленных этиологии и патогенеза и (или) характерной клинико-морфологической картины; единица номенклатуры и классификации болезней), которые можно было прослеживать в родословных как дискретные формы.

**Открытие законов Менделя**

Датой рождения генетики считается 1865 г., когда австрийский монах Грегор Мендель опубликовал результаты своих знаменитых опытов. В то время они оказались практически не замеченными современниками, увлеченными идеями Дарвина, и забыты более чем на 30 лет. И только в начале XX в. почти одновременно несколько исследователей (Де Фриз в Голландии, Корренс в Германии, Чермак в Англии) обнаружили его работы, перепроверили на собственном материале, и с того времени появился термин «менделизм», используемый для законов наследственности.

Только с переоткрытием законов Менделя в 1900 г. появились уникальные возможности «инвентаризации» наследственных болезней. На примере то одной, то другой болезни законы Менделя подтверждались либо врачами, либо биологами. Наследственность как этиологическая категория прочно вошла в медицину. Природа многих болезней стала понятной.

|  |
| --- |
|  |

Так, в самом начале XX в. английский врач А. Гаррод объяснил наследственный характер необычного метаболического состояния - аутосомно-рецессивной алкаптонурии - в соответствии с закономерностями наследования признаков, открытых Менделем. Более того, он объяснил своей идеей и другие биохимические аномалии, опубликовав в 1909 г. книгу «Врожденные ошибки метаболизма», благодаря которой он был признан отцом биохимической генетики.

В первых двух десятилетиях ХХ в. в результате эйфории от менделевской интерпретации многих болезней была существенно преувеличена роль наследственности в формировании поведения человека и наследственной отягощенности населения. Концепция обреченности и вырождения семей с наследственной патологией стала ведущей для объяснения отягощенности общества потомством таких больных. Диагноз наследственной болезни считался приговором больному и даже его семье. На этом фоне стала набирать силу **евгеника** - ранее сформулированное Ф. Гальтоном направление (или даже наука) об улучшении породы (или природы) человека (позитивная евгеника - преимущественное размножение лиц с положительными качествами).

Евгеника (от греч. «ev» - хороший, *«genos»* - род) - науку о совершенствовании человека. Евгеника зародилась как социальное течение. Проанализировав родословные выдающихся деятелей культуры, науки, искусства, Гальтон пришел к выводу о том, что способности человека наследуются и проявляются при определенных условиях жизни. Британия была крупнейшей колониальной державой, и общение с выходцами из так называемых третьих стран мира было весьма активным, поэтому идея защиты генофонда элиты (в первую очередь от смешанных браков) представлялась весьма актуальной.

Идеи евгеники стали популярны во многих государствах. В 1912 г. состоялся 1-й Международный евгенический конгресс, в 1920 г. - второй конгресс. Умеренные сторонники евгеники рассматривали вопросы улучшения здоровья, однако радикальные евгенисты призывали к изменению генофонда. С точки зрения позитивной евгеники следовало поощрять браки между представителями элиты. Негативная же евгеника привела к тому, что в некоторых американских штатах, скандинавских странах были приняты законы о принудительной стерилизации, причем не только больных, но и преступников.

В нашей стране в 1920-е годы идеи евгеники были очень популярны. Существовало евгеническое общество, которым руководил Н.К. Кольцов, а курировал работу нарком просвещения А.В. Луначарский. Для улучшения породы людей всерьез рассматривали возможность снабжения желающих спермой вождей революции (по слухам, существует тайный банк спермы нобелевских лауреатов).

Евгеника была довольно скоро скомпрометирована. Немалую роль в этом сыграла фашистская Германия. В фильме «Обыкновенный фашизм» показан эпизод, в котором немецкие солдаты, отправляясь в отпуск, получали люльку: они должны были зачать «детей фюрера». С другой стороны, в концлагерях в газовых печах погибали миллионы «неполноценных».

