

# Геном человека и практическая медицина.

## Регенерация как проявление целостности организма.

### ЛЕКЦИЯ 9.

**Составитель:**  
**К.б.н., доцент кафедры биологии**  
**Лазуткина Е.А.**



# План

1. Геном и здоровье человека
2. Восстановительные процессы в организме:  
регенерация, трансплантация.
3. Гомеостаз



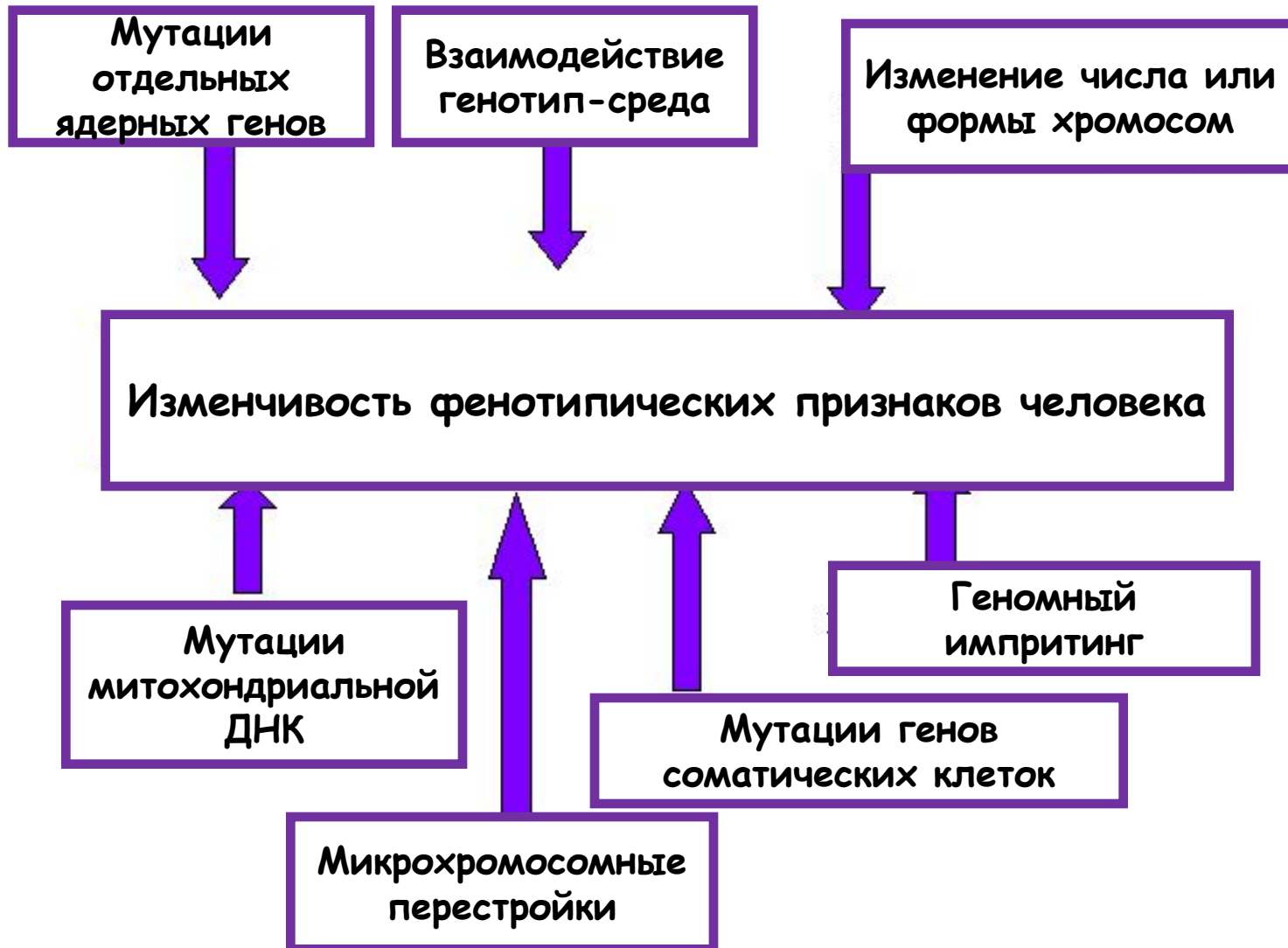
# 1. Геном и здоровье человека



Чего не понимают, тем не владеют.

И. Гёте

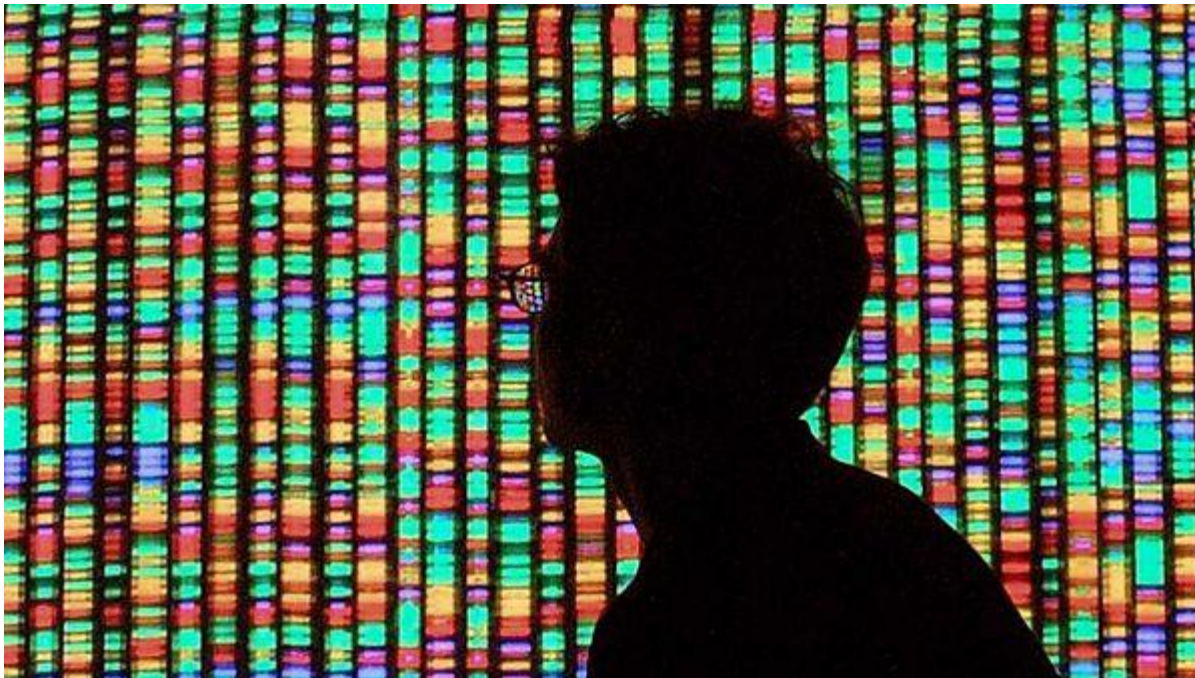
# Генетические причины фенотипической изменчивости человека



# Геном

1920 год Ганс Винклер

"совокупность генов, заключенных в гаплоидном наборе хромосом организмов одного биологического вида"



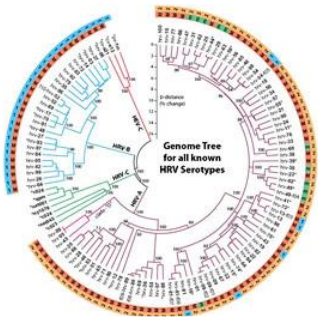
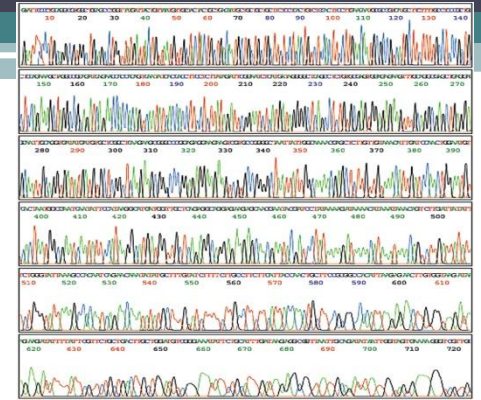
# ГЕНОМ

ДНК-геномы и  
вирусные геномы

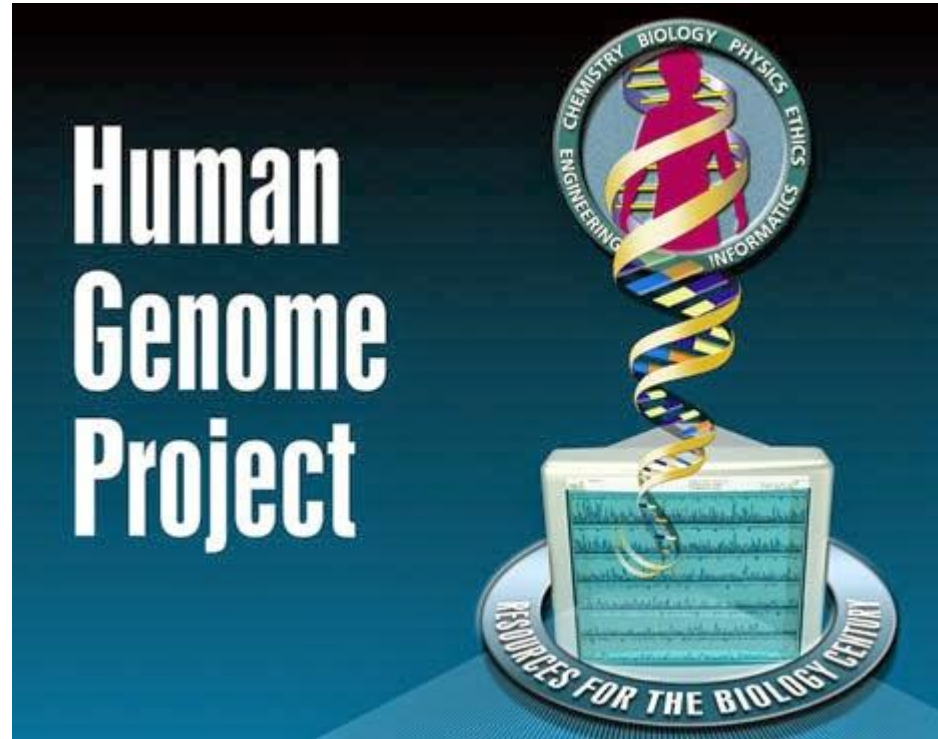
однонитевые и  
двунитевые геномы

линейные и  
кольцевые

непрерывные и прерывистые  
(сегментированные) геномы



В **1984 г.** была начата работа по полному секвенированию (определению нуклеотидной последовательности) генома человека.



В **2006 г.** эта работа была завершена.

