

ОТ ГЕНЕТИКИ ЧЕЛОВЕКА ДО ГЕННОЙ ТЕРАПИИ – ЭВОЛЮЦИЯ ПОНЯТИЙ И ТЕРМИНОВ, ЗНАНИЙ И ПРАКТИК

Генетика – наука, изучающая закономерности и механизмы наследования и изменчивости признаков всех живых организмов. Генетика на современном этапе настолько расширила и углубила круг своих исследований, что иногда специалист, работающий в одном из ее направлений, не всегда достаточно глубоко знаком с терминологией, принятой исследователями других ее областей [1].

В зависимости от объектов изучения генетика классифицируется на генетику человека, генетику животных, генетику микроорганизмов и т.д. В зависимости от уровня исследований – популяционную генетику, цитогенетику, биохимическую генетику, молекулярную генетику. В настоящее время генетика – очень быстро развивающаяся биологическая наука. В последние десятилетия раскрыты молекулярные механизмы репликации, транскрипции и трансляции, установлены механизмы регуляции экспрессии генов и структура гена, открыт генетический код и многое другое. Одним из важнейших событий является расшифровка последовательностей нуклеотидов всех хромосом человека. Интенсивно развивается новое направление в молекулярной генетике – геновая инженерия [2]. Ученые научились манипулировать молекулами нуклеиновых кислот и контролировать гены.

Стремительное развитие генетики в последние два десятилетия называют не иначе как революцией. Начиная с 1990-х годов, когда в практику вошли новые методы амплификации (копирования участков хромосомы в лабораторных условиях) и секвенирования (расшифровки) ДНК, каждый год приносит больше открытий, чем было сделано за все предыдущие годы, начиная с Менделя. Генетика развивается столь стремительно, что уследить за тем, как изменяются наши представления о фундаментальных основах жизни и наследственности, не успевают не только широкая публика, но и специалисты. Это порождает массу слухов и домыслов о страшных мутантах, которых коварные ученые штамнуют

в своих лабораториях, тогда как поразительные открытия новых методов диагностики и лечения генетических заболеваний, включая рак, остаются незамеченными или непонятыми [3]. Возникла необходимость точного объяснения терминов и понятий отраслей генетики в зависимости от их функций, задач и возможностей, что и стало целью данной работы.

Результаты и обсуждение

Генетика человека – наука о закономерностях наследственности и изменчивости признаков в популяциях людей. Она изучает особенности наследования нормальных и патологических признаков, а также зависимость заболеваний от генетической предрасположенности и факторов среды. Генетика человека – одна из важнейших научных основ современной медицины. Она базируется на законах классической генетики, имеющих универсальное значение. Достижения экспериментальной и теоретической генетики нашли широкое применение в диагностике, профилактике и лечении наследственных заболеваний [2].

Основы антропогенетики заложил в XIX в. английский ученый Ф. Гальтон. Он ввел генеалогический, близнецовый, дерматоглифический методы исследования человека. Методы Ф. Гальтона до теперешнего времени используют в криминалистике, медико-генетических консультациях и судебно-медицинской экспертизе [4].

Медицинская генетика, которая является составной частью антропогенетики, изучает наследственность и изменчивость человека с точки зрения патологии, а также значение влияния наследственности и факторов окружающей среды на развитие наследственных заболеваний.

Медицинская генетика изучает роль наследственности в патологии человека, закономерности наследования, этиологию, патогенез наследственных болезней, разрабатывает методы диагностики, лечения и профилактики наследственной патологии, включая болезни с наслед-

ственной предрасположенностью. Медицинскую генетику как отдельный курс преподают клиническим ординаторам всех специальностей в высших учебных медицинских заведениях.

Медицинская генетика решает все проблемы медицинской практики, касающиеся генетических вопросов. Отраслями медицинской генетики являются клиническая генетика, молекулярная генетика, биохимическая генетика, цитогенетика, иммуногенетика, онкогенетика, фармакогенетика, генетика развития, популяционная генетика. Важнейшим практическим аспектом является медико-генетическое консультирование, направленное на предотвращение рождения детей с наследственными заболеваниями [5, 6].

Медицинская генетика как отрасль медицины, используя современные методы исследования, позволяет установить, является ли наследственным патологический признак, типы наследования болезней человека, причины возникновения наследственных заболеваний, распространения их в популяциях людей, специфические процессы на клеточном и молекулярном уровнях, зиготность, генетический риск в случае хромосомных болезней, а также установить окончательный диагноз.