Под негативной евгеникой понимали ту ее часть, которая ставила своей целью освобождение человечества от индивидуумов с наследственной патологией. Евгеника в конечном счете «обосновывала» насильственное ограничение репродуктивной свободы. В целом она сыграла отрицательную роль в развитии и генетики.

|  |
| --- |
|  |

**20-е годы ХХ века**

 1920-е гг. отмечены значительными успехами в развитии генетики. Была сформулирована хромосомная теория наследственности, установлены законы популяционной генетики, показано мутагенное действие рентгеновских лучей. В это время в СССР функционировали крупнейшие в мире генетические школы, были открыты кафедры генетики и генетические лаборатории в нескольких институтах. В первую очередь следует упомянуть основоположника клинической генетики С.Н. Давиденкова, одновременно и генетика, и невропатолога, который наряду с огромным вкладом в изучение генетики нервных болезней на несколько десятилетий определил разработку общегенетических проблем. Он первым в мире поставил вопрос о составлении каталога генов человека, сформулировал понятие о генетической гетерогенности наследственных болезней, организовал медикогенетическую консультацию.

С.Н. Давиденков (1880- 1961). Генетик, невропатолог. Основатель клинической генетики в СССР. Впервые поставил вопрос о создании каталога генов (1925). Организовал первую в мире медикогенетическую консультацию (1929). По генетике наследственных болезней нервной системы опубликовал несколько книг: «Наследственные болезни нервной системы» (1-е изд. в 1925 г., 2-е изд. в 1932 г.); «Проблема полиморфизма наследственных болезней нервной системы» (1934); «Эволюционно-генетические проблемы в невропатологии» (1947). Его работы, посвященные генетической гетерогенности наследственных болезней и причинам их клинического полиморфизма, остались фундаментальными для всей клинической генетики.

Поддержал развитие медицинской генетики И.П. Павлов. В 20-х годах ХХ в. он приступил к изучению генетики высшей нервной деятельности. О его роли в становлении медицинской генетики.

|  |
| --- |
|  |

**30-40-е годы ХХ века**

С 1930 по 1937 г. медицинская генетика развивалась в Медико-биологическом институте, переименованном в 1935 г. в Медико-генетический. Это был передовой институт, в котором проводились первоклассные близнецовые и цитогенетические исследования. В нем интенсивно изучались болезни, характеризующиеся наследственным предрасположением. Основной задачей, поставленной перед коллективом института, было изучение взаимодействия наследственности и окружающей среды в развитии болезней. Институт, к сожалению, был закрыт, а его директор проф. С.Г. Левит репрессирован. С.Г. Левит (1894-1937). Директор Медико-биологического института, преобразованного в 1935 г. в Медико-генетический институт. Руководил работами в разных областях генетики человека (цитогенетика, близнецовые исследования, клиническая генетика, формальная генетика). В 30-х годах ХХ в. генетика твердо и широко вошла в медицинскую науку и практику. Наиболее точно значение генетики для медицины того периода выразил И.П. Павлов (1935): «Жизнь требует всемерного использования открытых Менделем законов наследственности. Генетические истины достаточно изучены для того, чтобы интенсивно начать применять их. Наши врачи должны как азбуку знать законы наследственности. Воплощение в жизнь научной истины о законах наследственности поможет избавить человечество от многих скорбей и горя». В эти же годы сформулировано понятие «генетический груз». Оно было введено еще Меллером, изучавшим мутации у дрозофил, возникающие под действием рентгеновских лучей. Множество хронических болезней человека есть проявление генетического груза.

А потом для генетики в нашей стране настали черные времена - торжество лысенковщины. Окончательный удар был нанесен в 1948 г., когда на печально известной сессии ВАСХНИЛ генетика была объявлена лженаукой.

**50-е годы - конец ХХ века**

Наиболее эффективный период развития генетики человека начался с 50-х годов ХХ в. В 1959 г. была открыта хромосомная природа болезней, и цитогенетика на несколько лет стала ведущим направлением в медицине.

|  |
| --- |
|  |

28 февраля 1953 г., Фрэнсис Крик вошел в паб «Eagle» в Кембридже и объявил о том, за что позднее получил Нобелевскую премию. «Мы раскрыли секрет жизни», - позднее приводил слова Крика его сподвижник Джеймс Уотсон, тоже Нобелевский лауреат.

Практические доказательства существования двойных спиралей были получены позже. Исследователи из *King College* в Лондоне в течение нескольких лет проводили эксперименты с использованием относительно новой на тот момент техники рентгеновской кристаллографии. Одна из исследователей - Розалин Франклин - получила знаменитое ныне изображение рентгеновской дифракционной картины кристаллической структуры ДНК. Руководитель Франклин Морис Уилкинс разрешил Уотсону ознакомиться с этим изображением во время визита последнего в Лондон. Уотсон и Крик уже представляли, как должна выглядеть фотография ДНК, если их модель верна. И когда Уотсон увидел полученное Франклин изображение, он понял, что они с Криком не ошиблись.

