

ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ. ГЕНЕТИКА.

Основные отличия биологии конца XX–начала XXI в. от классической биологии:

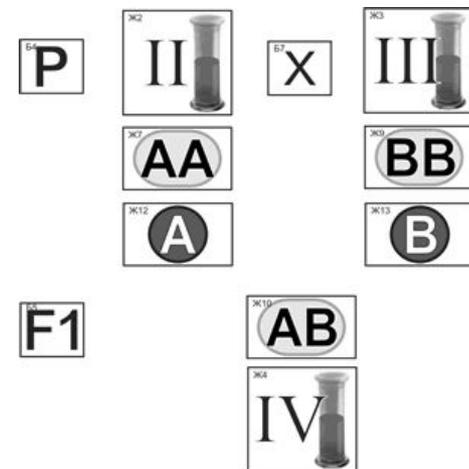
- 1.** Популяционный стиль мышления современной биологии. Единицей эволюционных процессов выступает популяция.
- 2.** Возрастает ответственность ученого-биолога за использование результатов его исследования.
- 3.** В начале XXI в. основные направления развития комплекса биологических наук заключаются в выявлении взаимосвязей биологического и социального в человеке и обществе; в изучении биосферы как закономерного явления в эволюции Вселенной.
- 4.** Биология становится лидером естествознания.

ГЕНЕТИКА

Новый этап в развитии биологии начался с появлением **генетики**. **Генетика** – это наука о наследственности (способности живых организмов передавать свои признаки и свойства из поколения в поколение) и изменчивости (способности приобретать новые признаки) организмов и методах управления ими.

Основные законы генетики были экспериментально открыты Г. Менделем и опубликованы в 1865 г. Он скрещивал растения гороха, различающиеся по отдельным признакам, и на основе полученных результатов обосновал идею о существовании наследственных задатков, ответственных за проявление признаков.

В своих работах Мендель применил **метод гибридологического анализа**, и математически обработал полученные результаты.



Выявленные на основе анализа результатов моногибридного скрещивания закономерности наследования признаков Г. Мендель сформулировал в виде следующих правил (позже они стали называться законами).



Г. Мендель

Правило единообразия гибридов первого поколения (первый закон Менделя):

При моногибридном скрещивании у гибридов первого поколения проявляются только доминантные признаки — оно фенотипически единообразно.

скрещивание называют моногибридным, если прослеживают наследование лишь одной пары признаков, если прослеживают наследование двух пар признаков, то скрещивание называют дигибридным;

доминантные — это преобладающие признаки, в отличие от рецессивных (подавляемых);

фенотип — совокупность всех признаков и свойств организма, которые выявляются в процессе индивидуального развития в данных условиях.

Закон расщепления (второй закон Менделя):

При самоопылении гибридов первого поколения в потомстве происходит расщепление признаков в отношении 3:1 – образуются две фенотипические группы (доминантная и рецессивная).

Закон независимого наследования (третий закон Менделя):

При дигибридном скрещивании у гибридов каждая пара признаков наследуется независимо от других и дает с ними разные сочетания. Образуются четыре фенотипические группы, характеризующиеся отношением 9:3:3:1.

Гипотеза чистоты гамет:

Находящиеся в каждом организме пары альтернативных признаков не смешиваются при образовании гамет и по одному от каждой пары переходят в них в чистом виде.

Согласно этой гипотезе гамета диплоидного гибрида может нести лишь один из двух аллелей данного гена, привнесенных при оплодотворении разными родителями; гамета не может быть гибридной, поскольку она несет аллель одного из родителей в чистом виде, в котором он был привнесен гаметой этого родителя в гибридную зиготу.

Гаметы - половые, или репродуктивные, клетки животных и растений, обеспечивающие при слиянии развитие новой особи и передачу наследственных признаков от родителей потомкам. Гаметы обладают одиночным (гаплоидным) набором хромосом. Две гаметы, принадлежащие особям разного пола, сливаясь при оплодотворении, образуют **зиготу**, получающую полный (обычно двойной - диплоидный) набор хромосом и дающую начало новому организму.

Аллелями называются взаимоисключающие контрастные признаки.

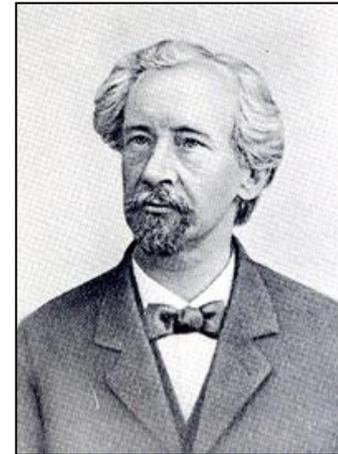
Хромосома - самовоспроизводящийся структурный элемент ядра клетки, содержащий ДНК, в которой заключена генетическая (наследственная) информация. Число, размер и форма хромосом строго определены и специфичны для каждого вида.

