

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ХАРЧОВИХ ТЕХНОЛОГІЙ**

**О.А. ІГНАТОВА
О.І. СКРОЦЬКА**

**ГЕНЕТИКА
(ЧАСТИНА 1. ЗАГАЛЬНА ТА МОЛЕКУЛЯРНА ГЕНЕТИКА)**

КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЙ
до вивчення дисципліни
для студентів
напряму 6.051401 «Біотехнологія»
денної та заочної форм навчання

СХВАЛЕНО
на засіданні кафедри
біотехнології мікробного
синтезу
Протокол № 19
від 05.06.09 р.

Київ НУХТ 2009

О.А. Ігнатова, О.І. Скроцька. Генетика (Частина 1. Загальна та молекулярна генетика): Конспект лекцій до вивч. дисципліни для студ. напрямку 6.051401 «Біотехнологія» ден. та заоч. форм навчання. – К.: НУХТ, 2009. – 83 с.

Рецензент О.В. Карпов, д-р біол. наук

О.А. ІГНАТОВА, канд. біол. наук
О.І. СКРОЦЬКА, канд. біол. наук

Видання подається в авторській редакції

© О.А. Ігнатова,
О.І. Скроцька, 2009
© НУХТ, 2009

ЗМІСТ

ЗМІСТ.....	3
1. СТАНОВЛЕННЯ ТА РОЗВИТОК ГЕНЕТИКИ.....	5
1.1. Історія розвитку генетики.....	5
1.2. Багатогранність генетики як науки.....	6
Запитання до розділу.....	8
2. КЛІТИНА – ОСНОВНА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНА ОДИНИЦЯ ЖИТТЯ.....	8
2.1. Клітинна теорія.....	8
2.2. Будова і функції цитоплазматичної мембрани.....	10
2.3. Транспорт речовин у клітину.....	11
2.4. Анаболічна система клітини.....	12
2.5. Катаболічна система клітини.....	13
Запитання до розділу.....	14
3. СТРУКТУРА І ФУНКЦІЯ КЛІТИННОГО ЯДРА.....	15
3.1. Структура клітинного ядра.....	16
3.2. Характеристика, будова і класифікація хромосом.....	17
3.3. Правила хромосом.....	18
3.4. Неклітинні форми життя.....	19
Запитання до розділу.....	20
4. КЛІТИННИЙ ЦИКЛ.....	20
4.1. Клітинний і мітотичний цикли.....	20
4.2. Мітоз.....	21
4.3. Мейоз.....	23
Запитання до розділу.....	25
5. ОРГАНІЗАЦІЯ СПАДКОВОГО МАТЕРІАЛУ.....	25
5.1. Еволюція поняття «ген».....	26
5.2. Докази ролі ДНК у передачі спадкової інформації.....	26
5.3. Структура ДНК і РНК.....	28
5.4. Реплікація молекули ДНК.....	29
5.5. Біосинтез білків.....	30
5.6. Рівні упакування генетичного матеріалу.....	32
5.7. Первинні функції гена.....	35
5.8. Властивості гена.....	35
5.9. Рівні організації спадкового матеріалу.....	36
Запитання до розділу.....	36
6. РЕГУЛЯЦІЯ ЕКСПРЕСІЇ ГЕНІВ.....	37
6.1. Класифікація генів.....	37
6.2. Регуляція роботи генів.....	38
6.2.1. Регуляція роботи генів у прокаріот.....	38
6.2.2. Регуляція роботи генів у еукаріот.....	40
6.3. Механізми реалізації генетичної інформації.....	41
Запитання до розділу.....	42
7. ЦИТОПЛАЗМАТИЧНА СПАДКОВІСТЬ.....	42

7.1. Цитоплазматична спадковість.....	42
7.2. Псевдоцитоплазматична спадковість.....	43
Запитання до розділу.....	44
8. ЗАКОНОМІРНОСТІ УСПАДКУВАННЯ.....	44
8.1. Закони Менделя й умови їхнього прояву.....	44
8.2. Взаємодія генів.....	47
8.2.1. Взаємодія алельних генів.....	47
8.2.2. Взаємодія неалельних генів.....	48
8.3. Зчеплене спадкування.....	49
8.4. Основні положення хромосомної теорії спадковості.....	50
Запитання до розділу.....	52
9. МІНЛИВІСТЬ.....	52
9.1. Модифікаційна мінливість.....	53
9.2. Комбінативна мінливість.....	53
9.3. Мутаційна мінливість.....	54
9.4. Класифікація мутацій.....	54
9.5. Стійкість і репарація генетичного матеріалу.....	57
Запитання до розділу.....	58
10. ПРОЦЕСИ, ЩО ВЕДУТЬ ДО РЕКОМБІНАЦІЇ БАКТЕРІЙ І БАКТЕРІОФАГІВ.....	58
10.1. Кон'югація.....	58
10.1.1. Контроль статевого диференціювання. Епісоми і плазмідид.....	59
10.1.2. F'-фактори і сексдукція.....	60
10.2. Трансформація.....	61
10.3. Трансдукція.....	61
10.4. Сайт-специфічна рекомбінація.....	62
Запитання до розділу.....	62
11. ГЕННА ІНЖЕНЕРІЯ.....	62
Запитання до розділу.....	64
12. ГЕНЕТИКА СТАТІ.....	65
12.1. Теорії визначення статі.....	66
12.2. Диференціювання статі в процесі розвитку.....	67
12.3. Варіації визначення статі.....	67
12.4. Аномалії поєднання статевих хромосом.....	68
12.5. Співвідношення статей.....	69
Запитання до розділу.....	70
13. ГЕНЕТИКА ПОПУЛЯЦІЙ.....	70
13.1. Генетичні процеси у великих популяціях (закон Харді-Вайнберга)...	71
13.2. Генетичні процеси в малих популяціях.....	72
Запитання до розділу.....	75
14. ОСНОВИ ГЕНЕТИКИ ЛЮДИНИ.....	75
14.1 Основні методи дослідження генетики людини	76
14.2 Мутаційний процес у людини	80
Запитання до розділу.....	82
ЛІТЕРАТУРА.....	83

1. СТАНОВЛЕННЯ ТА РОЗВИТОК ГЕНЕТИКИ

Генетика — це наука про закономірності успадковування та мінливості, а також матеріальні структури, що їх забезпечують.

Спадковість — універсальна властивість організмів зберігати і передавати наступним поколінням подібні ознаки та спадкову інформацію. На молекулярному рівні спадковість забезпечується реплікацією (самоподвоєнням) ДНК, об'єднанням генетичного матеріалу під час утворення зиготи та незалежним розходженням хромосом у процесі мейозу.

Спадковість зберігає вид, різні організми якого характеризуються подібністю за різними критеріями: морфологічними, фізіолого-біохімічними, еколого-географічними, генетичними.

Мінливість — універсальна властивість організмів набувати нових ознак у процесі індивідуального розвитку; ця властивість є наслідком зміни генетичної інформації або взаємодії непорушеної генетичної інформації з навколишнім середовищем.

Розрізняють такі типи мінливості: **спадкову** (генотипову), яка є проявом змін у генотипі; **неспадкову** (фенотипову, модифікаційну), яка не супроводжується змінами генотипу; **онтогенетичну**, пов'язану з функціонуванням різних наборів генів на різних етапах життєвого циклу клітини. Мінливість робить можливим пристосування організмів до змін у навколишньому середовищі.

Для еволюції мінливість є важливим чинником, який забезпечує виживання найпристосованіших організмів.

1.1. Історія розвитку генетики

Історія розвитку генетики пов'язана з далеким минулим. Завдяки поступовому розвитку насінництва, селекції сортів рослин та порід свійських тварин накопичився значний матеріал щодо спадковості та мінливості. Вчення Ч. Дарвіна про походження видів (1865) та штучний добір значно сприяли підвищенню інтересу до вивчення проблем спадковості та мінливості.

Перші генетичні поняття з'явилися майже 6000 років тому, вже тоді велися племінні книги деяких видів тварин. Початковий період розвитку генетики носив стихійний характер.

Перший період розвитку — період менделізму. Він пов'язаний з роботами Г. Менделя (1822 – 1884), якого вважають засновником генетики. Він увів гібридологічний метод, запропонував генетичну символіку, терміни, поняття, висловив гіпотези та відкрив закони успадковування ознак. Попри те, що його закони були відомі широкому загалу з 1865 р., сучасники не надали їм належної уваги. Вже 1900 р. ці закони знову відкрили інші автори: Г. де Фриз (Голландія), К. Корренс (Німеччина), Е. Чермак (Австрія). Тому вважається, що офіційна історія розвитку генетики як науки починається з 1900 р. У цей період було опубліковано мутаційну теорію Г. де Фриза (1901 – 1903), починається з'ясування матеріальних основ спадковості.

Цитологічні дослідження встановили залежність між спадковими чинниками і хромосомами. Праці відомих учених У. Сеттона (1902 – 1903) та Т. Бовері (1902 – 1907) сприяли створенню хромосомної теорії, яку сформулювали Г. Морган та учні його школи.

Другий період розвитку генетики починається з 1920 р. В цей час зароджується молекулярна генетика. Новий напрям розвитку генетики пов'язаний з дослідженнями мікроорганізмів. Англійський бактеріолог Ф. Гріффіт після оброблення живих бактерій речовинами, які він виділив з мертвих бактерій іншого штаму, виявив у них нові властивості. 1944 р. американський учений О. Ейвері шляхом біохімічного аналізу встановив, що речовина, яку виділив з бактерій Ф. Гріффіт, є дезоксирибонуклеїною кислотою (ДНК).

Т. Морган розробив основи теорії гена. Структуру гена вивчали О. С. Серебровський, М. П. Дубінін. 1953 р. завдяки цим роботам, а також за допомогою рентгеноструктурного аналізу англійський фізик Д. Крик та американський хімік Дж. Уотсон створили модель молекули ДНК.

Уже в 70-х роках ХХ ст. вченими було відкрито генетичний код та молекулярний механізм синтезу білків. Генетики розробили теорію регуляції дії генів, запропонували схему механізму генетичного контролю. Вдалося синтезувати ген клітини хлібних дріжджів. Так поступово було закладено генну інженерію, яка реалізує можливість штучного синтезу генів та їх подальше введення у клітину.

Цей період характеризується відкриттям індукованого мутагенезу та розвитком біохімічної генетики. Нині відбувається становлення мобільної генетики.

Сучасний період розвитку суспільства характеризується використанням досягнень генетики в усіх галузях сільського господарства, медицини, екології, біотехнології.

Генетика є теоретичним підґрунтям для селекції рослин, тварин і мікроорганізмів. Українські селекціонери вивели сорти пшениці, які мають врожайність понад 100 ц з 1 га; порівняно з сортами, які вирощували у 30-х роках, урожайність пшениці збільшилася втричі. Значних успіхів вчені досягли і в селекції соняшників: завдяки селекційній роботі, яку провів академік В. С. Пустовойт, олійність культури виведених сортів збільшилася приблизно на 80 %.

Таким чином, генетика з теоретичної науки перетворилася на прикладну. Отже, з'явилася можливість розв'язання деяких глобальних проблем, зокрема екологічних, харчових ресурсів тощо.

1.2. Багатогранність генетики як науки

Сучасна генетика – це комплексна наука, що представлена рядом окремих дисциплін: загальна генетика, генетика мікроорганізмів, рослин, тварин і людини, молекулярна генетика, цитогенетика й ін.

Загальна **генетика** вивчає організацію спадкового матеріалу й загальні закономірності спадковості й мінливості, характерні для всіх рівнів організації живого.