В апреле 1953 г. Уотсон и Крик опубликовали в журнале *«Nature»* небольшую статью. Официально статьи такого формата считают даже не полноценными научными публикациями, а лишь письмами в редакцию. Однако именно с этого письма и началась новая эра в истории генетики. Предложенная форма молекулы ДНК - двойная спираль - стала символом генетики.

В 1960-е годы в нашей стране возобновилось развитие медицинской генетики. В 1969 г. в Москве был создан Институт медицинской генетики АМН СССР, преобразованный в 1989 г. во Всесоюзный научный центр медицинской генетики АМН СССР (ныне Учреждение Российской академии медицинских наук Медико-генетический научный центр РАМН).

**На рубеже ХХ и XXI вв.** медицинская генетика заняла лидирующее место в медико-биологической науке.

Интенсивному развитию медицинской генетики во второй половине ХХ в. способствовало несколько обстоятельств. Благодаря снижению уровня инфекционных и алиментарных заболеваний после Второй мировой войны больше внимания стали уделять болезням эндогенной природы, в том числе наследственным. Прогресс лабораторной и инструментальной медицины, широкий обмен информацией обеспечили более точную нозологизацию синдромов и болезней. Прогресс общей генетики и биологии принципиально изменил методологию генетического изучения человека (молекулярная биология, цитогенетика, генетика соматических клеток).

Особое место занимает программа «Геном человека» (1990-2003гг.)- одна из важнейших вех в развитии генетики. Вложение примерно 3 млрд долларов в программу «Геном человека» привело к тому, что прочитано 3 млрд оснований нуклеиновых кислот. В результате этого картированы все хромосомы человека, стали известны десятки, а может быть, даже и сотни генов, которые ответственны за развитие наследственных заболеваний.

Появилось новое понятие - геномика. Геномика - недавно возникшее направление науки, объектом изучения которой являются геномы всех организмов, не только человека. Логическим продолжением геномики стало появление протеомики. Термин этот происходит от двух других хорошо известных в биохимии терминов: «PROTEins» - протеины и «genOMe». Таким образом, создана новая концепция в медицине: все болезни человека так или иначе связаны с геномом, только одна группа является следствием дефекта в структуре гена, а другая является нарушением регуляции экспрессии генов генома человека.

Можно надеяться, что медицина текущего века будет основана на знании индивидуальных особенностей генома каждого человека. Генетические исследования являются основой индивидуализации лечения, позволяющей в полной мере реализовать принцип «лечить не болезнь, но больного». Возможно, лет через 40-50 ни один врач без генетического кода не захочет «лечить вслепую» - подобно тому, как сегодня хирургия не может обойтись без рентгеновского снимка.

Технически уже в настоящее время представляется возможным расшифровать геном каждого отдельного человека (вопрос времени и цены). Хотя определить все гены предрасположенности для каждого человека пока невозможно, в настоящее время технически доступен индивидуальный анализ по нескольким десяткам генов. Иными словами, желающие знать свои генетические характеристики могут получить генетический паспорт. В нем должна быть информация о наличии мутаций в генах, определяющих наследственные заболевания, и о генах предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям. Работы по генетической паспортизации начались. В США, например, уже сейчас составляют генетические паспорта военных.

Помимо научных проблем, существуют еще и этические. Предположим, что у претендента на работу, связанную с воздействием вредных факторов, обнаруживают гены, определяющие его более высокую чувствительность к этим воздействиям. Казалось бы, разумно отказать такому человеку в приеме и тем самым уберечь его от повышенного риска. Но если это единственное предприятие в городе?

Информация о геноме могла бы дать основание страховым компаниям повысить в случае носительства генов предрасположенности сумму страховки. Человечество столкнулось бы с новой формой дискриминации. И действительно, появились сообщения о том, что некоторые страховые компании выделяют средства на проведение ДНК-тестов в отношении ряда заболеваний, и, если будущие родители, носители нежелательного гена, не соглашаются на прерывание беременности и у них рождается больной ребенок, им могут отказать в социальной поддержке.

|  |
| --- |
|  |

**АКСИОМЫ (ПОЛОЖЕНИЯ) МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ**

- Наследственные болезни - часть общей наследственной изменчивости человека. Нет резкой границы между наследственной изменчивостью, ведущей к вариациям нормальных признаков, и изменчивостью, результатом которой являются наследственные болезни. В одних и тех же генах могут возникать и нейтральные, и положительные, и патологические мутации.