# ПРОГРАММА «ГЕНОМ ЧЕЛОВЕКА»



## Цели:

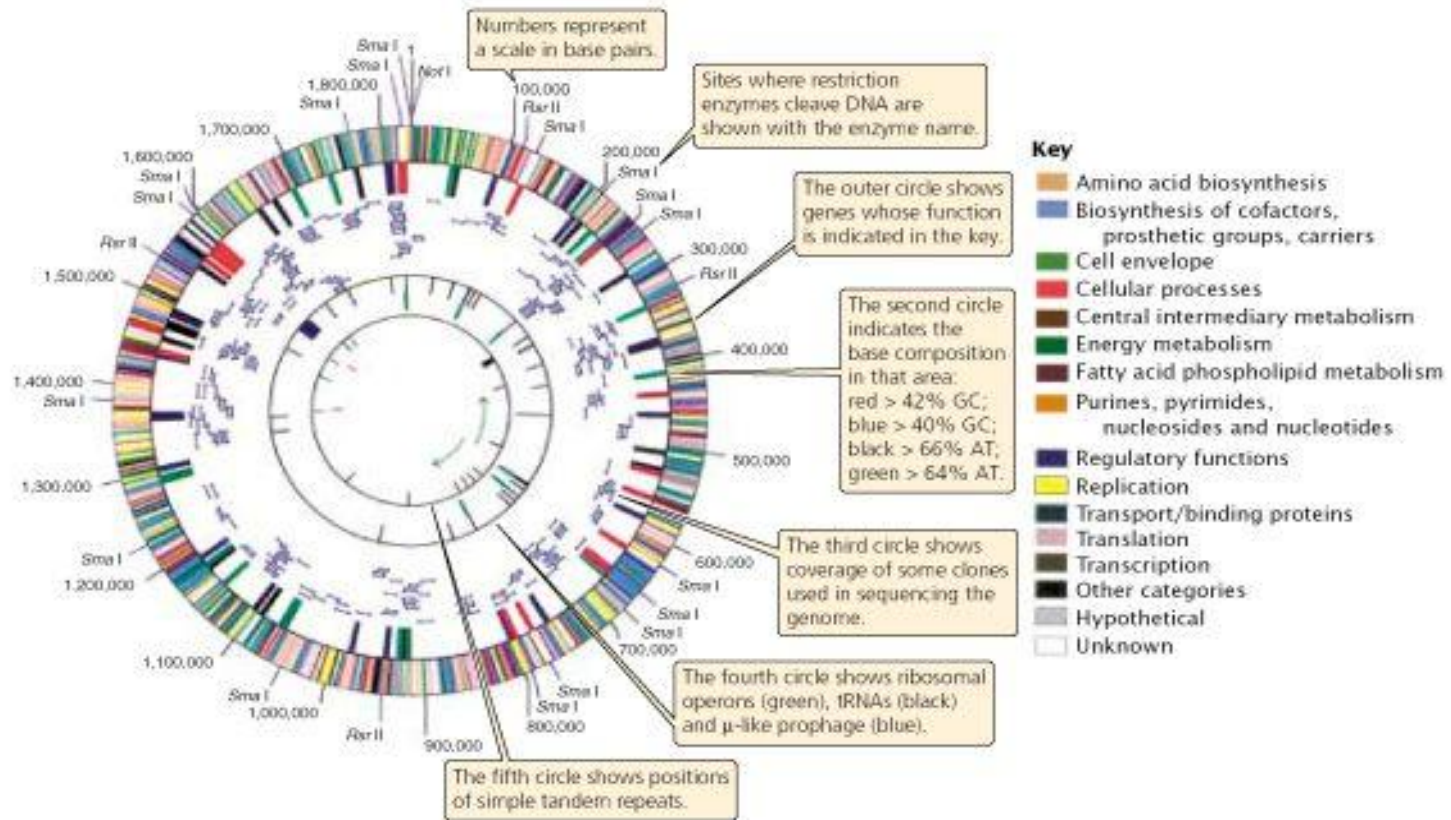
- Идентифицировать все гены (примерно 24000-26000 генов) генома человека
- Определить последовательность 3 млрд. пар нуклеотидов, составляющих геном
- Создать точные генетическую и физические карты генома человека
- Сохранить всю информацию в базах данных
- Усовершенствовать методы анализа данных
- Установить, какие этические и социальные проблемы могут возникнуть в связи с Проектом

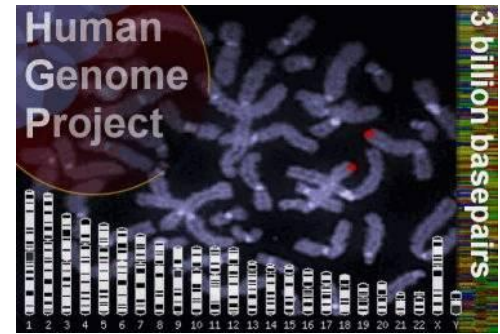
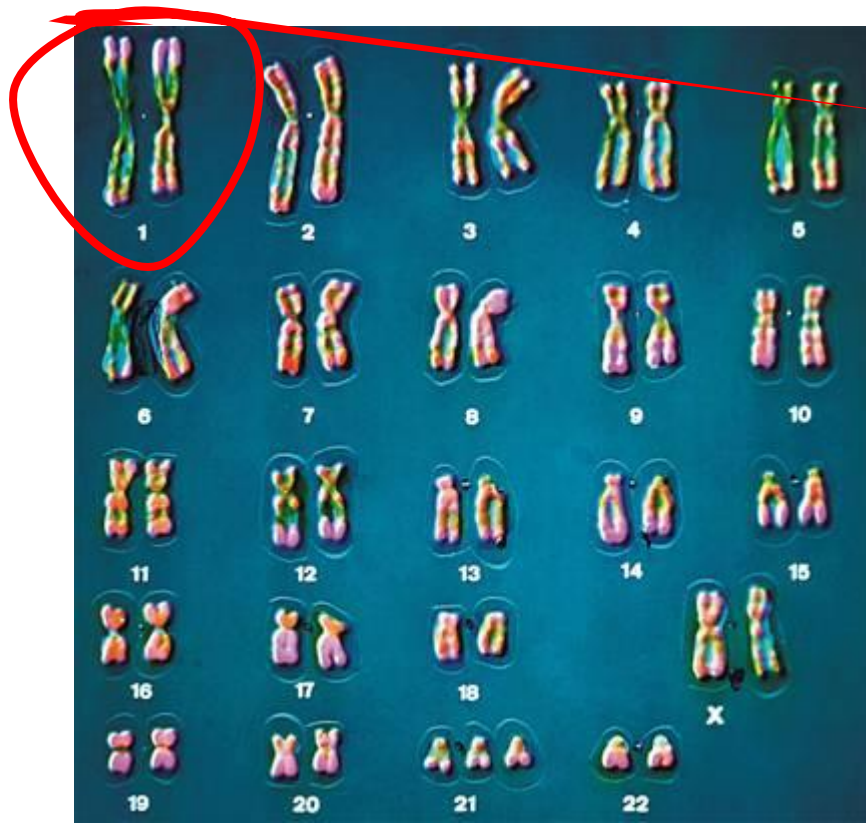


## Проект «Геном человека» (Human Genome Project)

1988 г.	Появился Национальный институт исследования генома человека (National Human Genome Research Institute, NHGRI)
1995 г.	NHGRI публикует первую полную последовательность ДНК живого организма — бактерии <i>Haemophilus influenzae</i>
1996 г.	Определен первый геном эукариотической клетки клетки дрожжей <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
1998 г.	Опубликована первая последовательность ДНК многоклеточного организма — плоского червя <i>Caenorhabditis elegans</i>
июнь 2000 г.	Проведена первая реконструкция полного генома человека
2003г.	Осуществлена полная расшифровка ДНК, оставалась только первая хромосома человека — последняя из нерасшифрованных хромосом.
17 мая 2006 г.	Секвенирована самая большая, первая хромосома.

# Бактерия *Haemophilus influenzae* была первым свободно живущим организмом, геном которого был секвенирован





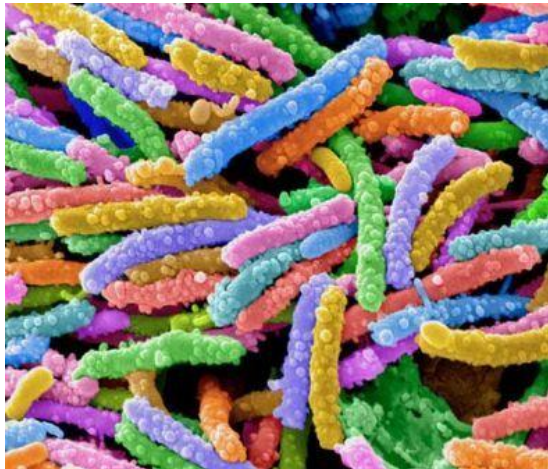
**В последовательность 1-й хромосомы входит 223 569 564 нуклеотидных оснований, что составляет около 8% от человеческого генома. Она кодирует в два раза больше генов, чем средняя человеческая хромосома – более 3000 генов, включая те, мутации которых лежат в основе развития более 350 известных заболеваний, в том числе некоторых типов рака, болезней Альцгеймера и Паркинсона, гиперлипидемии и порфирии.**

# Физический размер генома

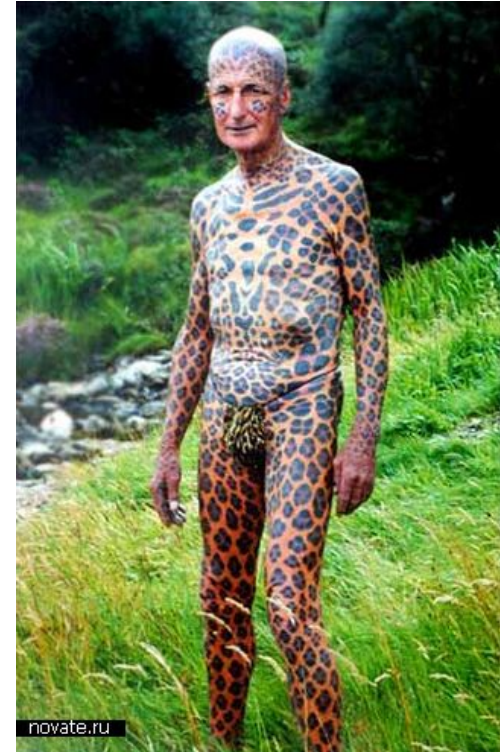
Прокариоты - до  $8 \cdot 10^6$  п.н.  
Эукариоты  $10^6$  -  $10^{11}$  п.н.

Человек  $3,3 \cdot 10^9$

кишечная палочка  $4 \cdot 10^6$



Дрозофила  $1,4 \cdot 10^8$



Физические карты генома часто представлены наборами фрагментов ДНК, упорядоченно расположенных относительно друг друга

Непрерывное перекрывание фрагментов ДНК (контиг) установлено по присутствию общего маркера – **STS**, выявляемого методом полимеразной цепной реакции или по совпадению рестрикционных карт.