Генетика людини вивчає явища спадковості й мінливості в популяціях людей, особливості спадкування ознак у нормі й зміни їх під дією умов навколишнього середовища.

Завданням **медичної (клінічної) генетики** є розробка методів діагностики, лікування й профілактики спадкових хвороб людини. Для вирішення цих фундаментальних проблем служать дослідження окремих спеціальних генетичних дисциплін.

Найбільший прогрес можна відзначити в області **молекулярної** генетики людини: вивчені структури нуклеїнових кислот, багатьох білків і ферментів у здорових і хворих людей, первинних дефектів деяких генів і їх аномальних продуктів; розшифрований порядок нуклеотидів у ДНК людини (програма «Геном людини»), успішно розвиваються методи й вирішуються проблеми генної інженерії.

Методи рекомбінантних ДНК дозволяють аналізувати фрагменти ДНК, знаходити та ізолювати окремі гени й установлювати в них порядок нуклеотидів.

Цитогенетика вивчає каріотип людини в умовах норми й патології. Застосування методів диференціального фарбування хромосом дозволяє точно їх ідентифікувати й виявляти геномні й хромосомні мутації.

Перспективним розділом медичної генетики є імуногенетика, що вивчає закономірності спадкування антигенної специфічності й генетичну обумовленість імунних реакцій.

Фармакогенетика вивчає генетичні основи метаболізму лікарських препаратів в організмі людини й механізми спадково обумовленого індивідуального реагування на введення ліків.

Предметом популяційної генетики є вивчення частот генів і генотипів у більших і малих популяціях людей і їхніх змін під дією елементарних еволюційних факторів: мутацій, дрейфу генів, міграцій, добору.

Накопичення у навколишньому середовищі пестицидів, гербіцидів, азотних добрив, які перетворюються на нітрати, різні токсичні хімічні речовини, не лише шкодить здоров'ю людей і тварин, а й має негативні генетичні наслідки для нащадків. Мутагенна активність властива не лише продуктам хімічної промисловості, а й фармацевтичним препаратам та парфумерним виробам.

Генетична токсикологія шляхом вивчення мутагенних процесів та їхніх механізмів намагається зробити мінімальним вплив шкідливих речовин на організм людини.

Біотехнологія ґрунтується на комплексному використанні досягнень біохімії, мікробіології, генетики та поєднанні цих досягнень з інженерними науками. Завдяки біотехнології промисловість отримує багато різної продукції. Особливе значення для медицини мають білки, антибіотики, вітаміни. Шляхом генної інженерії створено штами кишкової палички, яка синтезує цілу низку білків тваринного походження: гормон росту людини, інсулін, інтерферон. Отже, знання з генетики, безумовно, слугують науково-технічному прогресу.

Особливе значення для людини має розділ генетики, який вивчає успадковування та мінливість ознак людини. Цей розділ генетики називається **антропогенетикою**. Генетика людини є теоретичним підґрунтям сучасної медицини. Основи антропогенетики було закладено в ХХ ст. англійським ученим Ф. Гальтоном. Він увів генеалогічний, близнюковий, дерматогліфічний методи дослідження людини. Методи Ф. Гальтона використовують у наш час у криміналістиці, в медико-генетичних консультаціях, у судово-медичній експертизі.

Для антропогенетики важливим є вивчення генотипів вірусів, бактерій, які є збудниками інфекційних хвороб. Особливе місце у ній відведено дослідженням імунітету, резистентності до різних лікарських препаратів.

Для забезпечення швидкого розмноження цінних порід тварин розроблено **методи трансплантації ембріонів**.

Для перенесення сторонніх генів у запліднену яйцеклітину використовують **методику мікроін'єкцій частин молекули ДНК**.

Створені банки генів, у яких зберігаються гени дикорослих рослин та тварин. Розроблено спеціальні температурні режими, які забезпечують збереження генів.

Популяційна генетика дає змогу вивчити розподіл алелів генів серед різних людських груп, залежність змін частоти генів від певних чинників.

Радіаційна генетика дає змогу дослідити мутагенний вплив різних хімічних сполук на організм людини.

Запитання до розділу:

1. Що вивчає генетика?
2. Що таке спадковість?
3. Що таке мінливість і які є типи мінливості?
4. Кого вважають засновником генетики?
5. Якими дисциплінами представлена сучасна генетика?

2. КЛІТИНА – ОСНОВНА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНА ОДИНИЦЯ ЖИТТЯ

Клітина – це основна структурно-функціональна і генетична одиниця живого (рис. 1). У ній зосереджена вся генетична інформація будь-якого організму.

2.1. Клітинна теорія

У 1665 р. Р. Гук, розглядаючи під мікроскопом зріз пробки дерева, знайшов порожні осередки, які він назвав «клітинами».

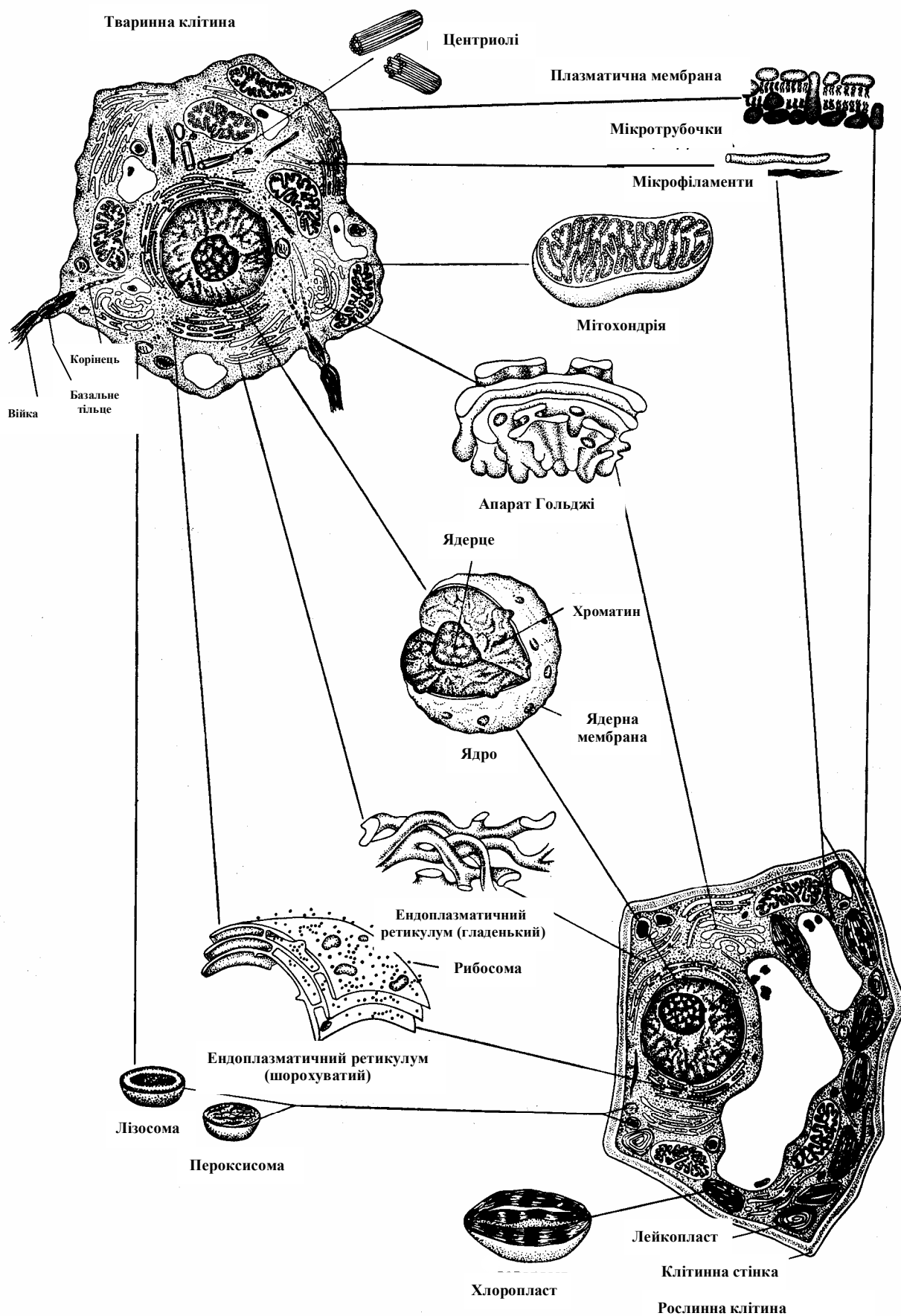


Рис. 1. Будова тваринної і рослинної клітини

Він бачив тільки оболонки рослинних клітин, і тривалий час оболонка вважалася основним структурним компонентом клітини. У 1825 р. Я. Пуркіне описав протоплазму клітин, а в 1831 р. Р. Броун – ядро. У 1837 р. М. Шлейден прийшов до висновку, що рослинні організми складаються з клітин, і кожна клітина містить ядро.

2.1.1. Використовуючи накопичені на той час дані, Т. Шванн у 1839 р. сформулював основні положення клітинної теорії:

- 1) клітина є основною структурною одиницею рослин і тварин;
- 2) процес утворення клітин обумовлює ріст, розвиток і диференціювання організмів.

У 1858 р. Р. Вірхов – засновник патологічної анатомії – доповнив клітинну теорію важливим положенням, що клітина може походити тільки від клітини (*Omnis cellula e cellula*) у результаті її поділу. Він установив, що в основі всіх захворювань лежать зміни у структурі і функції клітин.

2.1.2. Сучасна клітинна теорія включає наступні положення:

- 1) клітина – основна структурно функціональна і генетична одиниця живих організмів і найменша одиниця живого;
- 2) клітини всіх одноклітинних і багатоклітинних організмів подібні за будовою, хімічним складом і найважливішим проявам процесів життєдіяльності;
- 3) кожна нова клітина утворюється в результаті поділу вихідної материнської клітини;
- 4) клітини багатоклітинних організмів спеціалізовані – вони виконують різні функції й утворюють тканини;
- 5) клітина є відкритою системою через який проходять і перетворюються потоки речовини енергії й інформації.

2.2. Будова і функції цитоплазматичної мембрани

Клітина – це відкрита саморегулююча система, через яку постійно проходить потік речовин, енергії й інформації. Ці потоки приймає **спеціальний апарат** клітини до якого входять:

- 1) надмембранний компонент – глікокалікс,
- 2) елементарна біологічна мембрана чи їхній комплекс,
- 3) підмембранний опорно-скорочувальний комплекс – гіалоплазма,
- 4) анаболічна і катаболічна системи.

Основний компонент цього апарата – елементарна мембрана.

Клітина містить різні типи мембран, але принцип їхньої будови однаковий.

2.2.1. Перші уявлення про структуру елементарної мембрани були розроблені Н. Даусоном і Р. Даніеллем (1943). Вони описали бутербродну сендвич-модель мембрани. За їхніми уявленнями її основу складають два шари ліпідних молекул, розташованих гідрофобними кінцями одна до одної, а гідрофільними – назовні. Поверх біліпідного шару розташовуються суцільні

шари білкових молекул. Однак ця модель не дозволяє пояснити багато властивостей і функцій мембрани.