- В развитии наследственных признаков или болезней принимают участие наследственная конституция (генотип) и внешняя среда. Во всех жизненных проявлениях действие любых генов осуществляется в тесном взаимодействии с факторами среды. Хотя в развитии одних признаков или болезней определяющую роль играет наследственность (генотип), а в развитии других существенное значение имеет внешняя среда, нет таких признаков, которые бы зависели только от наследственности или только от среды. При различных условиях среды экспрессия гена может изменяться и, следовательно, возможна разная выраженность фенотипа.

- Человечество отягощено огромным грузом разнообразных мутаций, которые накапливались в процессе длительной эволюции. Постоянный мутационный процесс поставляет новые мутации в генофонд человечества, а естественный отбор либо сохраняет и умножает их число, либо приводит к исчезновению.

- Наследственная отягощенность современного человечества состоит из двух компонентов. Один - это накопленные в процессе эволюции и истории человечества патологические мутации, другой - вновь возникающие наследственные изменения в половых клетках. Количество вновь возникающих мутаций может увеличиваться под влиянием мутагенных факторов среды (ионизирующей радиации, химических веществ и других факторов).

- Среда обитания человека в широком смысле слова, границы браков, планирование семьи принципиально изменились и продолжают изменяться. Человек постоянно сталкивается с новыми факторами среды, ранее никогда не встречавшимися на протяжении всей его эволюции, а также испытывает большие социальные и экологические нагрузки. Это приводит к появлению новых видов наследственной патологии - экогенетическим болезням. Расширился круг потенциальных брачных партнеров, больших масштабов достигла миграция населения, увеличивается мутагенная нагрузка; все это меняет генетическую структуру популяций человека. В то же время популяционные генетические процессы обладают большой инерцией, поэтому не следует ожидать, что всеобъемлющее расширение границ браков на всей планете, мутационный процесс и экогенетические реакции могут в короткий срок (1-2 поколения) вызвать опасный взрыв наследственности человека или резкий подъем частоты наследственных болезней. - Прогресс медицины и общества приводит к увеличению продолжительности жизни больных с наследственными болезнями, восстановлению у них репродуктивной функции и, следовательно, к увеличению их числа в популяциях. Больной или носитель патологического гена является полноправным членом общества и имеет равные права со здоровыми людьми. Такие концепции, как евгеника, вырождение семей с наследственной патологией, неизлечимость наследственных болезней, запрещение браков или стерилизация по генетическим показаниям, ушли в прошлое.

Значение генетики для медицины трудно переоценить. Во-первых, как часть теоретического фундамента медицины, генетика расширяет и углубляет биологическое мышление специалиста. Будущий медицинский работник через понимание законов наследственности и изменчивости реально представляет все стадии индивидуального развития человека (от оплодотворения до старости) под углом зрения реализации унаследованной индивидом программы в конкретных условиях среды. Генетические знания необходимы для понимания новых методов диагностики, лечения и профилактики наследственных болезней, создания новых вакцин и лекарств методами генетической инженерии.

Во-вторых, достижения медицинской генетики, как клинической дисциплины, эффективно внедряются во все разделы медицинской помощи и здравоохранения (больничная, поликлиническая, диспансерная службы). Наследственные болезни занимают существенное место в работе каждого врача и медицинской сестры в связи с их частотой и тяжестью. С возрастом меняется «профиль» наследственной патологии, но «груз» ее не уменьшается. Дети с неизлечимыми формами наследственных болезней или тяжелыми врожденными пороками умирают. Казалось бы, за счет летальности в детском возрасте частота наследственных болезней должна была бы уменьшаться. Однако этого не наблюдается, потому что в пубертатном возрасте и позже развиваются новые болезни. После 20-30 лет начинают проявляться наследственные болезни у взрослых, главным образом - болезни с наследственной предрасположенностью. Не менее 25% всех больничных коек заняты пациентами, страдающими заболеваниями с наследственной предрасположенностью, такими как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, псориаз, бронхиальная астма, рассеянный склероз, глаукома. Таким образом, наследственная патология может «преследовать» человека на всех этапах его жизни: от зарождения до старости. Следовательно, медицинская помощь и психологическая поддержка должны оказываться не только больному, но и его семье. В этом чрезвычайно важном деле неоценима роль медицинской сестры.

|  |
| --- |
|  |