Часть физической карты  
Y-хромосомы человека

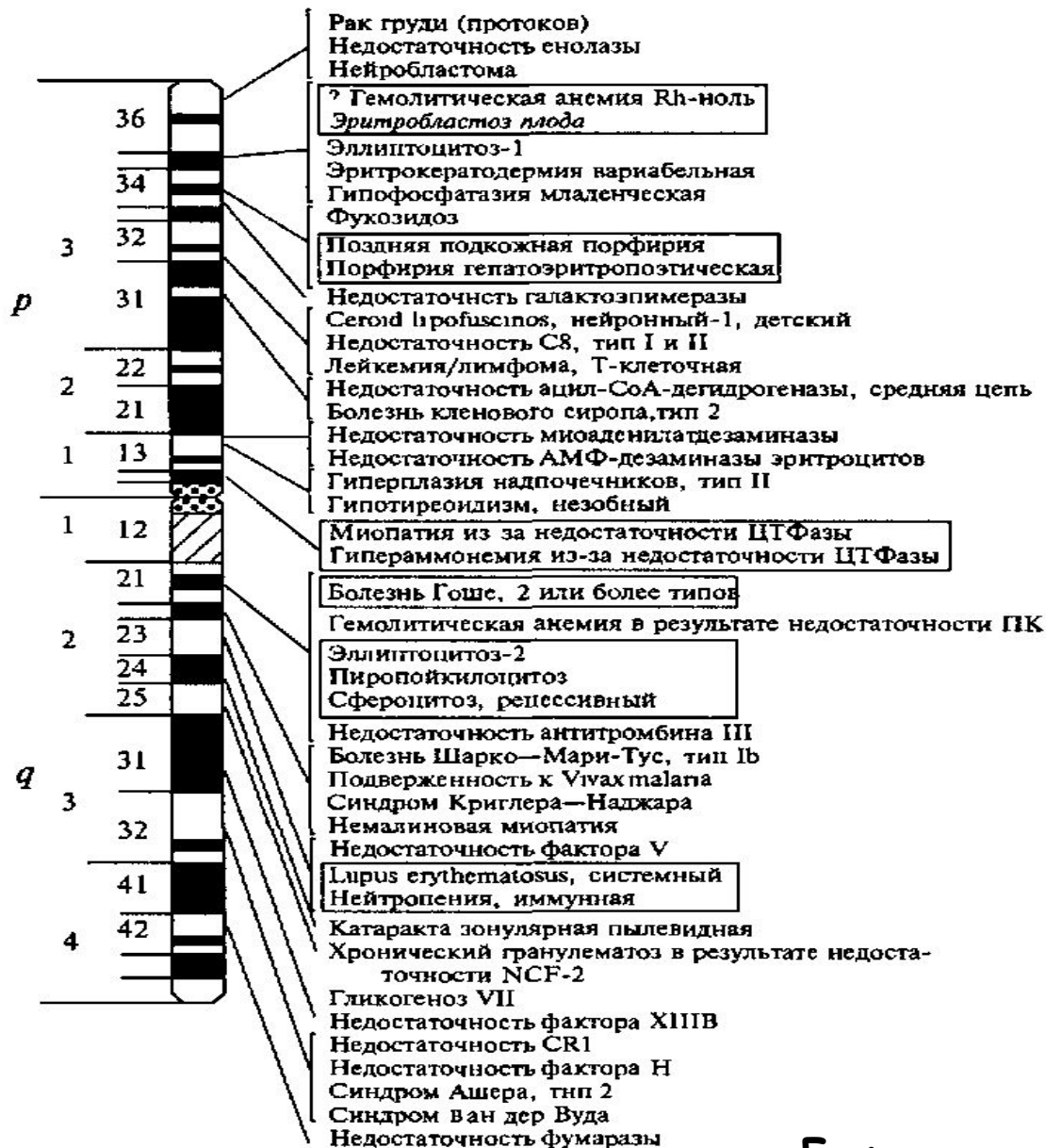
# Генетический размер генома

Морганида - единица сцепления генетических маркеров.

1 сМ соответствует физическому расстоянию на генетической карте между двумя маркерами, рекомбинация между которыми происходит с частотой 1%.

Генетический размер генома

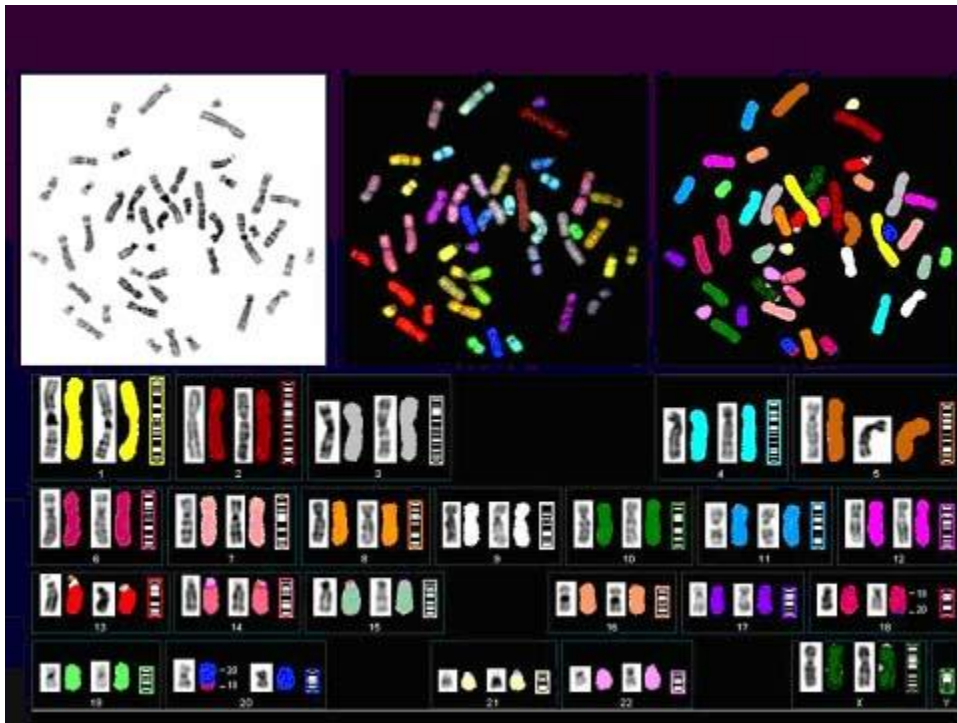
$3,3 \cdot 10^3$  сМ



Генетическая карта 1-й хромосомы человека

# Цитогенетический размер генома

**2,5-3,0 тыс. полос (бэндов),**  
выявляемых на всех хромосомах при  
дифференциальном окрашивании.





# ВКЛАД ГЕНОМНОГО УРОВНЯ В ЯВЛЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ:

## 1. **ГЕНОМ** – неслучайная, эволюционно сложившаяся

совокупность взаимодействующих генов (нуклеотидных последовательностей ДНК); в силу этого ГЕНОМ обеспечивает:

- а) биоинформационно видоспецифичный тип онтогенеза,
- б) видоспецифичный тип обмена веществ и
- в) видоспецифичный тип поведения.

2. **ВИДОСПЕЦИФИЧНАЯ СТРУКТУРА ГЕНОМА** обуславливает закономерное взаимодействие неаллельных генов и во взаимодействии с эпигенетическими факторами требующую по биоинформационному накоплению, времени, типу клеток, функциям активацию (инактивацию) генов.

## ГЕНОМЫ ЧЕЛОВЕКА и ДРУГИХ ВИДОВ ЖИВОТНЫХ (СРАВНИТЕЛЬНО-ЭВОЛЮЦИОННЫЙ АСПЕКТ)

В ГЕНОМЕ ЧЕЛОВЕКА есть ГЕНЫ:

- = ОБЩИЕ для ПРО- и ЭУКАРИОТ - 21%;
- = ОБЩИЕ для ЖИВОТНЫХ и др. ЭУКАРИОТ - 32%;
- = ОБЩИЕ для ПОЗВОНОЧНЫХ и др. ЖИВОТНЫХ - 24%;
- = ОБЩИЕ для ПОЗВОНОЧНЫХ - 22%;
- = ОБЩИЕ для ПРИМАТОВ - 90-99%;

В ГЕНОМЕ ЧЕЛОВЕКА есть ДНК от:

- = РЕТРОТРАНСПОЗОНОВ (РНК ВИРУСОВ) - 8%;
- = ДНК ТРАНСПОЗОНОВ (БАКТЕРИАЛЬНЫХ) - 3%;
- = еще 220 ГЕНОВ от БАКТЕРИЙ-СИМБИОНТОВ

## Геном человека:

- **двунитевой прерывистый ДНК-геном;**
- **содержит 3 млрд. пар оснований, 24-26 тыс. генов;**
- **только 1% приходится на долю кодирующих участков (экзонов): транскрибируемая часть генома составляет 28-30%, но транслируется до белков не более 5% (экзонная порция);**
- **45-50% ДНК генома представлено повторяющимися последовательностями.**
- **вариабельный (индивидуальные отличия в 0,1% геномов).**
- **геномы двух разных индивидов пересекаются примерно по половине однонуклеотидных полиморфизмов**
- **между структурными генами, расположенными по всей длине хромосом, находятся участки некодирующей межгенной ДНК**
- **имеются кластеры генов - совокупности структурных (смысловых) генов с незначительными различиями по нуклеотидному составу, кодирующих один и тот же полипептид, но с определенными функциональными особенностями;**
- **выявлены гены, мутации которых лежат в основе развития более 350 известных заболеваний, в том числе некоторых типов рака, болезней Альцгеймера, Паркинсона и т.д.);**

# ГЕНОМИКА



посвящена изучению  
ГЕНОМА и ГЕНОВ живых организмов

установить полную генетическую  
характеристику всей клетки

позволяет выразить сущность  
организма

# ГЕНОМИКА

```
graph TD; A[ГЕНОМИКА] --> B[Структурная]; A --> C[Функциональная]; A --> D[Сравнительная]; B --> E[содержание и организация геномной информации]; C --> F[реализация информации, записанной в геноме, от гена - к признаку]; D --> G[сравнительные исследования содержания и организации геномов разных организмов];
```

**Структурная**

**содержание и  
организация геномной  
информации**

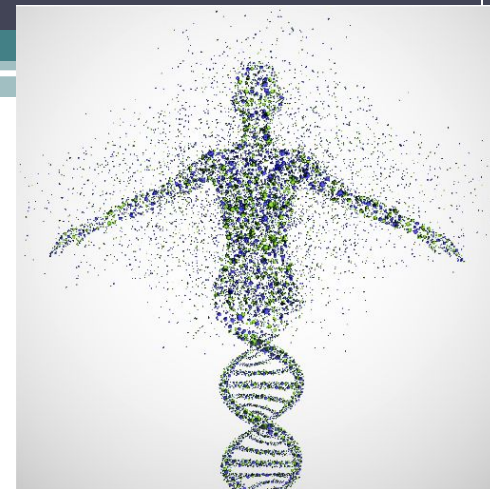
**Функциональная**

**реализация информации,  
записанной в геноме, от гена - к  
признаку**

**Сравнительная**

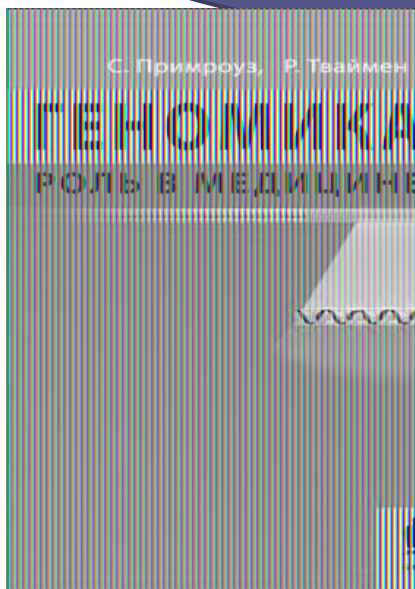
**сравнительные  
исследования содержания и  
организации геномов  
разных организмов**

**МЕДИЦИНСКАЯ  
ГЕНОМИКА**  
(молекулярная медицина)



**ГЕНОМИКА**

**биомедицина**



# Секвенирование генома человека

База для генотипирования

Возможность диагностики  
(в том числе и пренатальная)  
большинства наследственных  
заболеваний

Основа для фармакогеномики  
и персонализации медицины

Обнаружение  
предрасположенности к тем  
или иным заболеваниям

Основа предиктивной  
медицины

Основа понимания расовых,  
этнических,  
межпопуляционных различий  
в особенностях патологии,  
реакции на лекарства и т.п.

# ПОСТГЕНОМНЫЙ ИСТОРИЧЕСКИЙ ПЕРИОД

От структурной к функциональной геномике:

А) **Транскриптомика** – наука, которая изучает структуру и динамику транскриптома

Транскриптом — совокупность всех транскриптов, синтезируемых одной клеткой или группой клеток

Б) **Протеомика** – наука, занимающаяся изучением совокупности белков и их взаимодействий в живых организмах (фолдинг, деградация белков, альтернативный сплайсинг)

Протеом — совокупность всех белков (протеинов) и их модификаций в клетке, ткани или организме.