Открытие Менделем законов дискретной наследственности показало, что возникающие у организмов мутации не исчезают, а сохраняются в популяциях в гетерозиготном виде, и тем самым позволило устранить одно из возражений против теории Ч. Дарвина, высказанное англичанином Ф. Дженкином (известное как «кошмар Дженкина»). Ф. Дженкин утверждал, что величина полезного наследственного изменения, которое может возникнуть у любой особи, в последующих поколениях будет уменьшаться и с течением времени исчезнет.

Несмотря на то что законы дискретной наследственности явились основой для развития такого нового направления в биологии, как генетика, работы Г. Менделя оставались практически неизвестными почти 35 лет - с 1865 по 1900 гг.

В 1900 г. законы Менделя были переоткрыты независимо друг от друга сразу тремя учеными - Г. де Фризом в Голландии, К. Корренсом в Германии и Э. Чермаком в Австрии, что дало толчок к развитию генетических исследований.

В 1901–1903 гг. Г. де Фриз выдвинул мутационную теорию изменчивости, которая сыграла большую роль в дальнейшем развитии генетики



Г. де Фриз

Изучая закономерности наследования В. Иогансен предложил называть менделевские «наследственные факторы» словом «ген»:

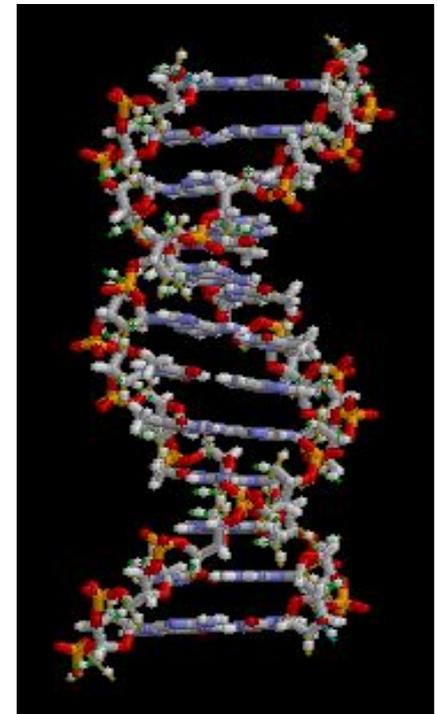
ген — единица наследственного материала, ответственная за формирование какого-либо элементарного признака.

В. Иогансен дал обоснованное разграничение между понятиями «генотип» и «фенотип» (1909 г.):

Генотип — совокупность всех генов, которые имеются у данного организма.

Совокупность всех вариантов каждого из генов, входящих в состав генотипов некоторой группы особей, называется **генофондом**.

Фенотип — совокупность всех признаков и свойств организма, которые выявляются в процессе индивидуального развития в данных условиях.



В 1902–1907 гг. У. С. Саттон, Э Вильсон и Т. Бовери установили взаимосвязь между законами дискретной наследственности и распределением хромосом в процессе клеточного деления (**митоз**) и созревания половых клеток (**мейоз**).

Они установили, что гены находятся в хромосомах, т. е. гены, контролирующие те или иные признаки, не что иное, как участки хромосом. Это явилось началом создания хромосомной теории наследственности.

Т. Г. Морганом (1910–1911) было установлено, что гены расположены в хромосомах в линейном порядке, образуя группы сцепления. Данные исследования способствовали разработке теоретических основ теории естественного отбора.



Т. Г. Морган

Хромосо́мы - включения в ядре эукариотической клетки, которые становятся легко заметными в определенных фазах клеточного цикла (во время митоза или мейоза). Хромосомы представляют собой высокую степень конденсации хроматина, постоянно присутствующего в клеточном ядре. В хромосомах сосредоточена большая часть наследственной информации.