2.2.2. У 1972 році С. Сингером і Г. Ніколсоном була запропонована рідинно-мозаїчна модель будови елементарної мембрани. Відповідно до цієї моделі її основу так само складає біліпідний шар, але білки відносно цього шару розташовуються по різному. Частина білкових молекул лежить на поверхні ліпідних шарів (периферичні білки), частина пронизує один шар ліпідів (напівінтегральні білки), а частина пронизує обидва шари ліпідів (інтегральні білки). Ліпідний шар знаходиться в рідкій фазі (ліпідне море). На зовнішній поверхні мембран розташовується рецепторний апарат – глікокалікс утворений розгалуженими молекулами глікопротеїнів, що розпізнають визначені речовини і структури.

2.2.3. Властивості мембран:

- 1) пластичність,
- 2) напівпроникність,
- 3) здатність самозамикатися.

2.2.4. Функції мембран:

- 1) структурна – мембрана як структурний компонент входить до складу більшості органоїдів (мембранних принцип структури органоїдів);
- 2) бар'єрна і регуляторна – підтримує сталість хімічного складу і регулює всі обмінні процеси (реакції обміну речовин протікають на мембранах);
- 3) захисна;
- 4) рецепторна.

2.3. Транспорт речовин у клітину

Плазмолема включає комплекс елементарних мембран від 1-3 у тваринній клітині до 8-ми у рослинній. Через плазмолему відбувається надходження речовини в клітину. Механізми мембранного транспорту різні.

Пасивний транспорт йде по градієнту концентрації і не вимагає витрат енергії. Це може бути фільтрація чи дифузія (вода і дрібні молекули), надходження через пори шляхом розчинення в ліпідах, і полегшена дифузія за допомогою білків-переносників – пермеаз (амінокислоти, цукри, жирні кислоти).

Активний транспорт йде проти градієнта концентрації з витратою енергії. Для нього необхідна наявність спеціальних іонних каналів, ферментів і АТФ. Так працює натрій-калієвий насос. Концентрація калію у клітині вища, ніж у навколочітинному просторі, проте іони калію надходять у клітину.

Цитоз пов'язаний з оборотними змінами архітекτονіки мембрани. Ендоцитоз – захоплення мембраною клітини макромолекул чи дрібних часток. З клітинної мембрани утворюються відростки, які повністю обтягують частинку і замикаються навколо неї. У такий спосіб частка опиняється у

цитоплазмі в складі ендосоми. Мембрана може захоплювати тверді частки (фагоцитоз) чи краплі рідини (піноцитоз). Виділення з клітини речовин оточених у мембрану називається екзоцитозом.

Речовини, що надійшли в клітину можуть використовуватися у двох напрямках:

- 1) в анаболічній системі – для синтезу сполук необхідних самій клітині чи тих, що секретуються нею;
- 2) у катаболічній системі – як джерело енергії.

Анаболічна система здійснює реакції пластичного обміну чи асиміляції. Катаболічна система – реакції енергетичного обміну чи дисиміляції. Ці системи нерозривно пов'язані. Усі процеси життєдіяльності клітини не можна уявити без участі АТФ. У свою чергу, синтез АТФ неможливий без ферментів утворених в анаболічній системі. У такому ж тісному зв'язку знаходяться потоки речовин і енергії в клітині, тому що гетеротрофні клітини можуть використовувати тільки енергію законсервовану у складних органічних сполуках.

2.4. Анаболічна система клітини

До анаболічної системи клітини відносяться рибосоми, ендоплазматична сітка і комплекс Гольджі.

Рибосоми – це сферичні тільця діаметром 15—35 нм які складаються з двох субодиниць: малої і великої. Вони розташовуються вільно в цитоплазмі, або на зовнішній поверхні мембран ендоплазматичної мережі і на зовнішній ядерній мембрані. Вони на 40 % складаються з рибосомальної РНК (рРНК) і на 60 % – з білків. Субодиниці рибосом утворюються в ядерці. Інформація про структуру рРНК і білків рибосом закодована в ядерцевих організаторах – ділянках молекули ДНК в області вторинних перетяжок сателітних хромосом. Рибосоми містять деякі органоїди клітини (мітохондрії, хлоропласти) здатні синтезувати специфічні білки. Функції рибосом беруть безпосередню участь у синтезі білка.

Ендоплазматична мережа (ЕПС) представлена каналами пронизуючими всю цитоплазму клітини, вони з'єднуються з перинуклеарним простором і з порожнинами комплексу Гольджі. Стінки каналів утворені елементарною мембраною. ЕПС називається гранулярною, якщо на зовнішній поверхні мембран каналів розташовуються рибосоми, якщо рибосом на мембранах немає — агранулярною. **Функції ЕПС:**

- 1) біосинтез білків – гранулярна ЕПС, жирів і вуглеводів – агранулярна ЕПС;
- 2) компартменталізація цитоплазми клітини – поділ на відсіки;
- 3) участь в утворенні мембран;
- 4) утворення пероксисом;
- 5) транспортування всіх речовин у клітині.

Комплекс Гольджі представлений системою диктіосом. Кожна диктіосома — це стопка з 1-15 елементарних мембран утворюючих замкнуті канали товщиною 20—40 нм, які розширюються на кінцях у цистерни. Від цистерн відокремлюються пухирці, які утворюють лізосоми і вакуолі. **Функції комплексу Гольджі:**

- 1) сортування і упакування синтезованих у ЕПС речовин;
- 2) утворення комплексних сполук глікопротеїнів, ліпопротеїнів і інших;
- 3) утворення лізосом і гліоксисом;
- 4) секреція речовин;
- 5) участь в утворенні клітинної стінки при мітозі.

2.5. Катаболічна система клітини

До катаболічної системи клітини відносяться лізосоми, мікротільця, пероксисоми, гліоксисоми і мітохондрії.

Первинні лізосоми утворюються в комплексі Гольджі. Це дрібні (0,2-1 мкм) округлі тільця покриті елементарною мембраною й утримують до 30-ти різних гідролітичних ферментів. Коли ендосоми надходять у цитоплазму вони зливаються з первинними лізосомами. При цьому активуються ферменти первинних лізосом і утворюються фагосоми – вторинні лізосоми, у яких відбувається розщеплення складних органічних сполук до більш простих (білків до амінокислот і т.д.). Вторинні лізосоми, в яких незавершується процес переварювання, називаються залишковими тільцями. У пероксисомах окислюються амінокислоти з утворенням перекису водню, що бере участь у багатьох обмінних реакціях у тому числі й у неспецифічному захисті клітини від паразитів. Пероксисоми утворюються ендоплазматичною мережею. У гліоксисомах жири перетворюються у вуглеводи. Вони утворюються в комплексі Гольджі.

Мітохондрія має дві мембрани— зовнішню і внутрішню. Внутрішня мембрана утворює вирости у порожнину мітохондрії, що називаються кристами. На кристах мітохондрій розташовані сферичні тільця на ніжках – АТФ-соми. Між кристами знаходиться внутрішній матрикс, що містить автономну систему біосинтезу білка, кільцеві молекули ДНК і рибосоми. Зовнішній матрикс знаходиться між зовнішньою і внутрішньою мембранами. Основні функції мітохондрій – синтез АТФ, специфічних білків і стероїдних гормонів.

Енергетичний обмін чи дисиміляція включає три етапи:

- 1) – підготовчий,
- 2) – безкисневий анаеробний гліколіз,
- 3) – кисневий.

Первинним джерелом енергії на Землі є Сонце. Його світлова енергія акумулюється зеленими рослинами в процесі фотосинтезу в хімічних зв'язках

складних органічних сполук. Гетеротрофні організми здатні засвоювати тільки цей вид енергії.

Підготовчий етап протікає у травній системі організмів і у лізосомах клітин і полягає у тому, що складні органічні сполуки розщеплюються до більш простих: білки – до амінокислот, поліцукри – до моноцукрів, жири – до гліцерину і жирних кислот. Енергія, що вивільняється, розсіюється у вигляді тепла. Анаеробний етап протікає в цитоплазмі клітин. При гліколізі моноцукри, амінокислоти і жирні кислоти розпадаються до піровиноградної чи молочної кислоти. При анаеробному розщепленні з однієї молекули глюкози утворюються дві молекули АТФ. У гліколізі бере участь 10 ферментів цитоплазми.

Аеробний етап енергетичного обміну протікає в мітохондріях.

Піровиноградна кислота, що утворилася у процесі гліколізу, з'єднується з коферментом А і у такому виді Ацетил-КоА надходить у матрикс мітохондрій. Мітохондрії містять 3 групи ферментів циклу Кребса, внутрішній матрикс тканинного дихання кристи, і окисного фосфорилування АТФ-соми. Ацетил-КоА надходить у цикл Кребса. Далі ферменти циклу Кребса (6-гідрогенази) поступово відщеплюють від молекули ацетил-КоА атоми водню. Кінцевим продуктом цього процесу є утворення двоокису вуглецю. Диоксид вуглецю виділяється з мітохондрії. Атоми водню розщеплюються на протони й електрони які надходять у систему ферментів тканинного дихання, де у процесі переходу в електрон-транспортному ланцюзі електронного каскаду накопичуються по різні сторони мембран: протони – на зовнішній, а електрони – на внутрішній поверхні. При досягненні критичного потенціалу близько 200 мВ протони проходять через спеціальні канали в АТФ-сомах, які містять ферменти окисного фосфорилування. У цей момент електрони віддають свою енергію для приєднання залишків фосфорної кислоти до АМФ з утворенням АДФ і до АДФ з утворенням АТФ. Електрони, які віддали енергію з'єднуються з протонами і утворюють атоми водню. Водень, з'єднуючись з киснем, утворює воду. Таким чином кінцевим акцептором електронів є кисень.

При аеробному розщепленні однієї молекули глюкози утворюється 36 молекул АТФ і 2 молекули – при анаеробному, всього 38 молекул АТФ Коефіцієнт корисної дії мітохондрій досягає 60%.

Енергія синтезованої в процесі енергетичного обміну АТФ використовується:

- 1) для біосинтезу речовин (до 50%);
- 2) для транспортування речовин (30-40%);
- 3) для механічної роботи скорочення м'язів;
- 4) для розподілу кліток;
- 5) розсіюється у виді тепла.

Запитання до розділу:

1. Які положення включає сучасна клітинна теорія?
2. Що таке цитоплазматична мембрана і яка її роль у житті клітини?

3. Які властивості та функції мембран?
4. Як відбувається пасивний транспорт речовин у клітину?
5. В чому суть активного транспорту речовин у клітину?
6. Як за допомогою цитозу речовини потрапляють до клітини?
7. Яким чином використовуються речовини, що надійшли у клітину?
8. Які органели клітини відносяться до анаболічної системи?
9. Назвіть функції ендоплазматичної сітки.
10. Яку роль відіграє комплекс Гольджі у клітині?
11. Що входить до катаболічної системи клітини?
12. Які етапи включає енергетичний обмін?

3. СТРУКТУРА І ФУНКЦІЇ КЛІТИННОГО ЯДРА

З виникненням клітини живі системи отримали здатність до самостійного обміну речовин і розмноження. Ускладнення їхньої організації супроводжувалося появою ядерної мембрани і збільшенням молекулярної маси ДНК.

Клітини поділяються на прокаріотичні і еукаріотичні, відмінності між якими представлені у таблиці 1.

Прокаріоти – це одноклітинні доядерні організми. До них відносяться бактерії і синьо-зелені водорості. Бактерії мають різноманітну форму, розміри їхнього тіла коливаються від 1 до 5 мкм. Їх плазмолему покриває клітинна стінка, утворена переважно поліцукридами. У цитоплазмі прокаріот є рибосоми, які за будовою і функціями подібні до рибосом еукаріот, але меншого розміру. Мембрана клітини утворює мезосоми (вирости), що виконують функції мембранних органодів.