# Пути создания лекарственных средств



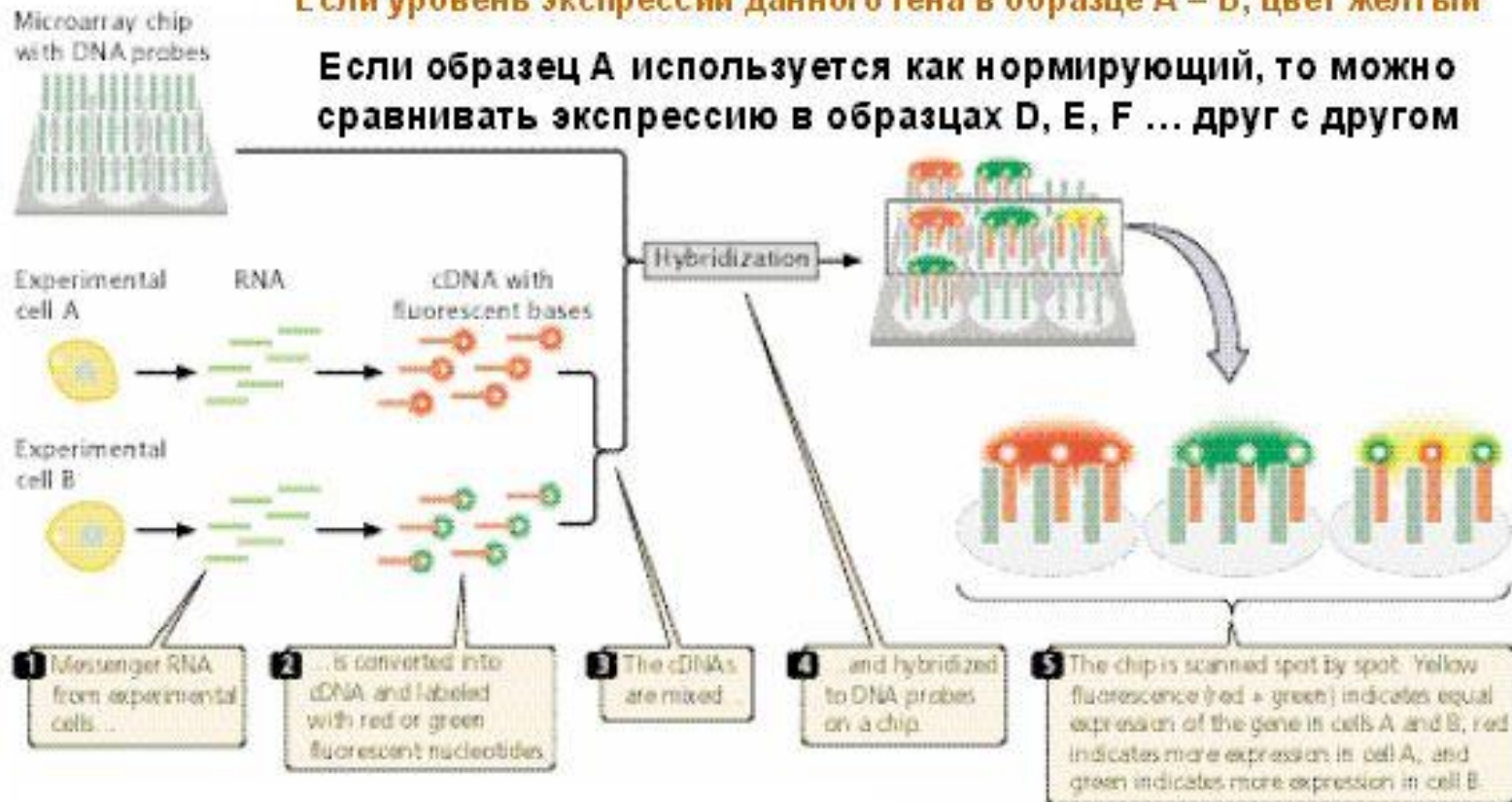
Биологические микрочипы могут быть использованы для установления относительного уровня экспрессии в клетках различных типов (например, печень – почки, норма – опухоль, зародыш – взрослый организм)

Если уровень экспрессии данного гена в образце A > B, цвет красный

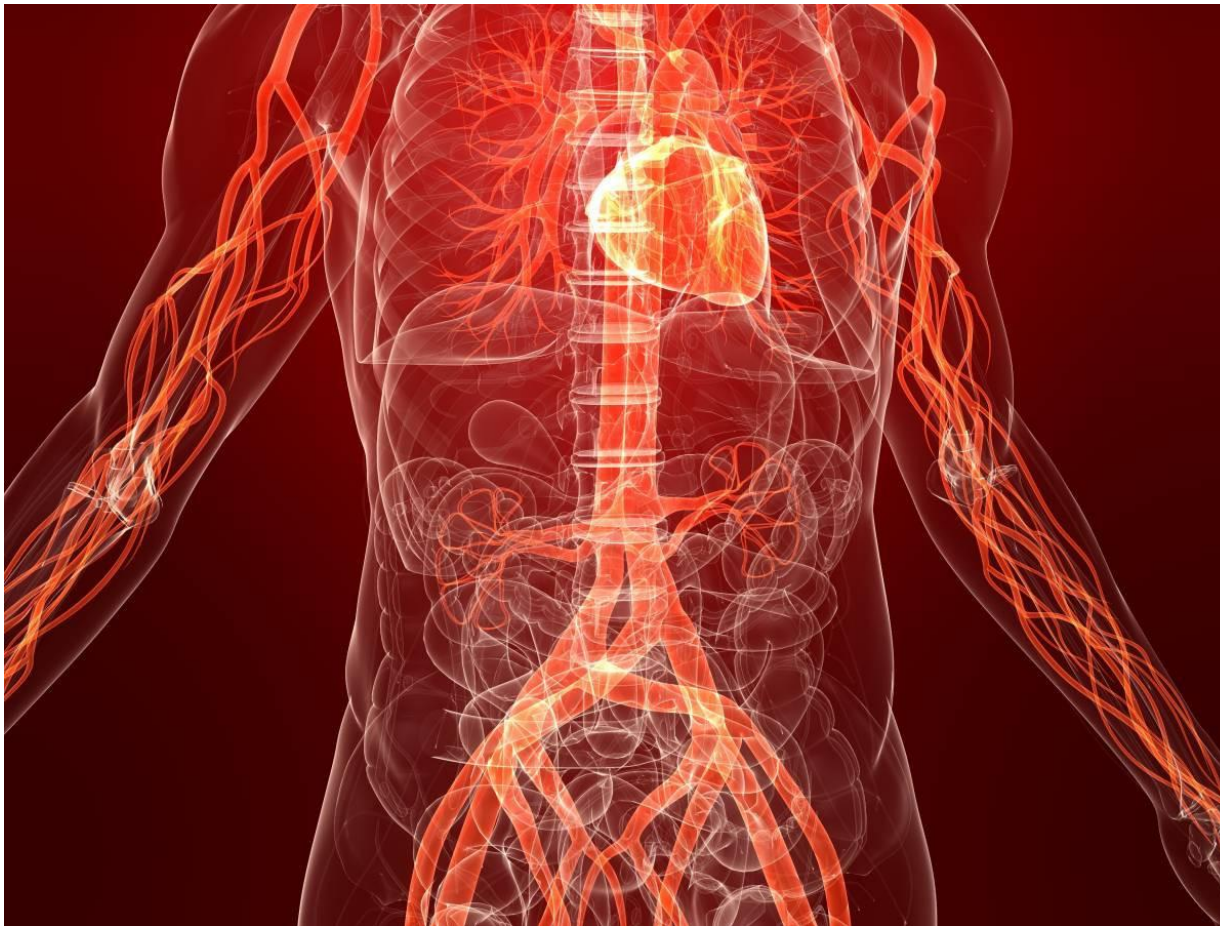
Если уровень экспрессии данного гена в образце A < B, цвет зеленый

Если уровень экспрессии данного гена в образце A = B, цвет желтый

Если образец A используется как нормирующий, то можно сравнивать экспрессию в образцах D, E, F ... друг с другом



## 2. Восстановительные процессы в организме



# Регенерация

(regeneratio-возрождение) – процесс восстановления организмом утраченных или поврежденных структур.

физиологическая

репаративная

патологическая



Термин «**регенерация**» – возрождение, восстановление ввел в употребление Р. Реомюр в 1712 г.

**Инфузория трубоч** способна регенерировать из 1/64 ее исходного размера при условии сохранности фрагмента макронуклеуса, а также наличии клеточного материала, мембраны, ресничек.



У **планарии**  $1/279$  часть тела способна восстанавливаться в целый организм



# Физиологическая регенерация



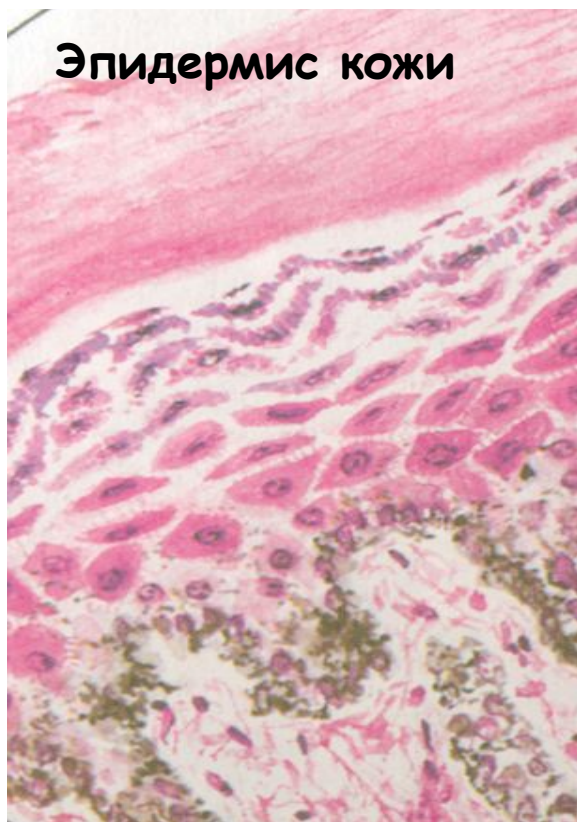
происходит на разных уровнях



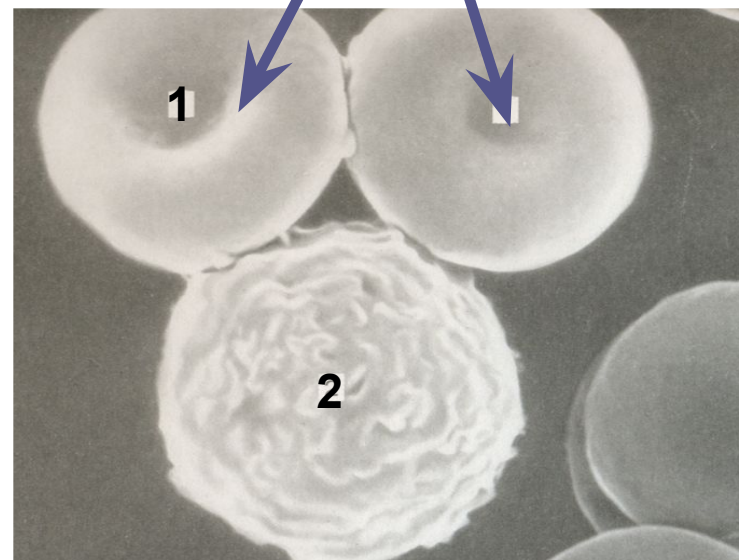
Физиологическая регенерация обеспечивает  
структурный гомеостаз