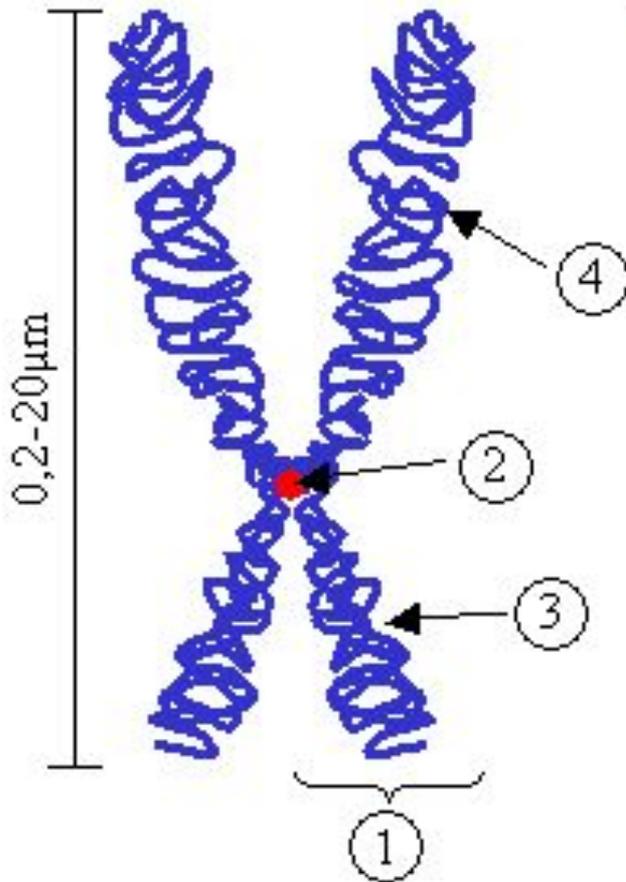
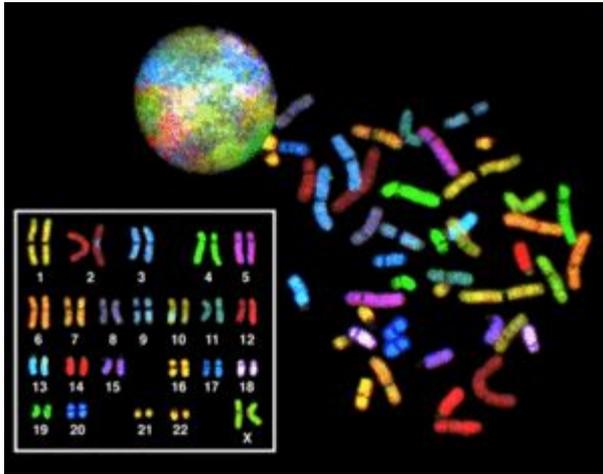


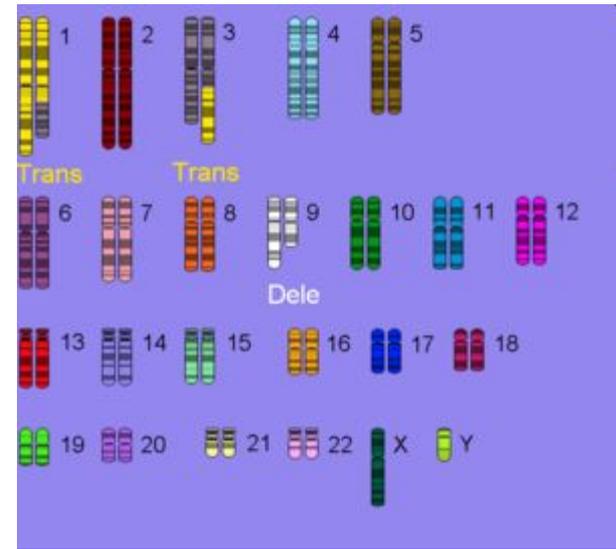
Схема строения хромосомы в поздней профазе - метафазе митоза:

- 1 - хроматида;
- 2 - центромера;
- 3 - короткое плечо;
- 4 - длинное плечо.



Изображение набора хромосом (справа) и систематизированный женский кариотип 46 XX (слева).

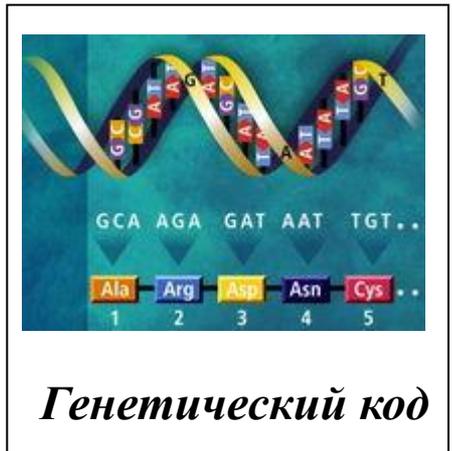
Для обозначения половых хромосом используются различные символы, зависящие от специфики определения пола таксона. Так, у большинства млекопитающих женский кариотип гомогаметен, а мужской гетерогаметен, соответственно, запись половых хромосом самки XX, самца - XY.



Индивидуальный кариотип мужчины с транслокацией 21-х участков короткого (p) и длинного плечей (q) 1-й и 3-й хромосом и делецией 22-го участка длинного плеча (q) 9-й хромосомы

В 1944 г. американскими биохимиками (О. Эвери и др.) было установлено, что носителем свойства наследственности является ДНК. ДНК представляет собой природный полимер, который содержится в ядрах клеток организмов. Открытие химической природы гена послужило толчком к развитию молекулярной биологии как самостоятельной науки.

В 1953 г. Ф. Крик и Дж. Уотсон описали пространственную модель строения ДНК. Было установлено, что молекула ДНК состоит из двух комплементарных полинуклеотидных цепей, закрученных одна вокруг другой в спираль, каждая из которых выступает в качестве матрицы для синтеза новых аналогичных цепей. Цепи построены из большого числа мономеров 4 типов (**нуклеотиды**). Сочетание трех рядом стоящих нуклеотидов в цепи ДНК образует **генетический код**.