Спадковий апарат прокаріотичних клітин (нуклеоїд) представлений кільцевою молекулою ДНК, яка зв'язана з невеликою кількістю негістонових білків. ДНК прокаріот часто називають хромосомою, хоча структурно вона істотно відрізняється від хромосом еукаріот. Прокаріоти містять тільки одну хромосому і є гаплоїдами. Молекулярна маса ДНК прокаріот складає $2,5 \cdot 10^9 \pm 0,5 \cdot 10^9$, що відповідає приблизно 2000-ам структурних генів. У цитоплазмі бактерій можуть міститися дрібні молекули ДНК (плазмід).

Еукаріотичні клітини містять оболонку, цитоплазму з органодами й оформлене ядро, у якому міститься переважна частина геному. Геном представлений набором хромосом, які у процесі мітозу подвоюються і розподіляються між дочірніми клітинами. У еукаріотичній клітині є інші органели, які містять ДНК – мітохондрії і хлоропласти, але у них міститься незначна частина клітинного геному, яка представлена кільцевими молекулами ДНК. Рибосоми в еукаріотичній клітині більші, ніж у прокаріот. АТФ-синтаза та дихальний ланцюг містяться у мітохондріях.

Відмінності у будові про- та еукаріотичної клітини наведені у таблиці 1.

Таблиця 1.

Відмінності між про- та еукаріотичною клітиною

Ознака	Прокаріоти	Еукаріоти
1. Цитоплазматична мембрана	є	є
2. Клітинна стінка	є	у тварин немає, у рослин є
3. Ядро	немає	є
4. Хромосоми	нуклеоїд (кільцева молекула ДНК)	є (ДНК+білок)
5. Мітохондрії	немає	є
6. Комплекс Гольджі	немає	є
7. Ендоплазматична мережа	немає	є
8. Лізосоми	немає	є
9. Рибосоми	є	є
10. Мезосоми	є	немає
11. Спосіб розмноження	простий поділ	непрямий поділ

3.1. Структура клітинного ядра

Генетична інформація, що передається від одного покоління клітин чи організмів іншому, зберігається переважно у ядрі клітин.

Оболонка інтерфазного ядра складається з двох елементарних мембран (зовнішньої і внутрішньої), між якими знаходиться **перинуклеарний простір** (рис. 2).

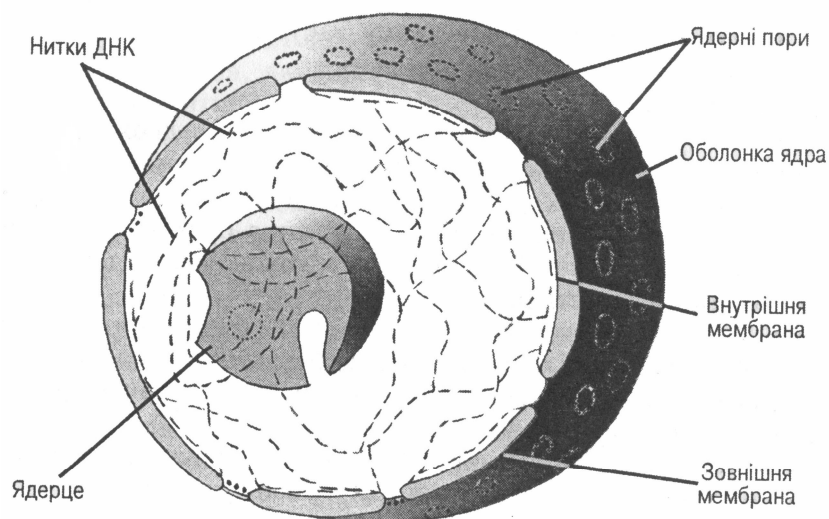


Рис. 2. Будова ядра.

У мембранах ядра є **пори**. Через них йдуть обмінні процеси між ядром і цитоплазмою, регуляція яких і є основною функцією ядерної оболонки.

Зовнішня ядерна мембрана може переходити в стінки каналів ендоплазматичної мережі. На зовнішній ядерній мембрані розташовуються рибосоми.

Каріолімфа (ядерний сік) – це однорідна маса, що заповнює простір між структурами ядра (хроматином і ядерцями). Вона містить білки, нуклеотиди, АТФ і різні види РНК. Каріолімфа здійснює взаємозв'язок ядерних структур і обмін з цитоплазмою клітини.

Хроматин (дезоксирибонуклеопротейн, ДНП) – це комплекс ДНК і гістонових білків у відношенні 1:1,3. Хроматин у світловому мікроскопі виявляється у виді тонких ниток, глибок, гранул. У процесі мітозу, спіралізуючись, хроматин утворює добре видимі інтенсивно забарвлені структури – хромосоми.

Ядерця, звичайно кулястої форми (одне чи декілька), не оточені мембраною і містять білки і РНК (у співвідношенні приблизно 1:1), ліпіди, ферменти. Ядерця – непостійні утворення, вони зникають на початку розподілу клітини і відновлюються після його закінчення. Утворення ядерця пов'язане з ділянками вторинних перетяжок сателітних хромосом (**ядерцевими організаторами**). В області вторинних перетяжок локалізовані гени, що кодують синтез рибосомальної РНК (рРНК), а у самих ядерцях відбувається формування субодиниць рибосом, що потім виходять у цитоплазму через пори в ядерній оболонці.

Основні функції ядра:

- 1) збереження і передача генетичної інформації;
- 2) регуляція процесів життєдіяльності клітини.

3.2. Характеристика, будова і класифікація хромосом

У 80-х роках XIX ст. у ядрах еукаріотичних клітин були відкриті ниткоподібні структури, які назвали хромосомами (від грецького *chroma* – колір, забарвлення; *soma* – тіло).

Основна особливість функціональних перетворень хромосом лежить у циклі **компактизації – декомпактизації**. У компактизованому стані хромосоми представляють собою короткі товсті нитки, які видно у світловому мікроскопі. У результаті декомпактизації хромосомна нитка стає невидимою у світловому мікроскопі, тому ядра багатьох живих клітин виглядають оптично пустими. Перетворення хромосом строго залежать від фаз клітинного циклу, тому їх особливості можуть розглядатись тільки по відношенню до тієї чи іншої фази клітинного циклу.

Метафазна хромосома складається з двох повздовжніх ниток ДНК – хроматид, з'єднаних одна з одною в області первинної перетяжки (**центромери**) (рис. 3). Центромера ділить тіло хромосоми на два плеча. У залежності від розташування центромери розрізняють наступні типи хромосом:

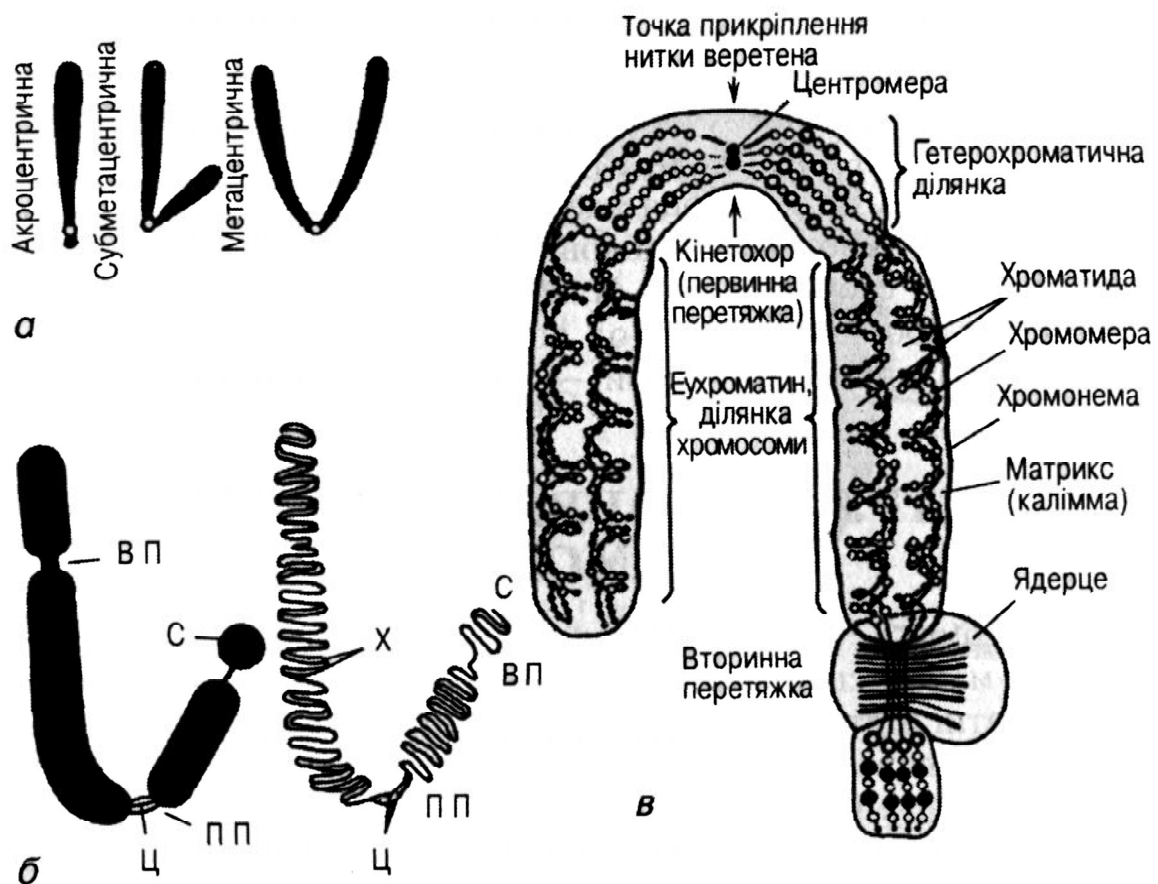


Рис. 3. Будова хромосом:

а – типи хромосом; б – схема хромосом: ПП – первинна перетяжка; ВП – вторинна перетяжка; Ц – центромера; С – супутник; в – організація хромосоми.

1) **ахроцентричні** — центромера зміщена до одного кінця хромосоми й одне плече дуже коротке;

2) **субметацентричні** — центромера зміщена від середини хромосоми, і плечі мають різну довжину;

3) **метацентричні** — центромера розташована посередині, і плечі приблизно однакової довжини. Ділянка кожного плеча поблизу центромери називається проксимальною, віддалена від неї — дистальною. Кінцеві відділи дистальних ділянок називаються теломерами. **Теломери** перешкоджають сполученню кінцевих ділянок хромосом. При втраті цих ділянок спостерігаються хромосомні перебудови. Деякі хромосоми можуть мати **вторинні перетяжки**, що відокремлюють від тіла хромосоми ділянку, яку називають **супутником**.

3.3. Правила хромосом

1) **Правило сталості числа хромосом** — характеризується тим, що у клітинах кожного виду рослин, тварин і у одноклітинних організмів є певне число хромосом, яке зберігається із покоління у покоління. Під впливом деяких

причин воно може змінюватись, що відображається на будові і функціях організму і призводить до зниження плодючості або до повного безпліддя.

2) **Правило парності хромосом** – проявляється у тому, що кожна із наявних у клітині хромосом представлена у вигляді пари. Причому одна хромосома із пари приходить від матері, а друга – від батька.

3) **Правило індивідуальності хромосом** – полягає у тому, що кожна із хромосом володіє індивідуальністю своєї будови і зберігає її із покоління у покоління при поділі клітин і розмноженні організмів. Але ця індивідуальність будови не залишається вічною. Вона може змінюватись під впливом деяких факторів (різні види мутацій).