Основной задачей медицинской генетики является изучение наследственных заболеваний и синдромов, роли наследственности и окружающей среды в возникновении болезней человека с наследственной предрасположенностью, что дает возможность успешно планировать и проводить профилактику заболеваний [4].

Разделом медицинской генетики является клиническая генетика. Она изучает хромосомные и генные мутации, которые вызывают наследственную патологию, выявляет условия их возникновения, действие, биохимическую сущность, проявление на клеточном и органном уровнях.

Клиническая генетика исследует вопросы патогенеза, клиники, диагностики, профилактики и лечения наследственных заболеваний.

Благодаря достижениям медицинской и клинической генетики в наше время диагностируют значительное количество наследственной патологии и самое главное – предотвращают ее.

Клиническая генетика – отрасль медицины, которая быстро развивается. Изучение ее основ давно вошло в учебные планы медицинских вузов, однако до последнего времени этот курс читали на кафедрах различного профиля [6]. Со-

гласно учебному плану для студентов медицинских факультетов с 1996 года клиническая генетика изучается на V курсе после прохождения факультетских дисциплин. Предполагается, что к этому времени студенты достаточно полно ориентированы в патологии педиатрического и терапевтического профилей и владеют основами генетики. Однако знания врачей по клинической генетике еще остаются минимальными, они не позволяют относить наследственные заболевания к дифференциально-диагностическим критериям при уточнении сложного диагноза. У врачей еще не сформировалось понимания того, что наследственные заболевания у взрослых встречаются чаще, чем у детей, и чем ярче выражены признаки дисморфогенеза у пробанда с наследственной патологией, тем раньше в процессе онтогенеза можно установить диагноз этой патологии [7].

Наука о материальных основах наследственности называется цитогенетикой. Цитогенетика человека [8] занимается изучением хромосом человека – их числа, размера, структуры на всех уровнях их организации (микроскопическом, субмикроскопическом, молекулярном).

Возникновение многих заболеваний, и это несомненно, объясняется поврежденными генами. Число этих заболеваний постоянно пополняется по мере того, как исследуются различные синдромы. Этому способствуют современные технологии, которые позволяют выявить все новые случаи, ранее объясняемые наследственностью. Сразу вспоминается генетическая предрасположенность к раку [9]. Отсутствие гена или его дефект (неправильная трансляция) может приводить к возникновению мутаций, проявляющихся «синдромами», то есть к множественным мутациям, которые вызывают не одно, а несколько клинических проявлений. Некоторые мутации обладают более вредным действием, чем остальные: одни летальны на ранних стадиях, другие нарушают нормальное развитие на более поздних, а третьи проявляются после пубертатного периода и даже в зрелом возрасте. Нельзя игнорировать тот факт, что повреждение генов приведет к изменениям, на которые влияет окружающая среда в широком смысле слова (пищевые продукты). Питание, как и природа, должно учитываться, особенно там, где оно может компенсировать крайне тяжелые последствия повреждения генов.

Классическими цитогенетическими методами решаются основные общепатологические и

обшегенетические проблемы, такие как изучение природы и механизма возникновения мутаций, исследование закономерностей эволюции кариотипа в ходе видообразования, изучение кариотипической изменчивости в популяциях и ее роли в адаптации на популяционном уровне и т.д.

Итак, медицинская генетика со всеми своими отраслями – это область медицины.

Совсем иначе обстоит дело с понятием «генетическая медицина». В отношении области, которую она охватывает, окончательного, установившегося, общепринятого определения еще нет. А имеющиеся определения очень расплывчатые, а иногда откровенно завуалированы. Объясняется это тем, что сами представления о том, как современные фундаментальные достижения науки изменяют тысячелетиями ориентируемую на реалии болезней медицину, пока еще далеки от того, чтобы считать их общепринятыми, а генетическая медицина как то, с чего начинаются все «молекулярные процессы», – первооснова такого «всего». Поэтому, на правах всеобщей первоосновы, ее потенциальная область – вся медицина [10].

Суть такой всеобъемлемости, при кажущейся частности, – в использовании исчерпывающей информации о наследственном аппарате каждого пациента для того, чтобы строго индивидуально определять профилактику, образ жизни, лечение, исходя из тех особенностей, которые наследственный аппарат (в полном объеме) каждого индивидуума делает из человека «вообще» строго конкретную личность. А в недалеком будущем (которое интенсивно готовится уже сегодня) – «исправление» наследственной информации пациента, чтобы болезни вообще не было. В рамках генетической медицины выделяется генная или генетическая терапия.