Генетический код

Свойства генетического кода:

а) Код триплетен

Каждая из 20 аминокислот зашифрована последовательностью 3-х нуклеотидов. Эта последовательность называется кодоном.

б) Код вырожден.

Каждая аминокислота кодируется более, чем одним кодоном (от 2 до 6 кодонов на одну аминокислоту).

в) Код однозначен.

Каждый кодон соответствует только одной аминокислоте.

г) Генетический код универсален, т. е. един для всех живых организмов планеты.

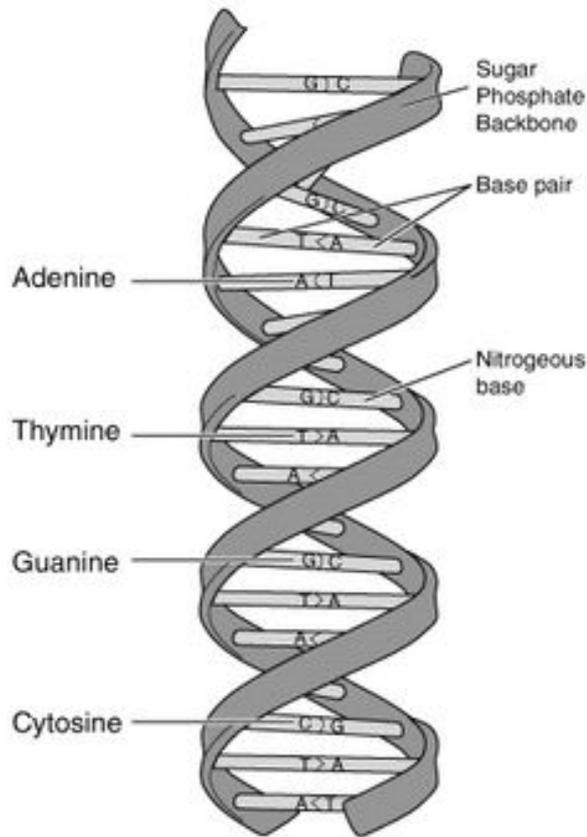
- Таким образом, ген представляет собой чередование "слов из трех букв" - кодонов, образованных из четырехбуквенного алфавита.

Этапы развития генетики

- Грегор Мендель (1822-1884) открыл законы наследственности.
- Август Вейсман (1834-1914) показал, что половые клетки обособлены от основного организма и поэтому не подвержены влияниям, действующим на соматические ткани.
- Гуго де Фриз (1848-1935) открыл существование наследственных мутаций.
- Томас Морган (1866-1945) создал хромосомную теорию наследственности.

- Герман Меллер (1890-1967) в 1927 году установил, что генотип может изменяться под действием рентгеновских лучей.
- Джордж Бидл и Э. Татум в 1941 выявили генетическую основу процессов биосинтеза.
- Джеймс Уотсон и Френсис Крик предложили модель молекулярной структуры ДНК и механизма её репликации.

Ген



- Ген – единица генетической информации.
- Ген является элементарной функциональной единицей на молекулярно-генетическом уровне организации жизни.
- Размер гена складывается из размеров его структурной и регуляторной частей.

Классификация генов

1. По месту локализации генов в структурах клетки.

А) ядерные

Б) цитоплазматические

2. По функциональному значению.

А) структурные

Б) регуляторные

Классификация генов

3. По влиянию на физиологические процессы в клетке.

- А) летальные
- Б) условно летальные
- В) супервитальные
- Г) гены-мутаторы
- Д) гены-антимутаторы

Микробиологический синтез

В основе - использование микроорганизмов для синтеза различных веществ.

Например, использование микроорганизмов синтезирующих пенициллин и другие антибиотики для промышленного производства лекарственных препаратов.

Сейчас идут поиски видов микроорганизмов, которые обладают способностью синтезировать в наибольших количествах другие необходимые вещества. В частности, учёные работают над тем, чтобы сделать выгодным производство с помощью микроорганизмов обычных химических продуктов: ацетон, различных спиртов, простых органических кислот, окиси пропилена и т. п. На микробиологической основе пытаются производить горючее: метан и спирт.

Генная инженерия

В 1972 г. в США была получена рекомбинация ДНК, что привело к формированию нового направления в молекулярной биологии – генной инженерии. **Генная инженерия** – это раздел молекулярной биологии, который связан с целенаправленным получением с помощью генетических и биохимических методов организмов с новыми, в том числе и не встречающимися в природе, комбинациями наследственных признаков. На современном этапе с помощью генной инженерии созданы бактерии, способные синтезировать необходимые белки, аминокислоты, ферменты, витамины, гормоны и т. д.