4) **Правило безперервності хромосом** – полягає у тому, що при поділі клітини кожна хромосома відтворює собі подібну. Завдяки цій властивості хромосом відбувається закономірне спадкування ознак.

Сукупність хромосом соматичної клітини, що характеризує організм даного виду, називається **каріотипом**. Хромосоми підрозділяють на **аутосоми** (однакові для обох статей) і **гетерохромосоми**, чи статеві хромосоми (різний набір у чоловічих і жіночих особин). Наприклад, каріотип людини містить 22 пари аутосом і дві статеві хромосоми: XX у жінки і XY в чоловіка (44+XX і 44+XY відповідно). У соматичних клітинах організмів міститься **диплоїдний** $2n$ (подвійний) набір хромосом, а в гаметах — **гаплоїдний** $1n$ (одинарний).

Коротке плече хромосом позначають латинською буквою p , а довге — q . Кожне плече хромосоми розділяють на райони, нумеровані від центромери до теломери. У деяких коротких плечах виділяють один район, а у інших (довгих) – до чотирьох. Смуги усередині районів нумеруються один за одним, починаючи з центромери. Якщо локалізація гена точно відома, для її позначення використовують індекс смуги. Наприклад, локалізація гена, що кодує естерази D, позначається 13p14 – четверта смуга першого району короткого плеча тринадцятої хромосоми. Локалізація генів не завжди відома до смуги. Так, розташування гена ретинобластоми позначають 13q, що означає локалізацію його в довгому плечі тринадцятої хромосоми.

Основна **функція хромосом** – збереження, відтворення і передача генетичної інформації при розмноженні клітин і організмів.

3.4. Неклітинні форми життя

Більшість живих систем на Землі складається з клітин (однієї чи багатьох). Однак є і **неклітинні форми життя** – це віруси і бактеріофаги.

Віруси – це частки, що складаються з білкової капсули (капсида) і упакованої в ній нуклеїнової кислоти. Їх розміри коливаються від 20 до 300 нм. Генетичний матеріал вірусу представлений однією молекулою **нуклеїнової кислоти**, ДНК чи РНК, яка не зв'язана з гістоновими білками. Прояв властивостей живого, в тому числі і розмноження вірусів, відбувається після потрапляння їхньої нуклеїнової кислоти у клітину хазяїна. Нуклеїнова кислота вірусу, використовуючи ферментні системи клітини, починає реплікуватися, синтезувати специфічні білки й утворювати нові вірусні частки. Деякі віруси

(латентні) здатні вбудовувати свою нуклеїнову кислоту в ДНК клітин, де вона може зберігатися тривалий час. Усі віруси є паразитами і викликають захворювання рослин, тварин і людей (грип, віспа, гепатит і ін.).

Запитання до розділу:

1. У чому відмінність еукаріотичної клітини від прокаріотичної?
2. Де зберігається генетична інформація?
3. Охарактеризуйте структуру клітинного ядра.
4. Що таке хромосома?
5. Яка основна особливість функціональних перетворень хромосом?
6. Які бувають типи хромосом у залежності від розташування центромери?
7. Які основні властивості хромосом?
8. Що таке каріотип?
9. Які є неклітинні форми життя?

4. КЛІТИННИЙ ЦИКЛ

4.1. Клітинний і мітотичний цикли

Клітинний цикл – це період життєдіяльності клітини від моменту її появи до загибелі чи утворення дочірніх клітин.

Мітотичний цикл – це період життєдіяльності клітини від моменту її утворення і до поділу на дочірні клітини. Мітотичний цикл включає інтерфазу і мітоз.

Інтерфаза – це період функціонування і підготовки клітини до ділення. Вона підрозділяється на три періоди: пресинтетичний (постмітотичний) – G_1 , синтетичний – S і постсинтетичний (премітотичний) – G_2 .

Вміст генетичної інформації у клітині позначають у такий спосіб: n – набір хромосом, xp – число хроматид в одній хромосомі і c – кількість ДНК в одній хроматиді.

Клітина, що утворилася після мітозу, містить диплоїдний набір хромосом, кожна хромосома має одну хроматиду, $2c$ ДНК - $2n1xp2c$. Така клітина вступає в **пресинтетичний** період (G_1) інтерфази, тривалість якого коливається від кількох годин до кількох місяців і навіть років. У цей період клітина виконує свої функції, збільшується в розмірах, у ній йде синтез білків і нуклеотидів, накопичується енергія у вигляді АТФ.

У **синтетичний** період (S) відбувається реплікація молекул ДНК і її вміст у клітині подвоюється, тобто кожна хроматида добудовує собі подібну, і генетична інформація до кінця цього періоду стає: $2n2xp4c$. Одночасно клітина продовжує виконувати свої функції. Тривалість цього періоду 6 – 8 годин.

У **постсинтетичний** період (G_2) клітина готується до мітозу: накопичується енергія, поступово згасають усі синтетичні процеси, необхідні для репродукції органів, змінюється в'язкість цитоплазми і ядерно-

цитоплазматичне співвідношення, клітина припиняє виконувати основні функції, накопичуються білки для побудови ахроматинового веретена і подвоюються центріоли. Змінюється в'язкість цитоплазми. Вміст генетичної інформації не змінюється (**2n2xp4c**). Клітина вступає у мітоз.

4.2. Мітоз

Мітоз – це основний спосіб поділу соматичних клітин. Головними **причинами** початку мітозу є: 1) зміна ядерно-цитоплазматичного відношення (від 1/6–1/8 до 1/69–1/89); 2) «мітогенетичні промені» – клітини, що діляться, стимулюють до мітозу розташовані поруч клітини і 3) «раневі гормони» – ушкоджені клітини виділяють особливі речовини, що сприяють мітозу неушкоджених клітин.

Безперервний процес мітозу підрозділяють на 4 стадії: 1) профазу, 2) метафазу, 3) анафазу і 4) телофазу (рис. 4).

У **профазі** відбувається збільшення об'єму ядра, починається спіралізація хроматинових ниток, розходження центріолей до полюсів клітини і формування **веретена поділу**. До кінця профазу розчиняються ядерця і ядерна оболонка, хромосоми «виходять» у цитоплазму. До центромер хромосом прикріплюються нитки веретена поділу, і хромосоми прямують до центра клітини. Вміст генетичної інформації при цьому не змінюється (**2n2xp4c**).

Метафаза – сама коротка фаза, коли хромосоми розташовуються на екваторі клітини. Це стадія найбільшої спіралізації хромосом, коли їх найзручніше вивчати. Вміст генетичної інформації залишається незмінним.

У **анафазі** відбувається поділ хроматид в області центромер. Нитки веретена поділу скорочуються і хроматиди (дочірні хромосоми) розходяться до полюсів клітини. Вміст генетичної інформації стає **2n1xp2c** на кожному полюсі.

У **телофазі** формуються ядра дочірніх клітин: хромосоми деспіралізуються, будуються ядерні оболонки, у ядрі з'являються ядерця. Мітоз закінчується цитокінезом – поділом цитоплазми материнської клітини. В остаточному підсумку утворюються дві дочірні клітини, кожна з яких має **2n** хромосом, **1** хроматиду в хромосомі і **2c** ДНК.

Основне **значення мітозу** полягає в точному поділі генетичної інформації між дочірніми клітинами й у підтримці сталості числа хромосом.

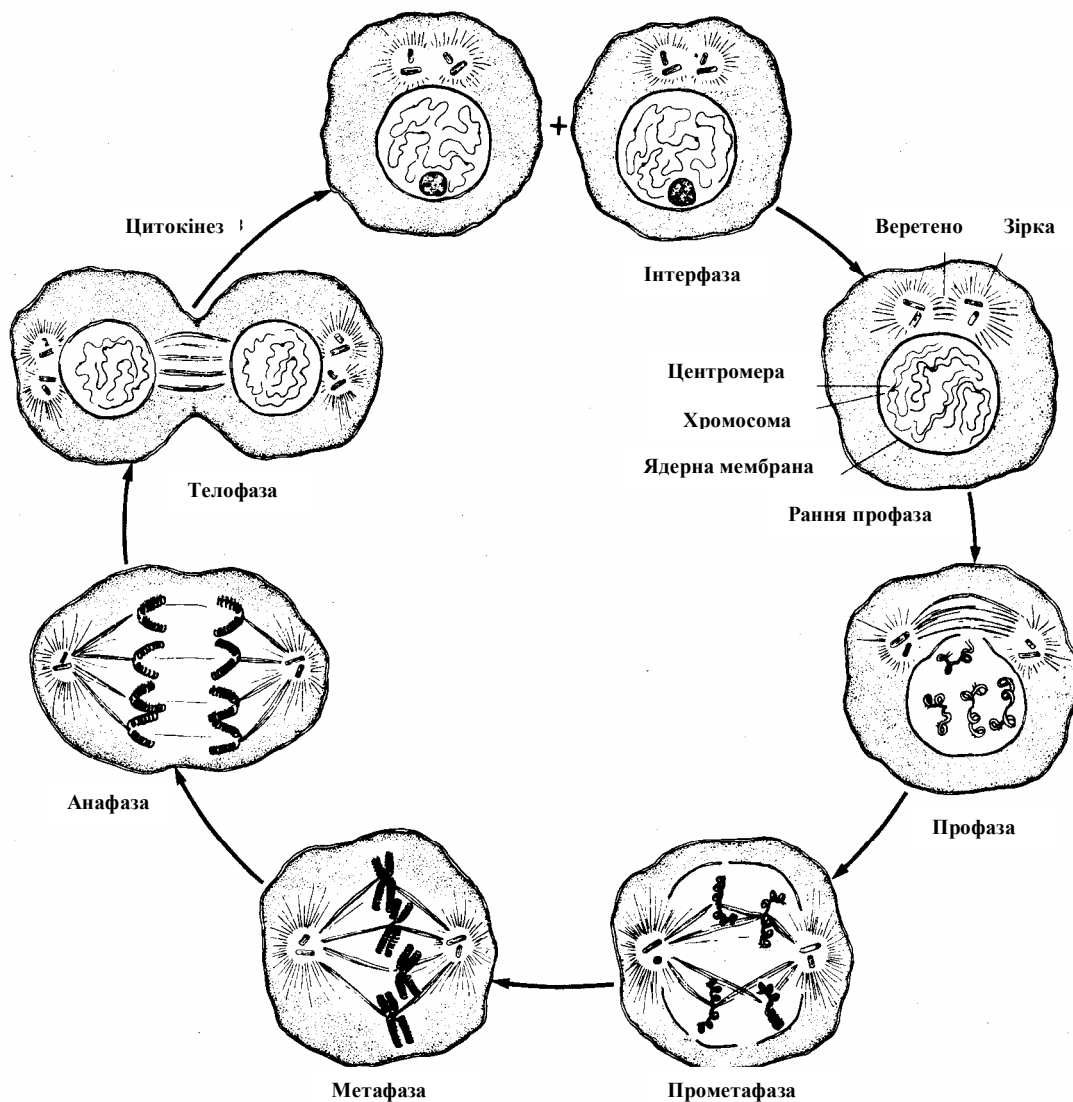


Рис. 4. Схема мітозу.

Мітоз – не єдиний спосіб поділу клітин. Еукаріотичні клітини можуть ділитися і прямим поділом – амітозом. **Амітоз** – прямий поділ клітин і ядер, що знаходяться в умовах фізіологічної і репаративної регенерації, чи пухлинних клітин. При цьому не відбувається утворення видимих хромосом і веретена розподілу. Типовий амітоз починається з утворення перетяжки ядра, потім цитоплазми, і поділу їх на дві частини. Останнім часом установлено, що і при амітозі відбувається також рівномірний розподіл генетичного матеріалу між дочірніми клітинами, хоча механізм його не цілком ясний.