Происходит  
смена за 2-3  
месяца



Эпидермис кожи



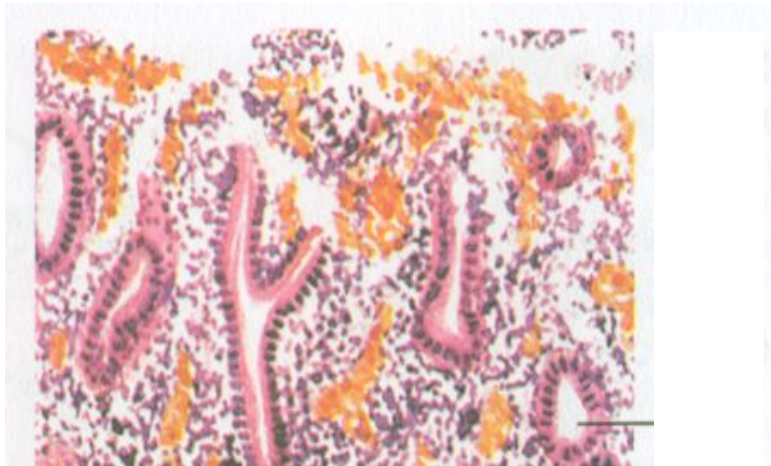
1 - эритроциты 2 - лейкоцит



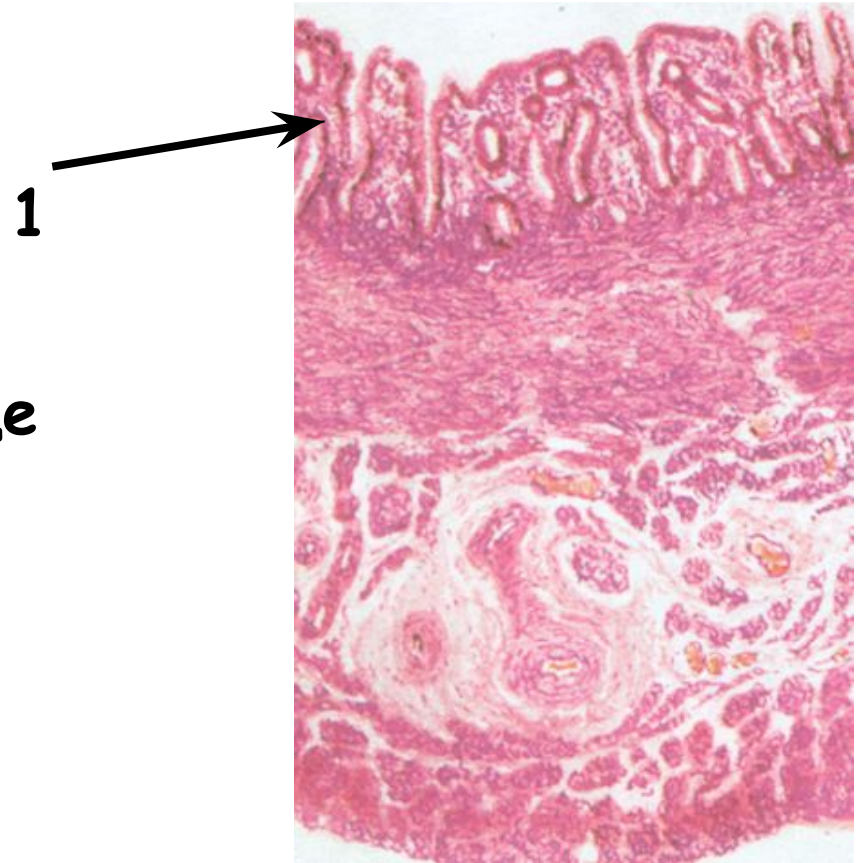
# Восстановление слоя эндометрия матки после родов или менструального цикла



Эндометрий в:  
предменструальном периоде

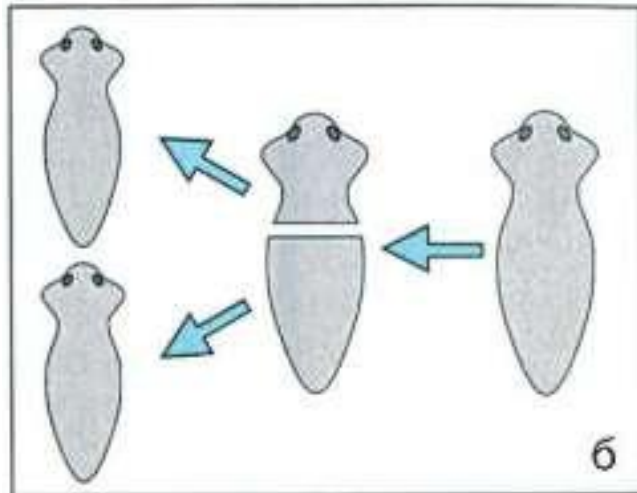
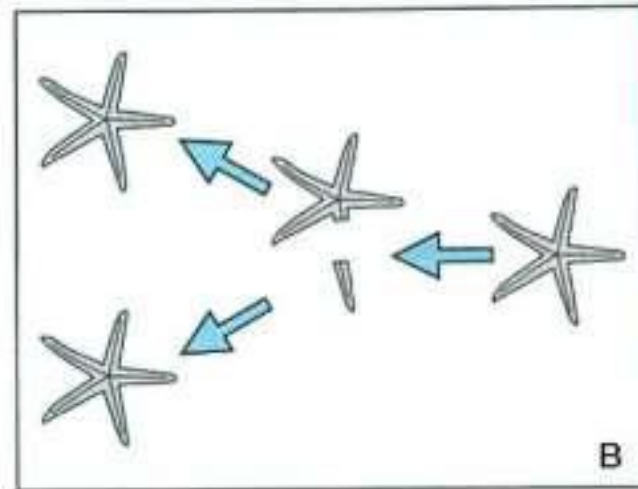
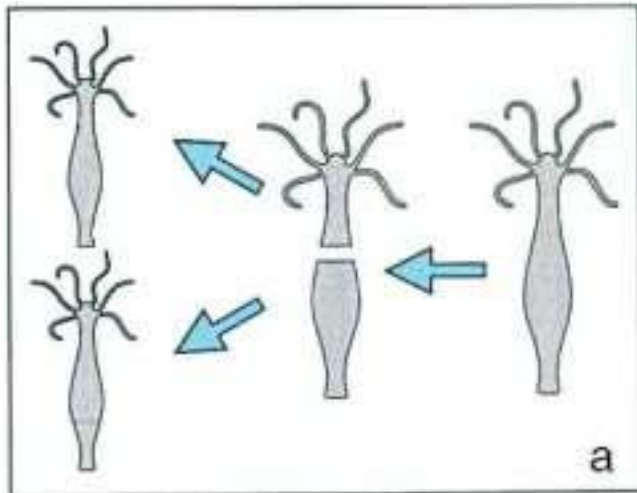


менструальном периоде



Матка в период покоя  
1 - эндометрий

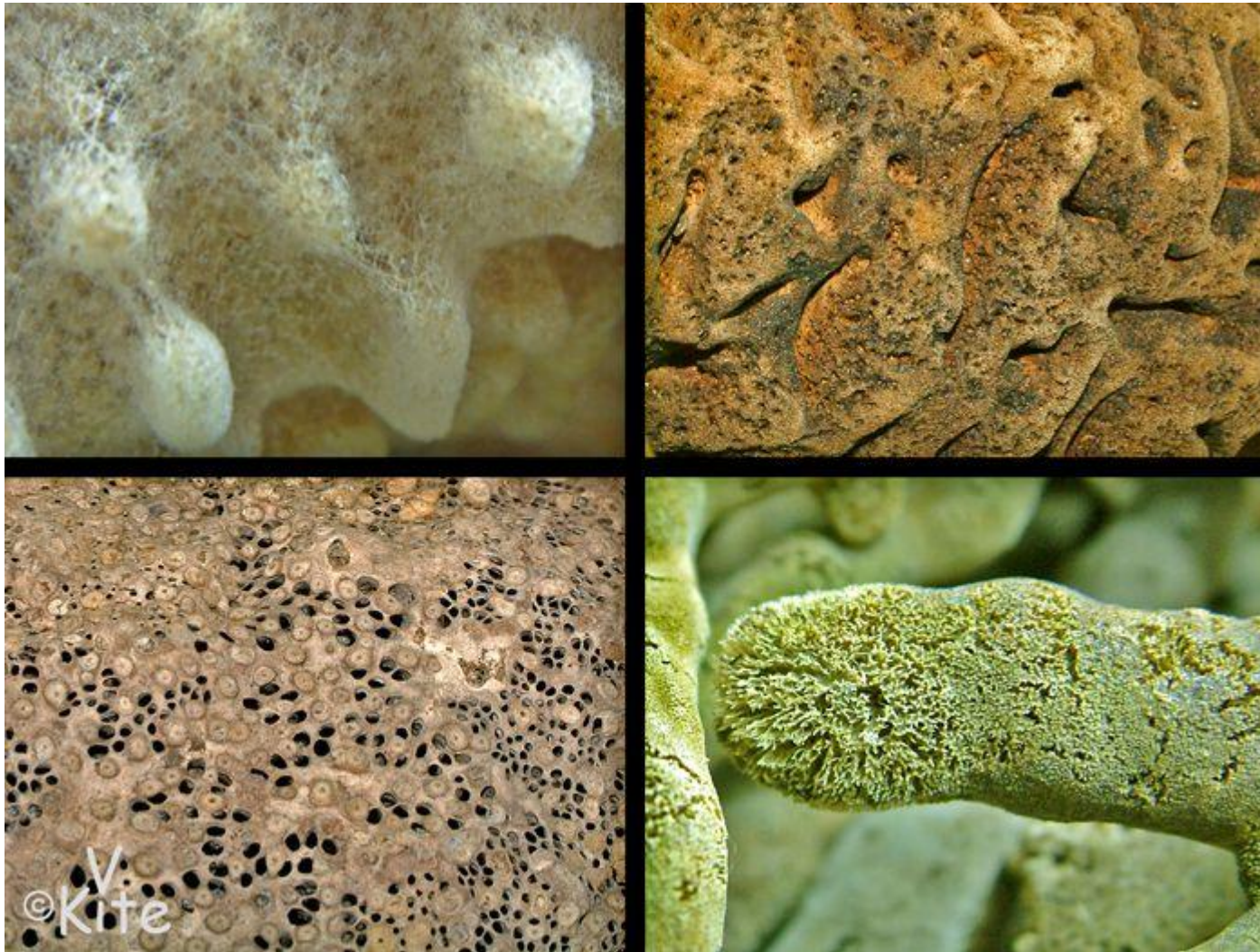
# Регенерация комплекса органов



а - гидра; б - плоский червь; в - морская звезда;  
г - восстановление морской звезды из луча

- [http://vmede.org/sait/?page=11&id=Biologiya\\_yarigin\\_t1\\_2011&menu=Biologiya\\_yarigin\\_t1\\_2011](http://vmede.org/sait/?page=11&id=Biologiya_yarigin_t1_2011&menu=Biologiya_yarigin_t1_2011)

# Регенерация у губок



# РЕПАРАТИВНАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ

ТИПИЧНАЯ

= гомоморфоз

восстанавливается такой же орган, как и утраченный

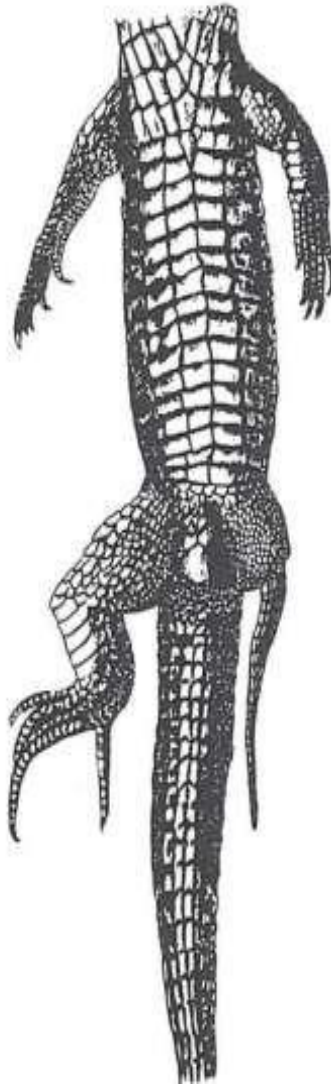
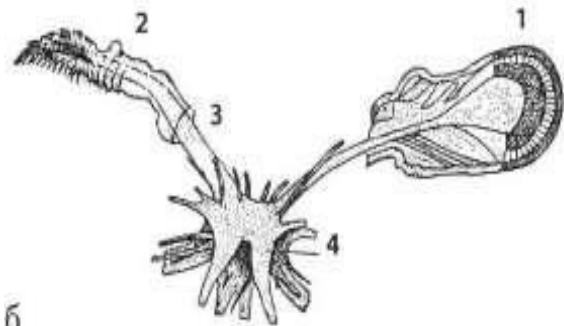
АТИПИЧНАЯ