В основе генной инженерии лежат достижения молекулярной биологии и прежде всего установление универсальности генетического кода (у всех организмов включение одних и тех же аминокислот в строящуюся полипептидную цепь белка кодируется одними и теми же последовательностями трех нуклеотидов в цепи ДНК). В генной инженерии реализуется возможность получения и направленного использования фрагментов нуклеиновых кислот, выделения отдельных участков полинуклеотидной цепи с точностью до одного нуклеотида и осуществления синтеза нуклеиновых кислот с новыми сочетаниями нуклеотидных звеньев.



К середине 80-х гг. XX в. стало возможным выделение практически любого гена в виде одного или нескольких фрагментов ДНК. Появилась возможность снабжать синтезированные, «сконструированные» и природные гены различными регуляторными нуклеотидными последовательностями, заменять, вставлять, удалять нуклеотиды в строго заданных участках гена, укорачивать или достраивать его. Перенос чужеродного генетического материала в реципиентные клетки и его размножение в них обеспечивает векторная часть гибридной молекулы, а синтез специфического белка - встроенный фрагмент.

С помощью методов генной инженерии были обнаружены отклонения в строении определенных участков генов человека, которые являются причиной наследственных болезней.

Из практических достижений генной инженерии наиболее важными являются создание продуцентов биологически активных белков - инсулина, интерферона, гормона роста и др., а также разработка способов активизации звеньев обмена веществ, которые связаны с образованием низкомолекулярных биологически активных соединений.

Клонирование

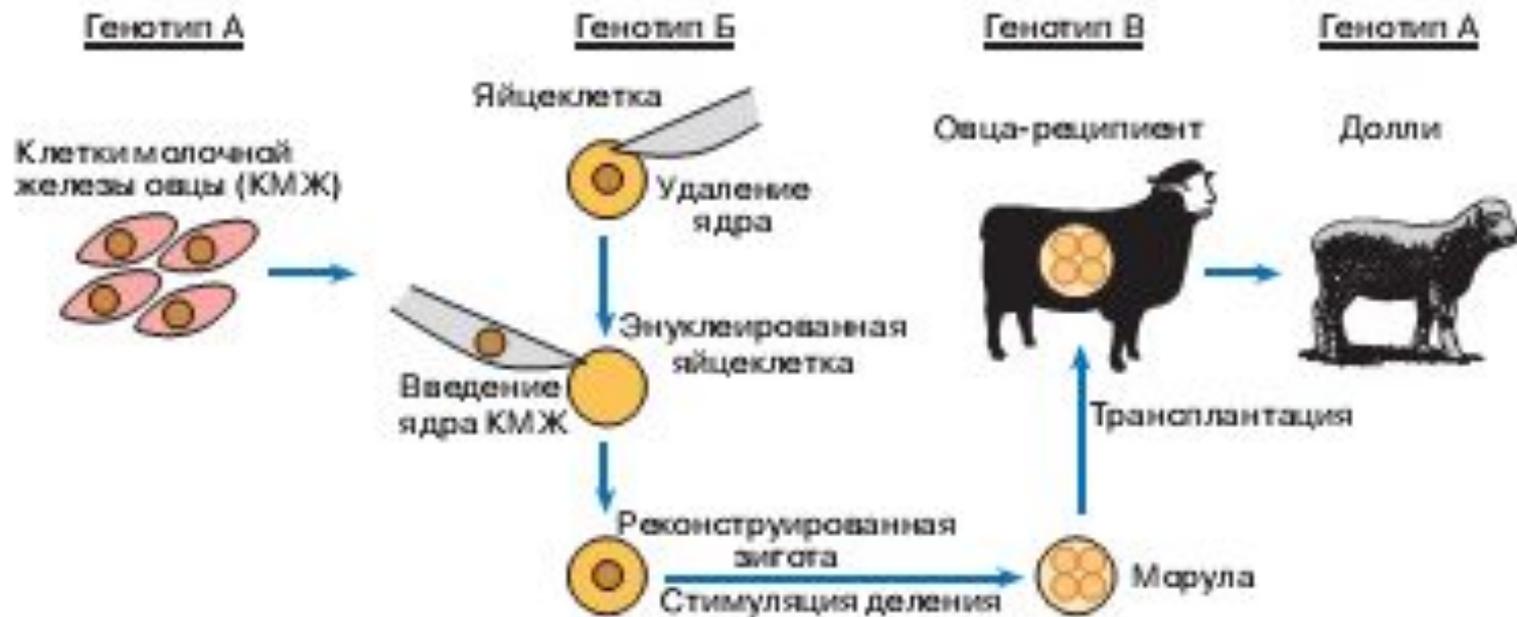
"Термин " клон происходит от греческого слова "klon", что означает - веточка, побег, черенок, и имеет отношение прежде всего к вегетативному размножению. **Клонирование - создание организма, генетически идентичного другому организму.**

Вопреки распространённому заблуждению, клон не обязательно является полной копией оригинала, так как при клонировании копируется только генотип, а фенотип не копируется.