Різновидами мітозу є ендомітоз, політенія і мейоз. При **ендомітозі** відбувається подвоєння хромосом без ділення ядра, що приводить до утворення поліплоїдних клітин. При **політенії** спостерігається багаторазове подвоєння хроматид, але вони не розходяться, і в результаті утворюються **політентні** (багатонитчасті, гігантські) хромосоми, наприклад, у слинних залозах мухи дрозофіли.

4.3. Мейоз

Мейоз – це поділ особливих соматичних клітин статевих залоз, у результаті якого утворюються статеві клітини (гамети). Мейотичний поділ протікає у два етапи – мейоз I і мейоз II. Кожен мейотичний поділ підрозділяють на 4 фази: профазу, метафазу, анафазу і телофазу (рис. 5).

Найбільш складною є **профаза мейозу I**. Вона включає 5 стадій: лептотена, зиготена, пахітена, диплотена і діакінез. Протягом цих стадій хроматинові нитки спіралізуються, товщають і коротшають і на стадії **лептотени** стають помітні в мікроскопі. Нитковидні гомологічні хромосоми починають рухатися одна до одно́ї центромерними ділянками. Вміст генетичної інформації складає: **$2n2xp4c$** .

На стадії **зиготени** починається кон'югація гомологічних хромосом, що з'єднуються спочатку в області центромер, а потім по всій довжині. Вміст генетичної інформації не змінюється: **$2n2xp4c$** .

На стадії пахітени гомологічні хромосоми тісно стикаються по всій довжині, утворюючи **біваленти (тетради хроматид)**. Число бівалентів відповідає гаплоїдному набору хромосом – **$1n$** . В цей період кон'югуючі хромосоми можуть обмінюватися ділянками хроматид – відбувається **кросинговер**. Вміст генетичного матеріалу не змінюється, однак його можна записати по іншому – **$1nbiv4xp4c$** (один бівалент, що складається з 4-х хроматид і 4 наборів ДНК).

На стадії **диплотени** між кон'югуючими гомологічними хромосомами в області центромер виникають сили відштовхування, в результаті чого хроматиди починають розходитися, залишаючись з'єднаними в ділянках перехресть – **хіазм**. Розбігання хроматид продовжується, хіазми зміщуються до їхніх кінців. Вміст генетичної інформації залишається незмінним (**$1nbiv4xp4c$**).

На стадії **діакінеза** завершуються спіралізація й укорочення хромосом. Біваленти, з'єднані тільки своїми кінцями, відокремлюються і розташовуються по периферії ядра. Наприкінці профазу розчиняються ядерця і ядерна оболонка. Хромосоми, що пройшли кон'югацію, виходять у цитоплазму і рухаються до екватора клітини. До центромер хромосом прикріплюються нитки веретена поділу. Вміст генетичної інформації – **$1nbiv4xp4c$** .

У **метафазі I** в екваторіальній площині клітини чітко видні біваленти, прикріплені центромерами до ниток веретена поділу. Вміст генетичної інформації залишається незмінним.

В **анафазі** мейозу I гомологічні хромосоми, що складаються з двох хроматид, відходять до протилежних полюсів клітини. Розбіжність хромосом носить випадковий характер. Вміст генетичної інформації стає: **$1n2xp2c$** у кожному полюсі клітини (у цілому в клітині **$2(1n2xp2c)$**).

Телофаза мейозу I не відрізняється від такої мітозу (але хромосоми не деспіралізуються).

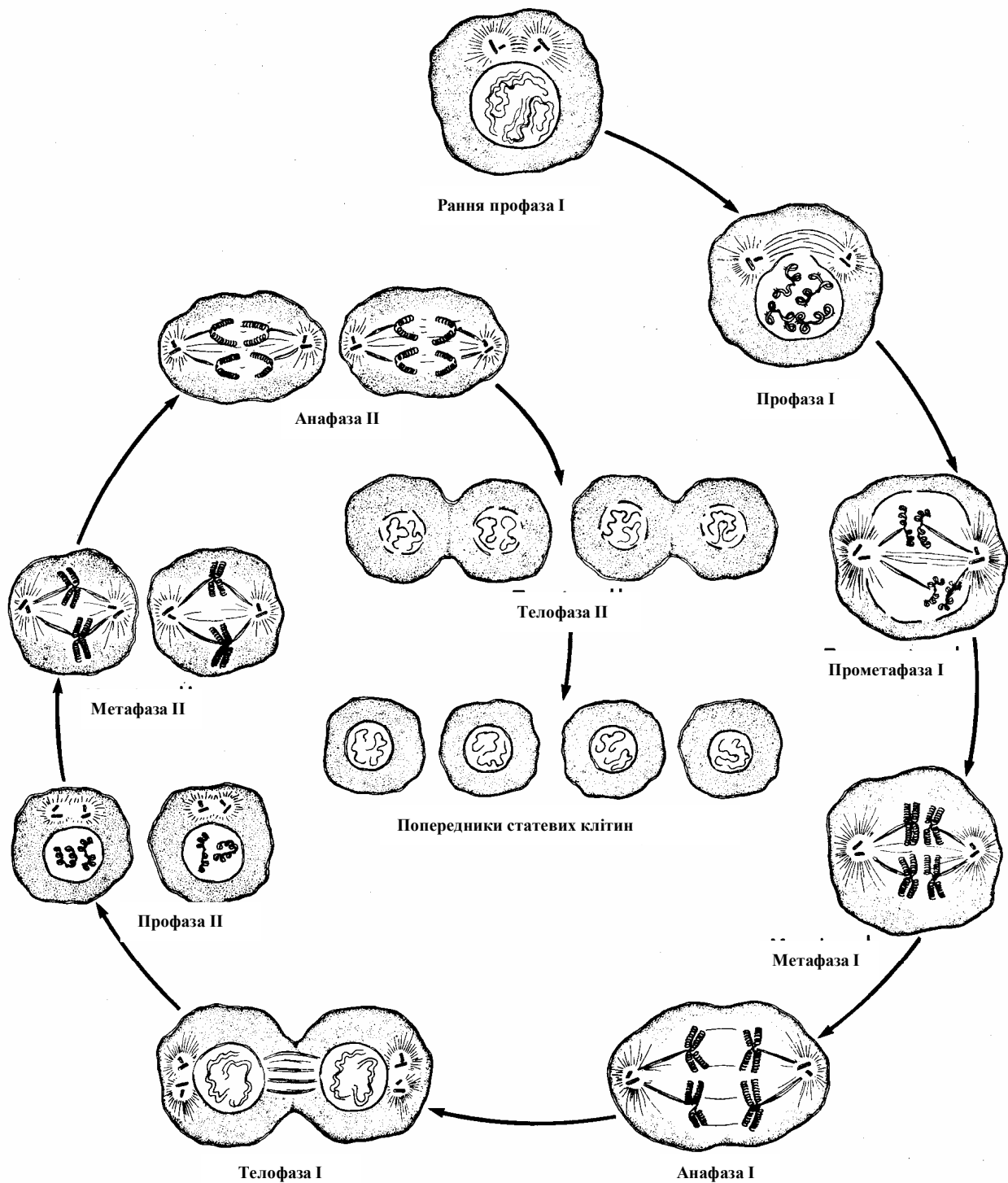


Рис. 5. Схема мейозу.

У результаті мейозу I утворюються дві дочірні клітини, що містять гаплоїдний набір хромосом, але кожна хромосома має дві хроматиди (**1n2xp2c**). Отже, у результаті мейозу I відбувається редукція (зменшення вдвічі) числа хромосом, звідки і назва цього поділу – **редукційне**.

Після закінчення мейозу I настає короткий проміжок – **інтеркінез**, протягом якого не відбуваються реплікація ДНК і подвоєння хроматид.

Мейоз II протікає по типу звичайного мітозу. Профаза мейозу II нетривала, тому що хромосоми після телофази мейозу I залишаються спіралізованими. Змін генетичного матеріалу не відбувається (**ln2xp2c**). У **метафазі** мейозу II хромосоми розташовуються в екваторіальній площині клітини. Вміст генетичного матеріалу – **ln2xp2c**. У **анафазі** мейозу II до полюсів відходять хроматиди (дочірні хромосоми), і вміст генетичного матеріалу стає **1nlxp1c** у кожного полюса клітини. У **телофазі** мейозу II після цитокінеза утворюються клітини з гаплоїдним набором хромосом, що містять одну хроматиду (**1nlxp1c**).

Таким чином, у результаті двох послідовних поділів мейозу з однієї диплоїдної клітини утворюються 4 гаплоїдні.

Значення мейозу: 1) редукція числа хромосом, 2) кон'югація гомологічних хромосом, 3) рекомбінація генетичного матеріалу, обумовлена кросинговером і випадковою розходженням гомологічних хромосом.

Запитання до розділу:

1. Що таке клітинний та мітотичний цикли?
2. Який основний спосіб поділу соматичних клітин?
3. Які головні причини початку мітозу?
4. Скільки і які стадії мітозу відомі?
5. Які зміни відбуваються у ядрі у профазі мітозу?
6. Охарактеризуйте метафазу мітозу?
7. Які зміни з хромосомами відбуваються у анафазі мітозу?
8. Яка фаза мітозу характеризується формуванням ядер дочірніх клітин?
9. Чим закінчується мітоз?
10. У чому полягає значення мітозу?
11. Чи є мітоз єдиним способом поділу клітин?
12. Що таке мейоз і які його етапи?
13. Які зміни у числі хромосом відбуваються при мейозі?
14. Яке значення мейозу?

5. ОРГАНІЗАЦІЯ СПАДКОВОГО МАТЕРІАЛУ

Ген – це одиниця спадковості і мінливості. За сучасними уявленнями **ген** – це ділянка молекули ДНК, що містить інформацію про синтез певного поліпептиду чи нуклеїнової кислоти. Набір генів організму, які він одержує від своїх батьків, називається **генотипом**, а вміст генів у гаплоїдному наборі хромосом – **геномом**.

Сукупність усіх зовнішніх і внутрішніх ознак організму, що розвиваються на основі генотипу під впливом факторів середовища називається **фенотипом**, а окрема ознака, обумовлена одним геном – **феном**.

5.1. Еволюція поняття «ген»

Окремі відомості по успадкуванню ознак були відомі дуже давно, однак закономірності їхньої передачі вперше виклав Г. Мендель у 1865 р. у роботі: «Досліди над рослинними гібридами». Сучасники не надали значення його відкриттю. Поняття «ген» у той час ще не існувало, і Г. Мендель казав про «спадкові задатки», що містяться в статевих клітинах, природа яких була невідома.

У 1900 р. незалежно один від одного Г. де Фриз (Голландія), Э. Чермак (Австрія) і К. Корренс (Німеччина) заново відкрили закони Г. Менделя. Цей рік і вважається роком народження генетики як науки. У 1902 р. Т. Бовери, Э. Вільсон і Д. Сеттон висловили припущення про зв'язок спадкових факторів із хромосомами. У 1906 р. У. Бетсон запровадив термін «генетика», а в 1909 р. В. Йогансен – «ген». У 1911 р. Т. Морган і співробітники сформулювали основні положення хромосомної теорії спадковості.

На початку ХХ ст. панувало уявлення про стабільність і незмінюваність генів (А. Вейсман, У. Бетсон), а якщо зміни і відбуваються (Г. де Фриз), то мимовільно, незалежно від впливу середовища. Ця помилкова думка була спростована одержанням індукованих мутацій Г. А. Надсоном і Г. С. Філіпповим (1925) на грибах, Г. Меллером (1927) на дрозофілі і И. Л. Стадлером (1928) на кукурудзі.