= гетероморфоз

восстановленные органы отличаются от типичных

ГИПОМОРФОЗ

# Атипичная регенерация (гетерофоз)



а - нормальная голова рака;  
б - формирование антенны вместо глаза; 1 - глаз; 2 - антенна; 3 - место ампутации; 4 - нервный ганглий  
в - образование шиловидной структуры вместо конечности у саламандры. (Ярыгин, 2011)

## Способы репаративной регенерации:

1. Эпиморфоз
2. Морфаллаксис
3. Эндоморфоз
4. Регенерация путем индукции

# Эпиморфоз

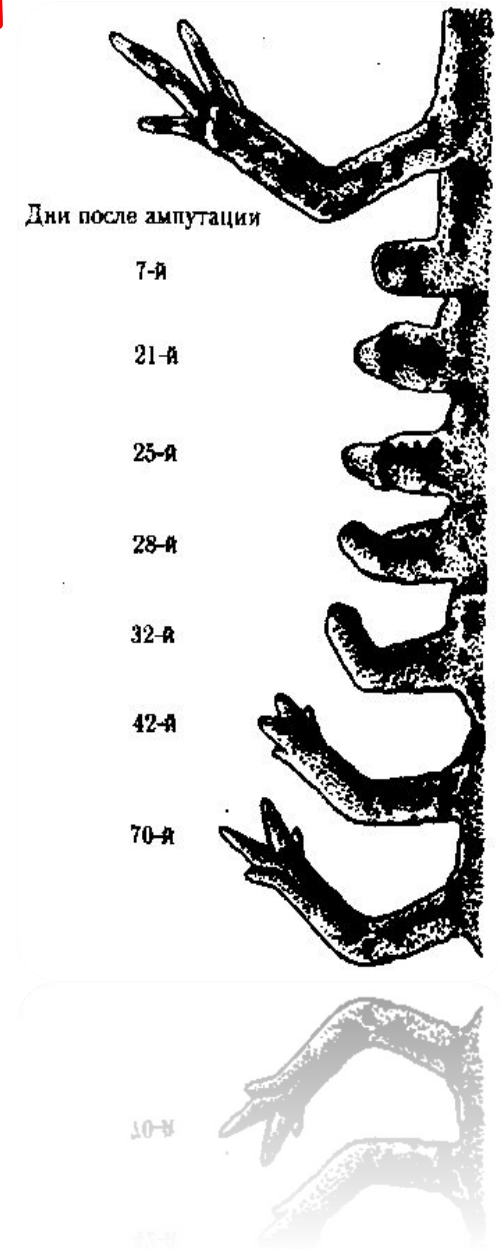
отрастание утраченного органа от раневой поверхности

из поврежденного участка тела без существенной перестройки идет восстановление утраченного органа

базируется на росте и размножении клеток.

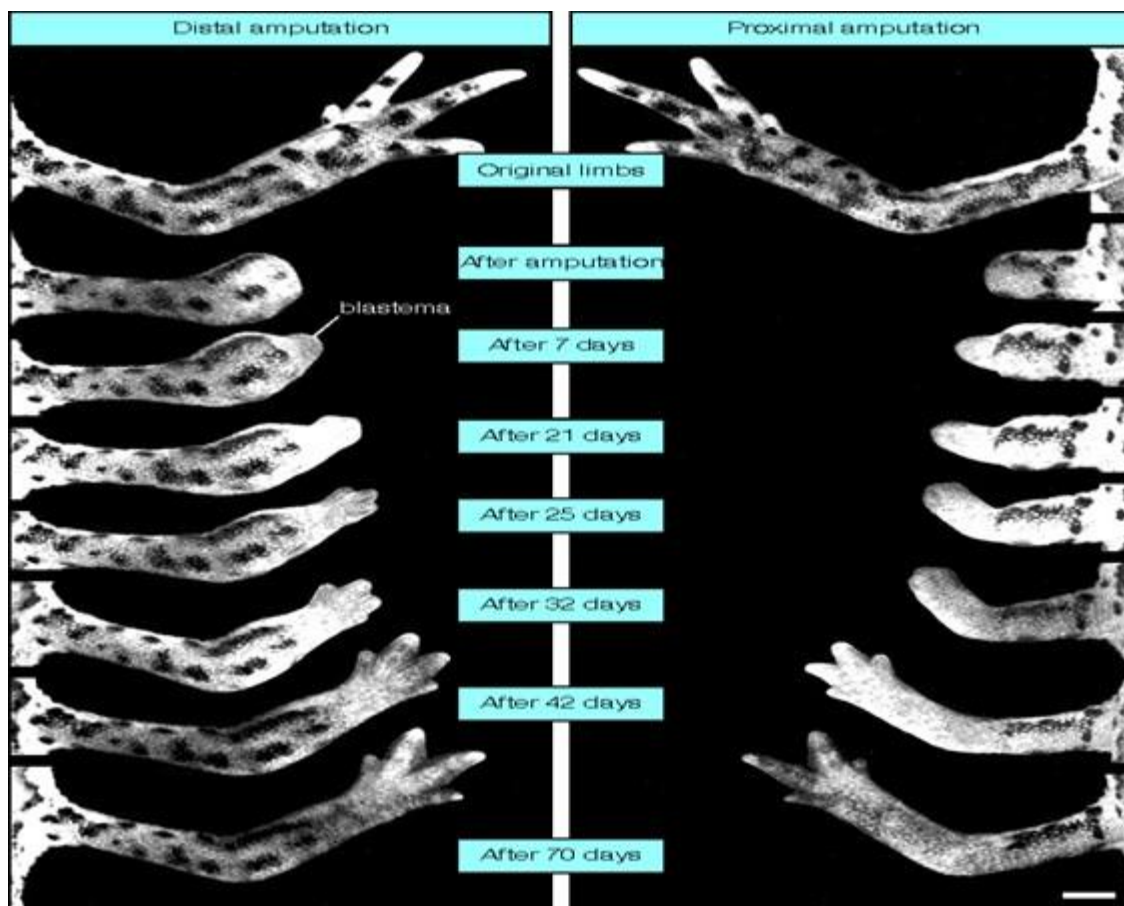
происходит новообразование ткани наружных и внутренних органов

# Репаративная регенерация (путем эпиморфоза)





## Репаративная регенерация (путем эпиморфоза)



Регенерация конечности после ампутации у саламандры

# Регенерация хрусталика у тритона (эпиморфоз)



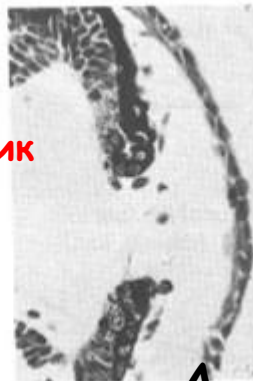
Пигментный и зрительный слой сетчатки



радужка

хрусталик

радужка



А



Б

Последовательные стадии регенерации



(B)



(C)



В



Г



Д



Е



# Морфаллаксис

влечет за собой перегруппировку оставшейся части организма

базируется на реорганизации клеток и тканей

связан с дальнейшим значительным разрастанием оставшейся части

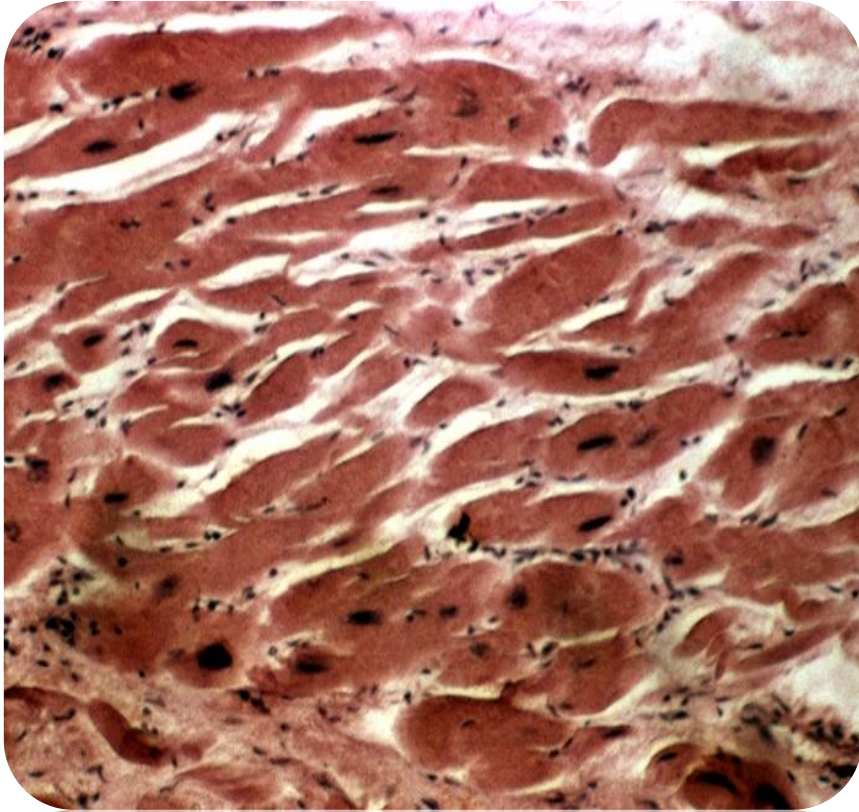
# Регенерационная гипертрофия (эндоморфоз)

восстановление, идущее внутри органа

происходит увеличение размеров остатка органа, клетки размножаются, восстанавливается масса клеток

раневая поверхность заживает рубцом, удаленный участок не отрастает, форма органа не восстанавливается

## Эндоморфоз



**Микропрепараты сердечной мышцы:  
при гипертрофии миокарда (видны  
резко утолщенные мышечные  
волокна с крупными гиперхромными  
ядрами**

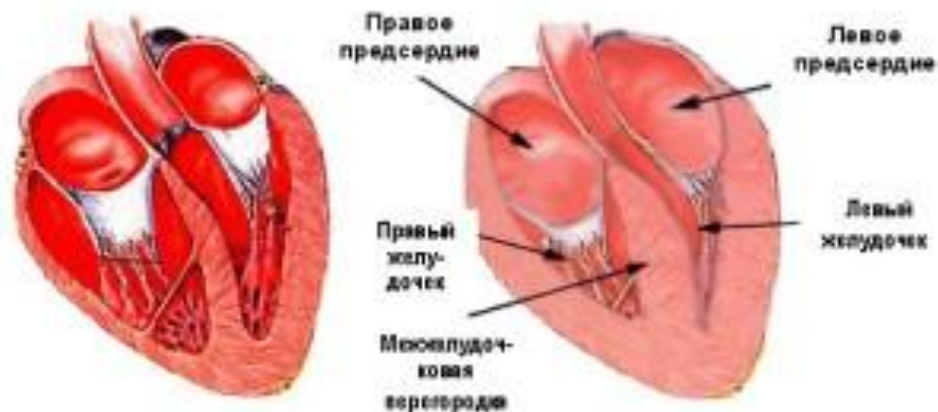
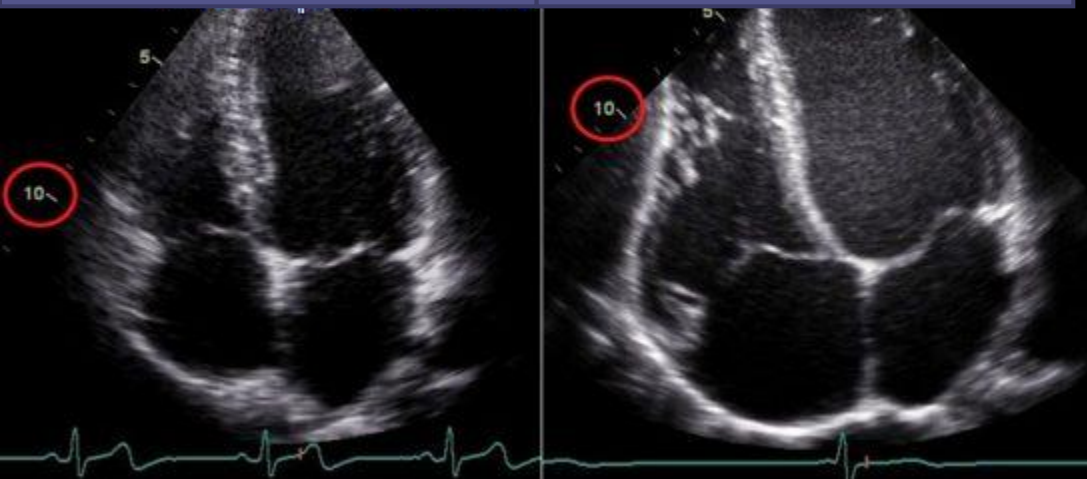