В начале 1997 года Уилмут опубликовал статью, где сообщалось, что в результате использования донорского ядра клетки молочной железы овцы было получено клональное животное - овца по кличке Долли. Последняя работа методически во многом повторяет предыдущее исследование, но в ней ученые использовали не только эмбриональные, но еще и фибробластоподобные клетки (фибробласты - клетки соединительной ткани) плода и клетки молочной железы взрослой овцы.





Принцип получения клона млекопитающих, использованный в опытах Яна Уилмата.

Особый интерес вызывают опыты группы ученых из университета в Гонолулу во главе с Риузо Янагимачи. Авторам удалось усовершенствовать метод Вильмута, они отказались от электрической стимуляции слияния донорской соматической клетки с яйцеклеткой и изобрели такую микропипетку, с помощью которой можно было безболезненно извлекать ядро из соматической клетки и трансплантировать его в обезъядренную яйцеклетку.

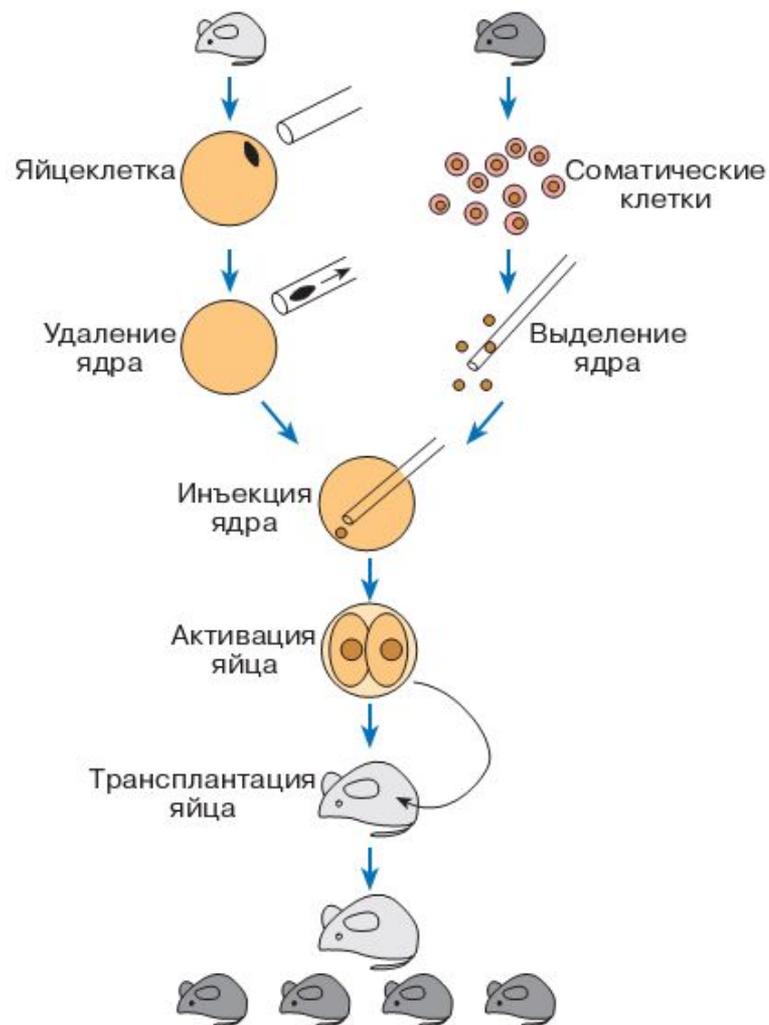


Схема эксперимента Р. Янагимачи по получению клона мыши

Первой страной в мире, ученые которой удачно клонировали в 2004 г. человеческий эмбрион и вырастили его "стволовые" клетки стала Южная Корея.



Чтобы обсуждать вопрос о клонировании, имеет смысл выделить два аспекта: методический и этический.

Законодательство о клонировании человека

19 февраля 2005 г. Организация Объединенных Наций призвала страны-члены ООН принять законодательные акты, запрещающие все формы клонирования, так как они «противоречат достоинству человека» и выступают против «защиты человеческой жизни». Декларация ООН о клонировании человека, принятая резолюцией 59/280 Генеральной Ассамблеи от 8 марта 2005 г., содержит призыв к государствам-членам запретить все формы клонирования людей в такой мере, в какой они несовместимы с человеческим достоинством и защитой человеческой жизни.

Единственный на сегодняшний день международный акт, устанавливающий запрет клонирования человека – Дополнительный Протокол к Конвенции о защите прав человека и человеческого достоинства в связи с применением биологии и медицины, касающийся запрещения клонирования человеческих существ. 1 марта 2001 г. после ратификации 5 странами этот Протокол вступил в силу.

В России принят Федеральный закон «О временном запрете на клонирование человека» от 20 мая 2002 г. № 54-ФЗ.

Закон вводит временный (сроком на пять лет) запрет на клонирование человека.