Результатом достижений молекулярной генетики, генной и клеточной инженерии последних лет явилось рождение новой области медицинской науки – генной терапии как возможности использования функциональных генов в качестве лекарственных средств. Генная терапия является средством терапии наследственных заболеваний на генном уровне, т.е. на уровне генома и молекулы ДНК. Наибольшее распространение в настоящее время получили методы, основанные на введении в организм больного тем или иным способом соответствующих генов. В этом варианте генная терапия разрабатывает методы коррекции наследственных и приобретенных заболеваний, а также вирусных инфекций на генетическом

уровне методами молекулярной биологии и генной инженерии путем введения в клетки полноценных функционально-активных (терапевтических) генов или последовательностей ДНК, регулирующих активность генов. Генную терапию в современном ее понимании можно определить как совокупность биомедицинских технологий, основанных на введении больному генетического материала: перенос генов *ex vivo* (проводится обычно на клетках крови); *in situ* (локальная генная терапия, например введение в трахею и бронхи в случае муковисцидоза или в массу опухоли в случае терапии злокачественных новообразований); *in vivo* (введение генетических конструкций непосредственно в эмбрион). Лечебный эффект генных терапевтических средств достигается в результате: 1) корректировки или замены дефектного гена; 2) экстрахромосомной экспрессии введенного терапевтического гена; 3) подавления функции «больного» либо сверхактивного гена (антисэнс-терапия) [2].

Генетическая терапия является одним из ведущих направлений молекулярной медицины, которая в ближайшее время будет оказывать значительное влияние на здоровье человечества.

Для многих наследственных заболеваний никаких достаточно эффективных способов лечения не существует, и во многом это связано с трудностями получения и адресной доставки соответствующего генного продукта. После разработки методов идентификации и клонирования нормальных вариантов дефектных генов (часто в виде кДНК) были предприняты попытки использовать их для коррекции генетических дефектов. Для лечения заболеваний на молекулярном уровне применяются два основных подхода: генная терапия *ex vivo* и генная терапия *in vivo*. Кроме того, разработаны вирусные и невирусные системы доставки генов, специфичные для определенных клеток [11]. Стратегии генной терапии можно разделить на 3 крупных направления:

- восполнение недостающих функций клетки. Это направление разрабатывает методы, обеспечивающие восполнение функций, потерянных клеткой вследствие выключения какого-либо гена или отсутствия этого гена. Чтобы вылечить такие клетки, нужно доставить ген, способный обеспечивать недостающую функцию;

- подавление избыточных функций клетки. Методы данного направления должны обеспечить возвращение к норме клеток с избыточной функцией вследствие болезни;

– модификация генно-терапевтического аппарата клетки. Предполагает усиление иммунного ответа организма на нежелательные явления, вызванные инфекцией или возникновением опухолей. Модификация также может заключаться во введении новой генетической информации в клетки-мишени иммунной системы или же в клетки самой иммунной системы.

В последние годы возможности и суть генетической терапии претерпели изменения и получили значительное распространение. Наряду с осуществимостью коррекции наследственных генетических нарушений (муковисцидоз, гемофилия и др.), технологии генетической терапии направлены также на борьбу с приобретенными заболеваниями (рак, СПИД, сосудистые заболевания, остеоартриты, диабет, болезни Паркинсона и Альцгеймера).

До настоящего времени генная терапия клеток зародышевых линий, в силу технических сложностей и этических соображений, недостаточно изучена [12]. Пока что исследователи сосредоточили свое внимание на генной терапии соматических клеток, приемлемых для каждого индивидуума, но не передающихся последующим поколениям. Основное требование, предъявляемое к генной терапии, – непрерывное воспроизводство терапевтических продуктов генов без каких-либо вредных побочных эффектов.

Выводы

1. За последние десятилетия генетиками и молекулярными биологами накоплен огромный

объем информации, который требует не просто осмысления, а пересмотра концепций, на которых основываются принципы понимания организации живых систем.