У цей же час існувало уявлення про неподільність гена. Однак наприкінці 50-х років С. Бензер показав, що ген є дискретною одиницею. При виконанні основної функції – програмуванні синтезу білка – ген виступає як цілісна одиниця, зміна якої викликає перебудову структури білкової молекули. Цю одиницю Бензер назвав **цистроном**. По величині він приблизно дорівнює гену. Дискретність гена полягає в наявності у нього субодиниц. Елементарна одиниця мінливості гена, одиниця мутації, названа **мутоном**, а одиниця рекомбінації (обмін ділянками гомологічних хромосом у профазі мейозу I) – **реконом**. Мінімальні розміри мутона і рекона рівні одній парі нуклеотидів. В даний час елементарною структурною одиницею гена вважають пару нуклеотидів, а функціональною – кодон.

У 20-ті роки було встановлено, що хромосоми складаються з білка і нуклеїнових кислот. У 1928 р. Н.К. Кольцов припустив, що функції генів виконують білкові молекули, і білки здатні до самовідтворення. Однак, надалі було доведено, що носієм генетичної інформації є молекула ДНК.

5.2. Докази ролі ДНК у передачі спадкової інформації

Досить довгий час вважалось, що основним носієм спадковості є білок хромосоми. Але при подальших дослідженнях були отримані переконливі докази, що носії спадковості – це нуклеїнові кислоти, а не білок.

Про важливу роль нуклеїнових кислот у передачі спадкової інформації говорять наступні три категорії фактів:

- 1) трансформація бактерій;
- 2) розмноження бактеріофагів;
- 3) створення гібридних вірусів.

Трансформація – це спосіб перенесення генетичної інформації, при якому ізольована із однієї клітини ДНК проникає у іншу і вбудовується у її геном. Трансформацію бактерій вперше було здійснено на пневмококових бактеріях, що викликають запалення легень. Серед цього виду бактерій є капсульні і безкапсульні форми. Із капсульних бактерій була виділена у чистому вигляді ДНК, яку ввели у поживне середовище з безкапсульними формами пневмококових бактерій. В результаті цього безкапсульні форми бактерій перетворились на капсульні. Викликане таким чином перетворення однієї форми бактерій у іншу виявилось спадковим. В подальшому трансформація була проведена на багатьох видах інших бактерій. Вона є доказом важливої ролі ДНК у передачі спадкової інформації.

Бактеріофаги – це віруси, які розмножуються у бактеріях. Бактеріофаг складається із зовнішньої білкової оболонки і спірально закрученої нитки нуклеїнової кислоти. При розмноженні він прикріплюється до бактерії і, як шприцом, вводить у неї свою ДНК. При цьому білкова оболонка фага залишається зовні і не потрапляє до бактерії. ДНК бактеріофага розмножується шляхом самовідтворення. Навколо новоутворених ниток ДНК утворюється білкова оболонка, яка властива даному виду фага. Таким чином, ДНК визначає властивості новоутворених бактеріофагів. А білок залишається зовні бактерії і ніякої участі в утворенні бактеріофагів не приймає. Це також доказує, що носієм спадковості є ДНК, а не білок.

Вірус – це частка, яка складається із нуклеїнової кислоти (ДНК або РНК) і білка і розмножується всередині клітини-хазяїна. Білок вірусу можна видалити, а нуклеїнову кислоту з'єднати із білковою оболонкою іншого вірусу. Наприклад, у ряді досліджень нуклеїнову нитку вірусу хвороби подорожника з'єднували з білком вірусу тютюнової мозаїки. Таким чином отримували своєрідні віруси-гібриди. Виявилось, що такий гібридний вірус володіє властивостями того виду, від якого взята нуклеїнова кислота, а не білок.

Таким чином дослідження по трансформації бактерій, розмноженню бактеріофагів та отриманню гібридних вірусів доводять роль нуклеїнових кислот у передачі спадкової інформації.

У 40-х роках ХХ століття Г. Бідл і Е. Татум встановили, що гени відповідають за утворення ферментів, які через клітинний метаболізм впливають на розвиток морфологічних і фізіологічних ознак. Вони висунули гіпотезу «**один ген – один фермент**». В даний час вона трактується: «**один ген – один поліпептид**», тому що ген не завжди детермінує синтез цілої білкової молекули.

На початку 50-х років ХХ століття Е. Чаргафф відкрив явище компліментарності азотистих основ у молекулі ДНК (**правила Чаргаффа**), він показав, що кількість аденіну завжди дорівнює кількості тиміну, а кількість гуаніну – кількості цитозину.

Таким чином, на початку 50-х років минулого сторіччя було доведено, що матеріальною одиницею спадковості і мінливості є ген, що має певну структурно-функціональну організацію.

5.3. Структура ДНК і РНК

Структура молекули ДНК була розшифрована Дж. Уотсоном, Ф. Лементом і М. Уилкінсом у 1953 р. Це дві спірально закручені антипаралельні (напроти кінця 3' одного ланцюга розташовується 5' кінець іншого) полінуклеотидні ланцюги. Мономерами ДНК є нуклеотиди, до складу кожного з них входять:

- 1) п'ятивуглецевий цукор – дезоксирибоза;
- 2) залишок фосфорної кислоти;
- 3) одна з чотирьох азотистих основ (аденін, тимін, гуанін чи цитозин).

Нуклеотиди з'єднуються в ланцюжок шляхом утворення ковалентних (*фосфо-диефірних*) зв'язків між дезоксирибозою одного і залишком фосфорної кислоти іншого нуклеотиду. Азотисті основи приєднуються до дезоксирибози та утворюють бічні радикали. Між азотистими основами ланцюжків ДНК утворюються водневі зв'язки: 1 – між аденіном (А) і тиміном (Т), 2 – між гуаніном (Г) і цитозином (Ц). Строга відповідність (взаємодоповнення) нуклеотидів один одному в парних ланцюжках ДНК (А-Т, Г-Ц,) називається **компліментарністю**.

ДНК зберігає генетичну інформацію у всіх клітинах про- і еукаріот. У вірусів цю функцію може виконувати і молекула РНК.

РНК, як і ДНК – це полінуклеотид.

Структура нуклеотидів РНК подібна до ДНК, але є наступні **відмінності**:

- 1) замість дезоксирибози до складу нуклеотидів РНК входить п'ятивуглецевий цукор – рибоза;
- 2) замість азотистої основи тиміну – урацил.
- 3) молекула РНК звичайно представлена одним ланцюжком (у деяких вірусів – двома).

У клітинах існують **три типи РНК**: інформаційна, транспортна і рибосомальна.

Інформаційна РНК (і-РНК) – це копія певної ділянки ДНК, вона переносить генетичну інформацію від ДНК до місця синтезу білка (рибосоми) і бере безпосередню участь у складанні його молекул.

Транспортні РНК (т-РНК) переносять амінокислоти з цитоплазми у рибосоми (рис. 6).

Рибосомальна РНК (р-РНК) входить до складу рибосом. Вважають, що рРНК забезпечує визначене просторове взаємне розташування і-РНК і т-РНК.

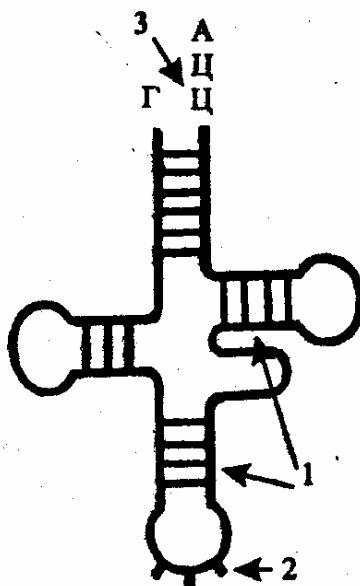


Рис. 6. Схема будови транспортної РНК:

1 – водневі зв'язки, 2 – антикодон, 3 – місце прикріплення амінокислоти

5.4. Реплікація молекули ДНК

Реплікація молекул ДНК відбувається в синтетичний період інтерфази. Кожна з двох ланцюгів «материнської» молекули служить матрицею для «дочірньої». Після реплікації молекула ДНК містить один «материнський» ланцюжок, а другий – «дочірній» (напівконсервативний спосіб). Для матричного синтезу нової молекули ДНК необхідно, щоб стара молекула деспіралізувалася і витягнулася. Реплікація починається у декількох місцях молекули ДНК (рис. 7). Ділянка молекули ДНК від точки початку однієї реплікації до точки початку іншої називається **репліконом**. «Бактеріальна хромосома» містить один реплікон, а еукаріотична – містить багато репліконів.

Початок *реплікації* активується праймерами (затравками), що складаються з 100—200 пар нуклеотидів. Фермент ДНК-хеліаза розкручує і розділяє материнську спіраль ДНК на 2 нитки, на яких за принципом компліментарності при участі ферменту ДНК-полімерази збираються «дочірні» ланцюги ДНК. Фермент ДНК-топоізомераза скручує «дочірні» молекули ДНК. У кожному репліконі ДНК-полімераза може рухатися уздовж «материнської» нитки тільки у одному напрямку ($5' \Rightarrow 3'$). На лідуючій нитці по мірі розкручування реплікона поступово і безперервно нарощується «дочірній» ланцюг. На відстаючій нитці дочірній ланцюг синтезується також у напрямку ($5' \Rightarrow 3'$), але окремими фрагментами (фрагменти Оказакі) по мірі розкручування реплікона. Таким чином, приєднання комплементарних нуклеотидів «дочірніх» ниток йде в протилежних напрямках (антипаралельно). Реплікація у всіх репліконах йде одночасно. Фрагменти Оказакі і частини «дочірніх» ниток, синтезовані на різних репліконах, зшиваються в єдину нитку ферментом лігазою. Реплікація характеризується напівконсервативністю, антипаралельністю і фрагментованістю (фрагменти Оказакі). Цілий геном

клітини реплікується один раз за період часу, що відповідає одному мітотичному циклу.

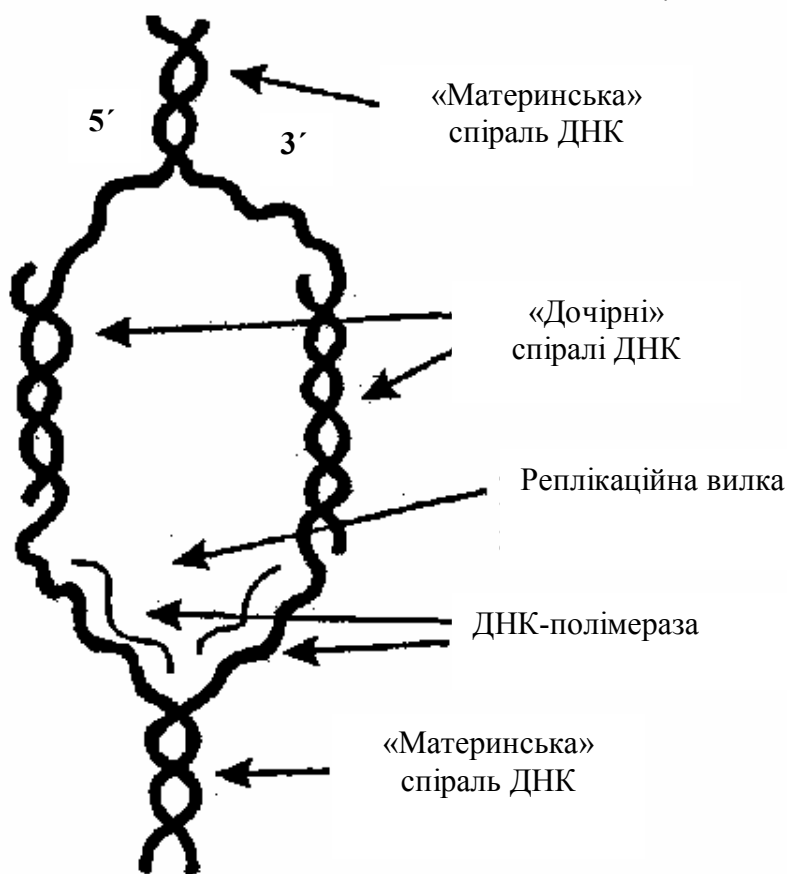


Рис. 7. Схема реплікації молекули ДНК.