**Печень крысы**

# Гипертрофия может быть вызвана усилением функции

Нормальное сердце

Сердце спортсмена



Нормальное сердце

Гипертрофированное сердце

# Патологическая регенерация:

происходит разрастание тканей, не идентичных здоровым тканям в этом органе





# Регенерация путем индукции

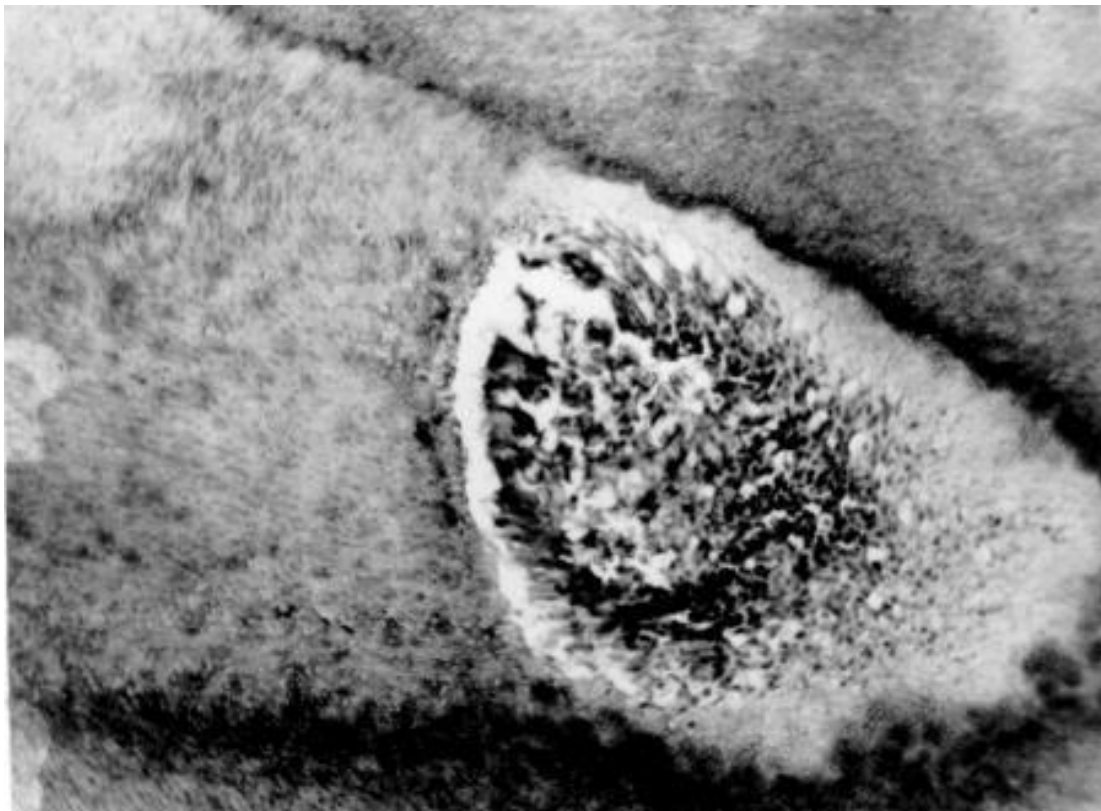


регенерация, вызванная искусственным путем

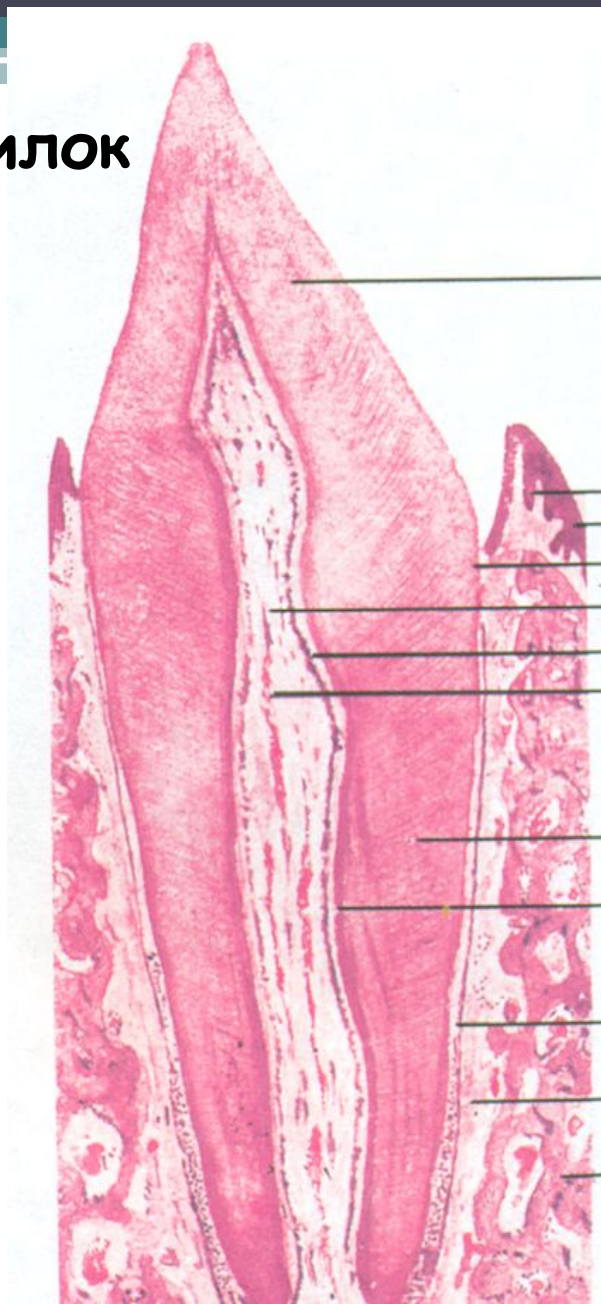
метод разработан на тканях взрослого организма, которые не восстанавливаются

внутри поврежденной области вводятся специфические индукторы, которые стимулируют регенерационный процесс

## Введение в зуб дентинных опилок



Замещение зубной пульпы  
репаративным дентином.



# Правила регенерации

1. **С повышением уровня организации** способность к регенерации у организмов не утрачивается.

2. **С возрастом**, в связи с увеличением степени дифференцировки клеток, регенерационная способность снижается.

3. Регенерация органов и тканей может осуществляться по пути типичному и атипичному, **в зависимости от условий**, сопровождающих развитие.

# Регуляторные механизмы регенерации

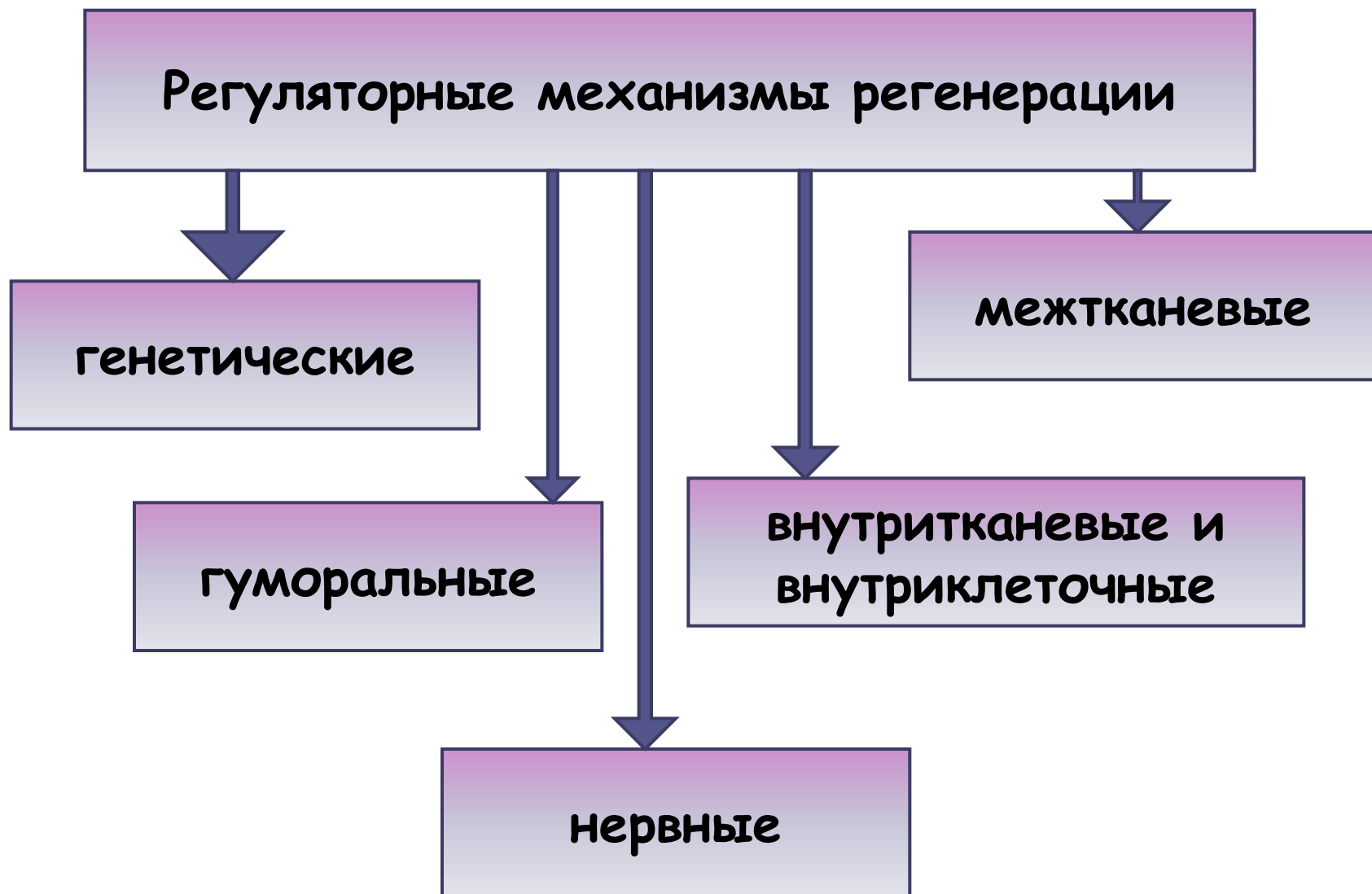
генетические

гуморальные

нервные

внутриканевые и  
внутриклеточные

межкканевые



# Трансплантация



# Трансплантация

**Трансплантация** – пересадка органов или тканей от одного животного другому.

- **Донор** – организм, служащий источником пересаживаемого материала.
- **Реципиент** – организм, которому пересаживают материал.
- **Трансплантант** – трансплантируемый материал.