Под клонированием человека в Законе понимается «создание человека, генетически идентичного другому живому или умершему человеку, путем переноса в лишенную ядра женскую половую клетку ядра соматической клетки человека», т.е. речь идет только о репродуктивном, а не терапевтическом клонировании.

Во многих странах мира предусмотрена уголовная ответственность за клонирование человека.



Начало нового витка гонки по клонированию?

Сенат Австралии в 2006 г. проголосовал за окончание действовавшего в стране четырехлетнего запрета на клонирование человеческих эмбрионов для получения стволовых клеток, признав, что ожидаемая польза превалирует над моральными сомнениями.

Речь идет о терапевтическом клонировании, под которым подразумевается извлечение ядра из неоплодотворенной женской яйцеклетки и замещение его ДНК соматической клетки другого человеческого организма. Из развивающегося в лабораторных условиях эмбриона извлекается культура стволовых клеток, которые могут быть использованы для заместительной терапии, восстановления утраченных функций различных органов.

В 2007 г. правительство Великобритании дало лицензию Яну Уилмату на проведение опытов по клонированию человеческих органов в медицинских целях. Контролировать проведение опытов по клонированию человеческих органов будет Управление по оплодотворению и эмбриологии человека.



ЧТО ДАЛЬШЕ ??????

Геном человека

Геном человека - международная программа, конечной целью которой является определение нуклеотидной последовательности (секвенирование) всей геномной ДНК человека, а также идентификация генов и их локализация в геноме (картирование).

Исходная идея проекта зародилась в 1984 среди группы физиков США. В 1988 Объединенный комитет, куда входили Министерство энергетики США и Национальные институты здоровья, представили обширный проект, одной из задач которого было секвенирование генома человека. Комитету удалось убедить Конгресс выделить на проект 3 млрд. долларов (один нуклеотид ДНК – за один доллар). Вскоре к проекту присоединились другие страны (Англия, Франция, Япония и др.). В России в 1988 с идеей секвенирования генома человека выступил академик А.А. Баев, и в 1989 в нашей стране был организован научный совет по программе «Геном человека».

В 1990 была создана Международная организация по изучению генома человека (HUGO), вице-президентом которой в течение нескольких лет был академик А.Д. Мирзабеков. С самого начала работ по геномному проекту ученые договорились об открытости и доступности всей получаемой информации для его участников независимо от их вклада и государственной принадлежности. Все 23 хромосомы человека были поделены между странами-участницами. Российские ученые должны были исследовать структуру 3-й и 19-й хромосом. Вскоре финансирование этих работ в нашей стране было урезано, и реального участия в секвенировании Россия не принимала. Программа геномных исследований в нашей стране была полностью перестроена и сконцентрирована на новой области – биоинформатике, которая пытается с помощью математических методов понять и осмыслить все, что уже расшифровано.

Закончить работу предполагалось через 15 лет, т.е. примерно к 2005 г. Однако скорость секвенирования с каждым годом возрастала, и если в первые годы она составляла несколько миллионов нуклеотидных пар за год по всему миру, то на исходе 1999 частная американская фирма «Celera», возглавляемая Дж. Вентером (J.Venter), расшифровывала не менее 10 млн. нуклеотидных пар в сутки. 6 апреля 2000 состоялось заседание Комитета по науке Конгресса США, на котором Вентер заявил, что его компания завершила расшифровку нуклеотидной последовательности всех существенных фрагментов генома человека и что предварительная работа по составлению нуклеотидной последовательности всех генов (предполагалось, что их 80 тыс. и что они содержат примерно 3 млрд. нуклеотидов), наконец, завершена.

В результате в феврале 2001 в специальных выпусках двух авторитетнейших научных журналов, «Science» и «Nature», были отдельно опубликованы результаты исследований «Celera» и HUGO и приведены полные нуклеотидные последовательности генома человека, охватывающие около 90% его длины.

Самые большие надежды и ученые, и общество возлагают на возможность применения результатов секвенирования генома человека для лечения генетических заболеваний.

Еще одно важное применение результатов секвенирования – идентификация новых генов и выявление среди них тех, которые обуславливают предрасположенность к тем или иным заболеваниям.

Важный практический аспект variability генома – возможность идентификации личности. Чувствительность методов «геномной дактилоскопии» такова, что достаточно одной капли крови или слюны, одного волоса, чтобы с абсолютной достоверностью (99,9%) установить родственные связи между людьми.

Проблемы

1. Лишь 3% генома человека кодируют белки и участвуют в регуляции действия генов в ходе развития.
2. Не определены функции остальных участков ДНК.
3. Около 10% генома человека составляют так называемые Alu-элементы. Они появились неизвестно откуда в ходе эволюции у приматов, и только у них. причудливым образом, то образуя сгустки, то прерывая гены.
4. На единицу длины ДНК приходится все меньше информации о структуре белков и РНК и все больше информации «ни о чем», на самом деле просто непонятой и непрочитанной нами.