2. Функциональные процессы, протекающие в одной клетке, невероятно сложные. Они становятся чрезвычайно сложными в целостном многоклеточном организме. В эти процессы вовлечено множество переменных составляющих, которые взаимодействуют друг с другом, формируя многомерные пространственно-временные сети. Поэтому конечный эффект не может быть выведен при механическом сложении составляющих. Складывается понимание, что существующие методы исследований сложных систем не всегда адекватны. Поэтому вводятся определенные понятия и термины для конкретизации объема знаний в той или иной области генетики – науки о наследственности и изменчивости всех живых организмов.

3. Расшифровка структуры генома показала наличие в нем большого потенциала функциональной информации, использовать которую ученые в полной мере еще не могут, но достижения в области генной инженерии позволили выделить особую форму лечения генами – генную терапию, которая продолжает оставаться одним из ведущих направлений молекулярной медицины и которая в ближайшее время будет оказывать значительное влияние на здоровье человечества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бариляк І.Р., Ковальчук Л.Є., Скибан Г.В. Медико-генетичний тлумачний словник. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 376 с.
2. Жегунов Г.Ф., Жегунова Г.П. Цитогенетические основы жизни: Учеб. пособие для студентов высш. учеб. заведений. – Харьков: Золотые страницы, 2004. – 672 с.
3. Ридли М. Геном: автобиография вида в 23 главах / М. Ридли; [пер. с англ. и ред. к.б.н. О. Н. Ревы]. – М.: Эксмо, 2008. – 432 с.
4. Путинцева Г.Й. Медична генетика: Підручник. – 2-е вид., перероб. та доп. – К.: Медицина, 2008. – 392 с.
5. Запорожан В.М., Бажора Ю.І., Шевеленкова А.В., Чеснокова М.М. Медична генетика: Підручник для вузів. – Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2005. – 260 с.
6. Запорожан В.М., Сердюк А.М., Бажора Ю.І. та ін. Спадкові захворювання і природжені вади розвитку в перинатологічній практиці. – К.: Здоров'я, 1997. – 360 с.
7. Медична генетика: Підручник / Кол. авт.; За ред. О.Я. Гречаніної, Р.В. Богатирьової, О.П. Волосовця. – К.: Медицина, 2007. – 536 с.
8. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. Медицинская цитогенетика. – М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2006. – 300 с.
9. Генетична медицина / В.М. Запорожан, В.А. Кордюм, Ю.І. Бажора та ін.; За ред. В. М. Запорожана. – Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2008. – 432 с.
10. Кордюм В.А. Наша «шагреновая кожа» – это наша проблема. Нам ее и решать. 6. Возврат долга // Біополімери і клітина. – 2005. – 21, № 6. – С. 485–514.
11. Глазко В.И., Глазко Г.В. Введение в генетику, биоинформатика, ДНК-технология, генная терапия, ДНК-экология, протеомика, метаболика / Под ред. проф. Т.Т. Глазко. – К.: КВЦ, 2003. – 640 с.
12. Wheatley D.N. Cell biology revisited: fifty years of reflection on progress in cell biology // Abstract book of the international symposium on cell biology jointly with 3-rd Ukrainian congress for cell biology, May, 16–20, 2012. – Yalta, 2012. – P. i-ii.

PISKYN R.P., SAVITSKA E.A., LILEVSKA A.A, KLYMCHUK I.N.

*Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical University,
Ukraine, 21018, Vinnitsa, Pirogov str., 56, e-mail: piskyn2006@mail.ru*

**FROM HUMAN GENETICS TO GENE THERAPY – THE EVOLUTION OF TERMS
AND CONCEPTS, KNOWLEDGE AND PRACTICES**

Aim. Genetics is developing so rapidly that not only the general public, but also experts do not have time to keep an eye on changes of our ideas of the fundamental basis of life and heredity. **Methods.** Research, evolutionary-historical and bibliographical methods have been used. **Results.** It became clear that the functional processes in a cell are incredibly complex. They become extremely difficult in the whole multicellular organism. In these processes involved many of variable components that interact with each other, and form a multidimensional spatiotemporal network. Therefore, the final effect can not be deduced by mechanical addition of components. Therefore some concepts and terms have been introduced to concretize the volume of knowledge and practical use of them in a particular field of genetics – the science of heredity and variation of all living organisms. **Conclusions.** For the last decades genetics and molecular biology have accumulated a huge volume of information, which requires not just understanding but also review of concepts, on which the principles of understanding organization of living systems are based.

Keywords: human genetics, medical genetics, clinical genetics, cytogenetics, gene therapy.