# ВИДЫ ТРАСПЛАНТАЦИЙ

```
graph TD; A[ВИДЫ ТРАСПЛАНТАЦИЙ] --> B[ауто трансплантация]; A --> C[изотрансплантация]; A --> D[аллотрансплантация]; A --> E[ксенотрансплантация];
```

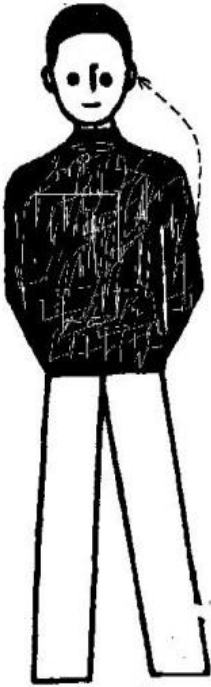
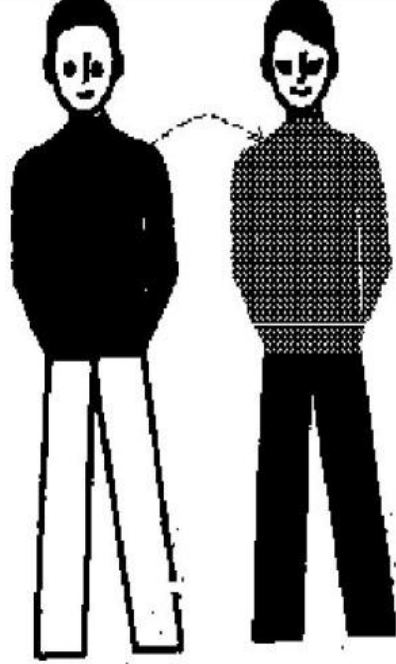
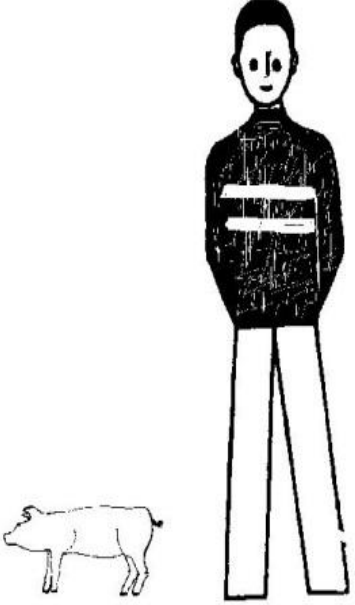
ауто трансплантация

изотрансплантация

аллотрансплантация

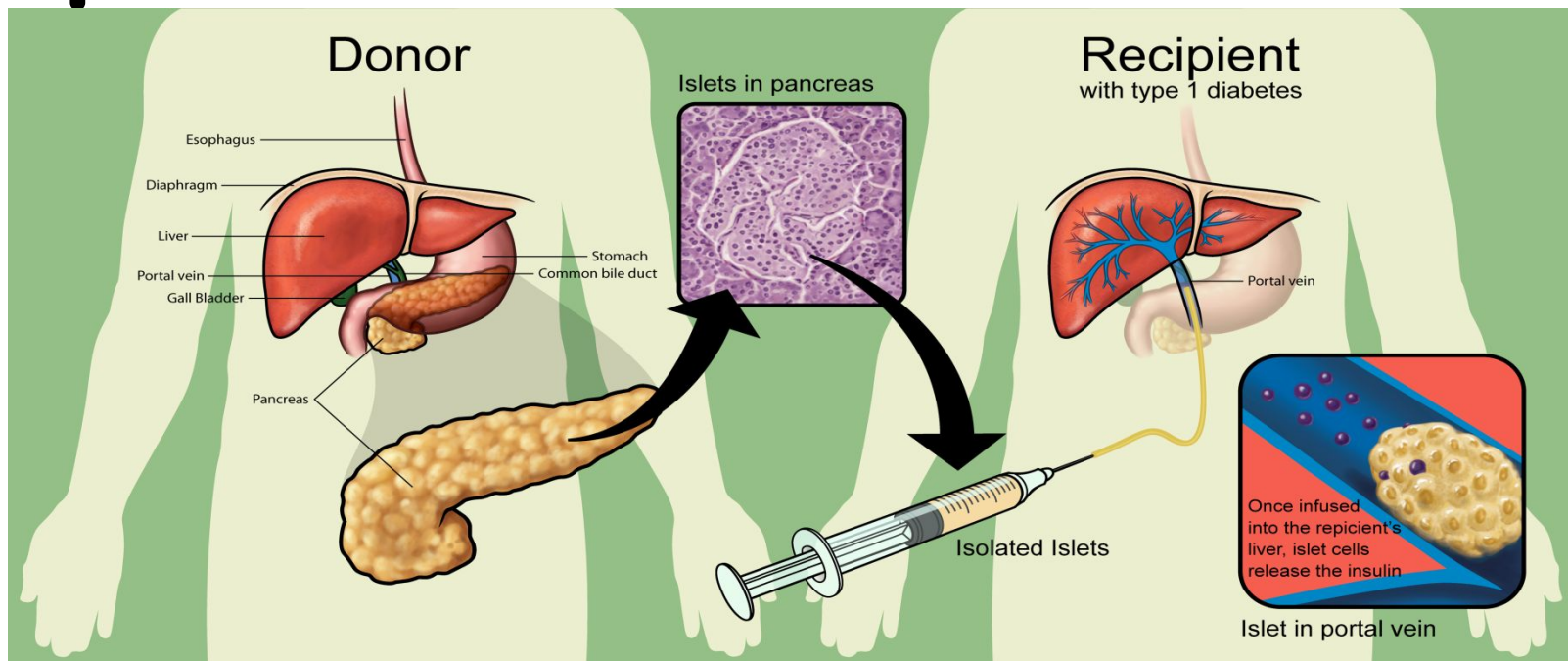
ксенотрансплантация

## Типы трансплантаций

Аутотрансплантация	Синотрансплантация	Аллотрансплантация	Ксенотрансплантация
			
в пределах одного организма	между монозиготными близнецами (или животными чистых линий).	между организмами одного вида.	между организмами разных видов.

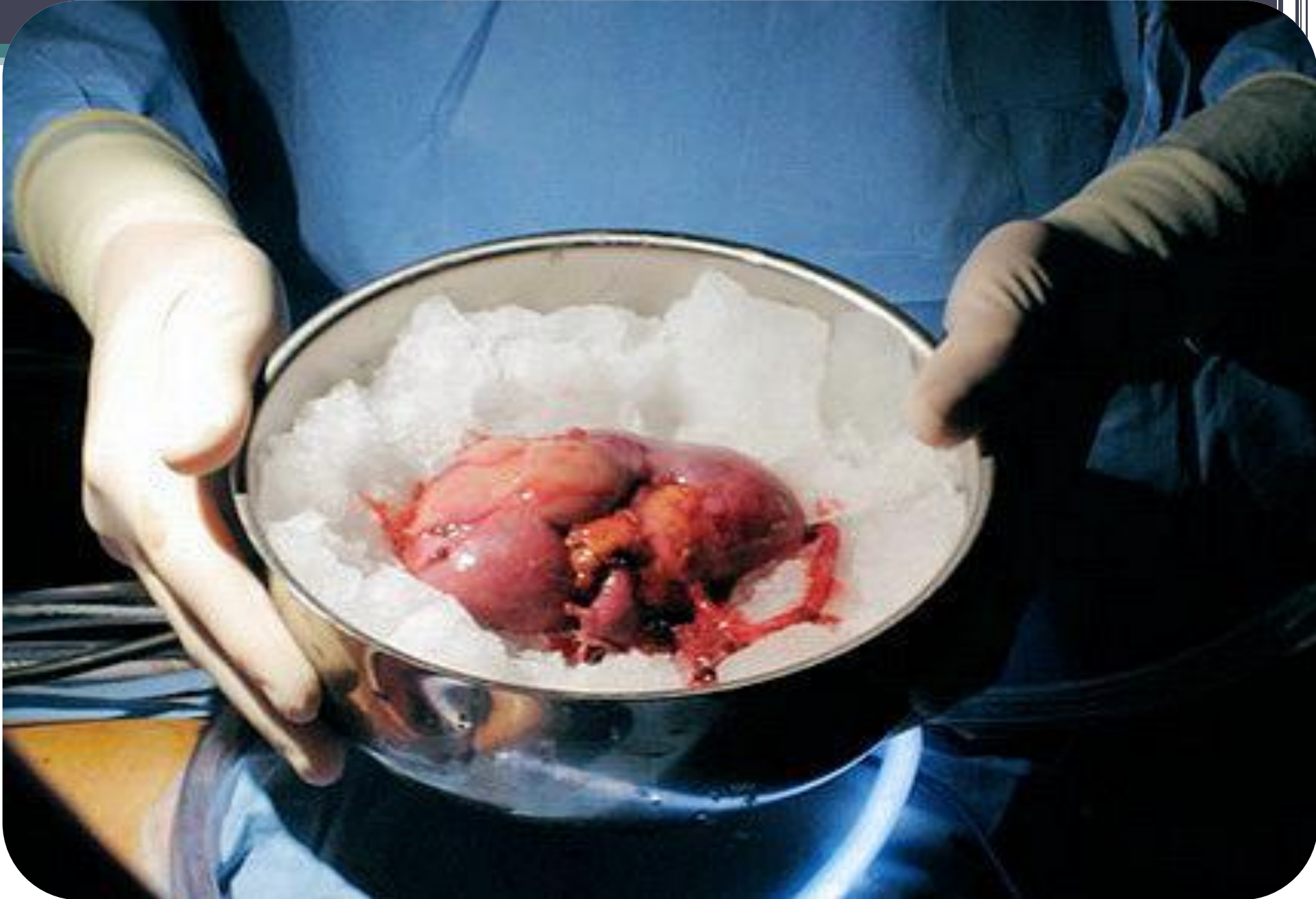


# Успех трансплантации зависит от иммунологических реакций организма





**Когда орган не может  
регенерировать, но  
он необходим,  
остается один метод  
— заменить его  
таким же  
естественным или  
искусственным  
органом**



# 3. Гомеостаз



**Гомеостаз** – свойство живых форм поддерживать постоянство своей внутренней среды, а также главные черты присущей ему организации, несмотря на изменчивость параметров окружающей среды.

**Гомеостаз** – фенотипическое проявление генотипа, свойство организма сохранять постоянство (целостность) внутренней среды при совместимых с жизнью условиях внешней среды.

# Гомеостатические механизмы



молекулярно-  
генетический  
уровень

органный уровень

клеточный  
уровень

организменный и  
надорганизменный  
уровень

## Гомеостаз организма

Гомеостаз организма:

1. ЦНС (центральная нейро-гуморальная регуляция)
2. Сист. органов: системная
3. Органная регуляция
4. Тканевая регуляция

## Гомеостаз клетки

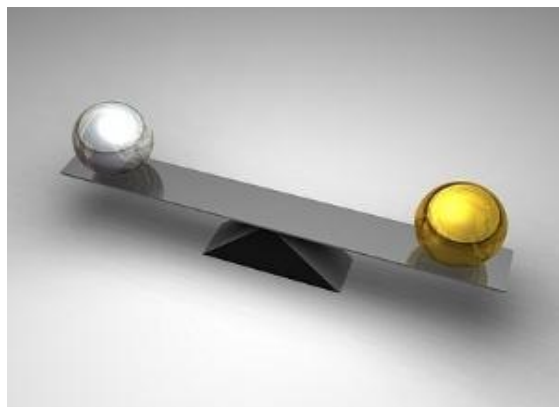
Ядерный аппарат

## Органоиды и органеллы



# Принцип отрицательной обратной связи:

при любом возмущающем воздействии происходит включение нервных и эндокринных механизмов, которые тесно взаимосвязаны





# Виды гомеостаза

СТРУКТУРНЫЙ

ХИМИЧЕСКИЙ

ГОМЕОСТАЗ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ  
ПРОЦЕССОВ

ГОМЕОСТАЗ ГАЗООБМЕНА В  
ЛЕГКИХ

ГОМЕОСТАЗ КИСЛОТНО-  
ЩЕЛОЧНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ

ГОМЕОСТАЗ БУФЕРНЫХ СВОЙСТ  
ГЕМОГЛОБИНА

И Т.Д.

# Способы генетического контроля гомеостаза

контроль за элементарными реакциями непосредственно в клетке

контроль за более сложными реакциями, протекающими на уровне органов и систем организма