Опасения

1. Идея «генетического паспорта», в котором будет указано, несет ли данный человек опасную для здоровья мутацию. Предполагается, что эти сведения будут конфиденциальными, но никто не может гарантировать, что не произойдет утечки информации. Прецедент уже был в случае «генетической паспортизации» афроамериканцев с той целью, чтобы определить, являются ли они носителями гена гемоглобина, содержащего мутацию, которая связана с серповидноклеточной анемией.

2. Другая опасность – эксперименты по трансгенезу, созданию организмов с пересажеными от других видов генами, и распространению таких «химер» в окружающей среде. Здесь особую опасность представляет необратимость процесса. Мобильные гены, открытые МакКлинток у растений, и сходные с ними плазмиды микроорганизмов передаются в природе от вида к виду. Ген, вредный или полезный (с точки зрения человека) для одного вида, может со временем перейти к другому виду и непредсказуемым образом изменить характер своего действия.

В Америке мощная биотехнологическая компания «Монсанто» создала сорт картофеля, в клетки которого включен бактериальный ген, кодирующий токсин, который убивает личинок колорадского жука. Утверждалось, что этот белок безвреден для человека и животных, однако страны Европы не дали разрешения на выращивание у себя этого сорта. Картофель испытывался в России. Опыты с трансгенными растениями предусматривают строжайшую изоляцию участков с подопытными растениями, однако на охраняемых полях с трансгенными растениями Института фитопатологии в Голицыне под Москвой ремонтные рабочие выкопали картошку и тут же ее съели.

На юге Франции ген устойчивости к насекомым «перескочил» от культурных растений к сорнякам. Другой пример опасного трансгеноза – выпуск в озера Шотландии лосося, который набирает вес в 10 раз быстрее, чем обычный лосось. Существует опасность, что этот лосось попадет в океан и нарушит сложившееся популяционное равновесие у других видов рыб.

Расшифровка последней хромосомы

Это самая крупная хромосома стала последней из 23 хромосом человека (22 парных плюс половые), расшифрованной в рамках проекта "Геном человека" (Human Genome), сообщило агентство Reuters в 2006 г.

Хромосома 1 содержит почти в два раза больше генов, чем обычная хромосома, и составляет 8% генетического кода человека.

В данной хромосоме содержится 3141 ген, в том числе те, которые связаны с такими заболеваниями, как рак, болезни Альцгеймера и Паркинсона. "Данное достижение закрывает важный этап проекта "Геном человека", - говорит Саймон Грегори, руководитель проекта, которым занимается британский Институт Сэнгера.

На секвенирование хромосомы 1 понадобилось 10 лет работы 150 британских и американских ученых. Результаты работы помогут исследователям во всем мире развивать методы диагностики и лечение рака, аутизма, психических расстройств и других заболеваний.

Что можно ждать от геномных исследований в ближайшие 40 лет?

Вот как сформулировал прогноз Ф.Коллинз, руководитель программы "Геном человека" (США).

2010 год

Генетическое тестирование, профилактические меры, снижающие риск заболеваний, и геновая терапия до 25 наследственных заболеваний. Медсестры начинают выполнять медико-генетические процедуры. Широко доступна преимплантационная диагностика, яростно обсуждаются ограничения в применении данного метода. В США приняты законы для предотвращения генетической дискриминации и соблюдения конфиденциальности. Не всем доступны практические приложения геномики, особенно в развивающихся странах.

2020 год

На рынке появляются лекарства от диабета, гипертонии и других заболеваний, разработанные на основе геномной информации. Терапия рака, прицельно направленная на свойства раковых клеток. Фармакогеномика становится общепринятым подходом для создания многих лекарств. Изменение способа диагностики психических заболеваний, появление новых способов их лечения, изменение отношения общества к таким заболеваниям. Демонстрация безопасности генотерапии на уровне зародышевых клеток при помощи технологии гомологичной рекомбинации.

2030 год

Определение последовательности нуклеотидов всего генома отдельного индивида станет обычной процедурой, стоимость которой менее 1000 \$. Каталогизированы гены, участвующие в процессе старения. Проводятся клинические испытания по увеличению максимальной продолжительности жизни человека.

Лабораторные эксперименты на человеческих клетках заменены экспериментами на компьютерных моделях. Активизируются массовые движения противников передовых технологий в США и других странах.

2040 год

Все общепринятые меры здравоохранения основаны на геномике. Определяется предрасположенность к большинству заболеваний (при/до рождения).

Доступна эффективная профилактическая медицина с учетом особенностей индивида. Болезни детектируются на ранних стадиях путем молекулярного мониторинга.

Для большинства заболеваний доступна генная терапия.

Замена лекарств продуктами генов, вырабатываемыми организмом при ответе на терапию. Средняя продолжительность жизни достигнет 90 лет благодаря социоэкономическим мерам. Проходят серьезные дебаты о возможности человека контролировать собственную эволюцию.