5.5. Біосинтез білків

Інформація про первинну структуру білкової молекули закодована послідовністю нуклеотидів у відповідній ділянці молекули ДНК – **гені**. Посередник, що копіює і передає цю інформацію, – інформаційна РНК (і-РНК). Спеціальний фермент (РНК-полімераза) розщеплює подвійний ланцюжок ДНК, і на одному з її ланцюгів (кодуючому) за принципом компліментарності вишиковуються нуклеотиди РНК. Таким чином, синтезована молекула і-РНК є компліментарною копією одного з ланцюжків ДНК. Цей процес називається **транскрипцією**. Молекула і-РНК виходить у цитоплазму через ядерні пори і розташовується у малій субодиниці рибосоми.

Система запису генетичної інформації у ДНК (і-РНК) у вигляді визначеної послідовності нуклеотидів називається **генетичним кодом**.

Властивості генетичного коду:

1. *Триплетність* – одній амінокислоті в поліпептидному ланцюжку відповідають три розташованих поруч нуклеотиди молекули ДНК (і-РНК); мінімальна одиниця функції – триплет (кодон).

2. *Виродженість (надмірність)* – кількість можливих триплетів 64, а амінокислот – 20, тому одну амінокислоту може кодувати кілька триплетів.

3. *Неперекриваємість* – один нуклеотид входить до складу тільки одного триплету.

4. *Універсальність* – у всіх живих організмів однакові триплети кодують однакові амінокислоти.

5. *Односпрямованість зчитування* ($5' \Rightarrow 3'$).

6. Серед триплетів генетичного коду є такі, котрі не кодують амінокислот. Вони названі «nonsens»-кодонами (термінаторами), що позначають кінець синтезу даної поліпептидної молекули. До них відносяться в ДНК такі триплети: АТТ, АЦТ, АТЦ; у РНК – УАА, УГА, УАГ.

Наступний етап у біосинтезі білка – переведення послідовності нуклеотидів молекули і-РНК у послідовність амінокислот поліпептиду – **трансляція**. Транспортні РНК (т-РНК) «приносять» амінокислоти до великої субодиниці рибосоми. Молекула т-РНК має складну конфігурацію і схожа за формою на лист конюшини. На її верху розташований триплет вільних нуклеотидів, що за своїм генетичним кодом відповідає визначеній амінокислоті (антикодон); на іншому $5'$ кінці розташовується гуанін, а на $3'$ кінці триплет ЦЦА. Кожна з т-РНК може переносити тільки свою амінокислоту. Процес впізнавання своєї амінокислоти називається **рекогніцією**. Амінокислота приєднується до аденіну триплету ЦЦА з утворенням аміноацил-т-РНК (фермент аміноацил-т-РНК-синтетаза і АТФ). Енергії цього зв'язку досить для утворення в наступному пептидного зв'язку.

Початковий етап трансляції називається **ініціацією**; при цьому до рибосоми завжди приєднується **метионін-т-РНК**. Сам процес трансляції (утворення пептидних зв'язків) називається **елонгацією**, а закінчення трансляції – **термінацією**.

Всередині великої субодиниці рибосоми у кожен даний момент знаходиться всього два кодони і-РНК: один – в аміноацильному, а інший – у пептидильному центрах. Т-РНК з амінокислотою підходить до аміноацильного центру рибосоми, якщо антикодон т-РНК є комплементарним кодону і-РНК, то відбувається тимчасове приєднання т-РНК з амінокислотою до кодона і-РНК. Після цього рибосома пересувається на один кодон і-РНК, і т-РНК з амінокислотою переміщується до пептидильного центру, а до вільного аміноацильного центру рибосоми приходить нова т-РНК з амінокислотою і фіксується там, якщо антикодон т-РНК є комплементарним кодону і-РНК. За допомогою ферментів між амінокислотами, що знаходяться у рибосомі, утворюється пептидний зв'язок. Одночасно руйнується зв'язок між першою амінокислотою і її т-РНК, а також т-РНК і і-РНК, і т-РНК іде з рибосоми за

наступною амінокислотою. Рибосома знову переміщується на один триплет і процес повторюється. Зчитування інформації йде в одному напрямку $5' \Rightarrow 3'$.

Так поступово подовжується молекула поліпептиду, у якій амінокислоти розташовуються у строгій відповідності з порядком триплетів, що їх **кодують (колінеарність)**. На заключному етапі (термінація) рибосома доходить до одного з «nonsens»-кодонів і-РНК: **УАА, УГА, УАГ** і синтез поліпептиду припиняється.

5.6. Рівні упаковки генетичного матеріалу

Подвійна спіраль молекули ДНК з'єднується з гістоновими і негістоновими білками, утворюючи нуклеопротейдні фібрили. Прийнято вважати, що кожна хроматида хромосоми містить одну безперервну молекулу ДНК. Упакування генетичного матеріалу досягається шляхом спіралізації (конденсації).

Перший рівень упаковки ДНК – нуклеосомний (рис. 8). Нуклеосома – це глобула (октамер), що містить по дві молекули кожного з чотирьох гістонів – (H_{2A} , H_{2B} , H_3 , H_4). Навколо однієї нуклеосоми подвійна спіраль ДНК утворює біля двох витків і переходить на наступну глобулу. Довжина «накрученого» фрагмента ДНК складає приблизно 50 нм (близько 200 пар нуклеотидів). Утворена таким способом нуклеосомна нитка має діаметр 10–13 нм. Довжина молекули ДНК зменшується у 5 – 7 разів. Нуклеосомний рівень упаковки виявляється в електронному мікроскопі в інтерфазі і на початку мітозу.

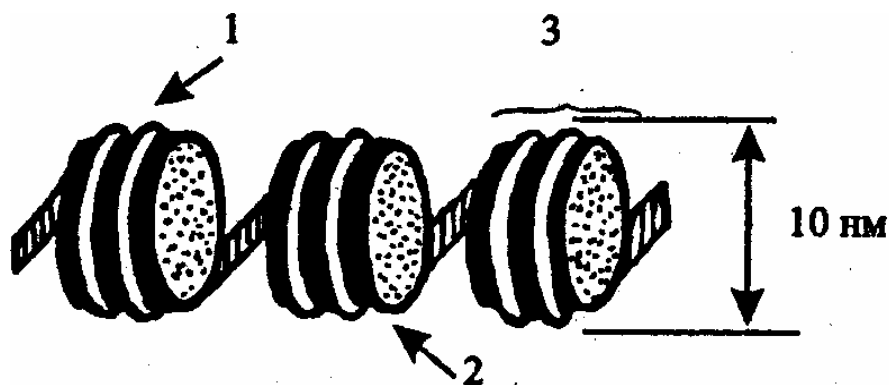


Рис. 8. Схема нуклеосомного рівня упаковки:

1 – октамер (гістони H_{2A} , H_{2B} , H_3 , H_4), 2 – подвійна спіраль ДНК, 3 – нуклеосома.

Другий рівень упаковки – **соленоїдний** (супернуклеосомний) (рис. 9). Нуклеосомна нитка конденсується, її нуклеосоми «зшиваються» гістоном H_1 і утворюється спіраль діаметром близько 25 нм. Один виток спіралі містить 6–10 нуклеосом. Цим досягається укорочення нитки ще у 6 разів. Супернуклеосомний рівень упаковки виявляється в електронному мікроскопі як в інтерфазних, так і в мітотичних хромосомах.

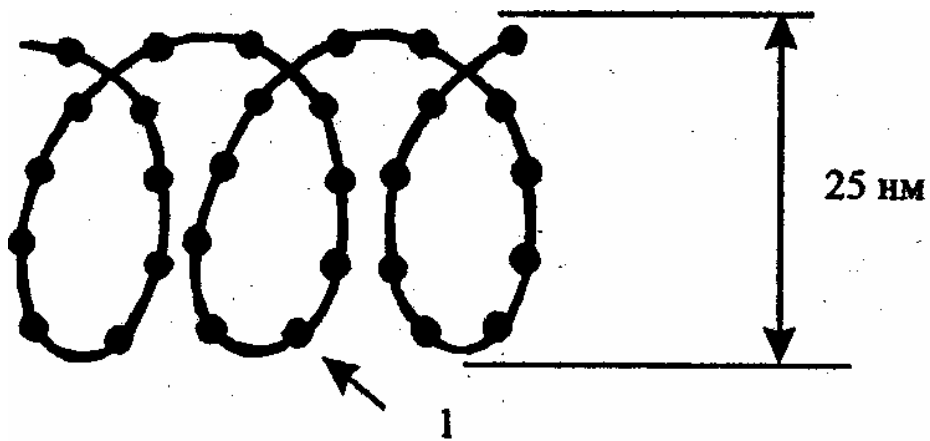


Рис. 9. Схема супернуклеосомного рівня упаковки:
1 – нуклеосома.

Третій рівень упаковки – хроматидний (петльовий) (рис. 10). Супернуклеосомна нитка спіралізується з утворенням петель і вигинів. Вона складає основу хроматиди і забезпечує хроматидний рівень упаковки, що виявляється в профазі. Діаметр петель близько 50 нм. Нитка ДНК коротшає у 10-20 разів.

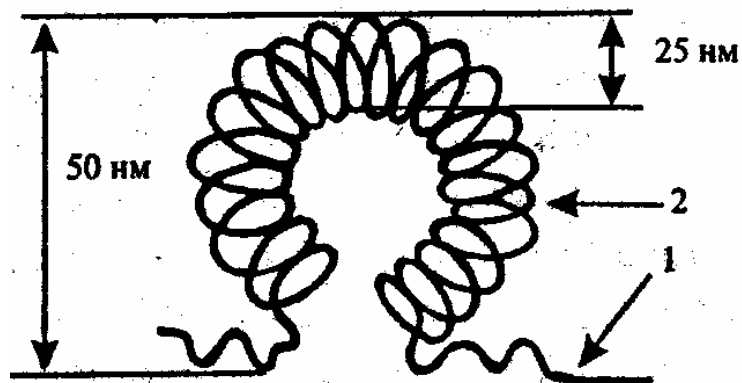


Рис. 10. Схема хроматидного рівня упаковки:
1 – вісь хроматиди, 2 – петля.

Четвертий рівень упаковки – рівень метафазної хромосоми (рис. 11). Хроматиди в метафазі здатні спіралізуватися з утворенням **еухроматинових** (слабко спіралізованих) і **гетерохроматинових** (сильно спіралізованих) ділянок; відбувається укорочення у 20 разів. Метафазні хромосоми мають довжину від 2,3 до 11 мкм і діаметр від 0,2 до 5,0 мкм. Загальний підсумок конденсації – укорочення нитки ДНК у 10000 разів.

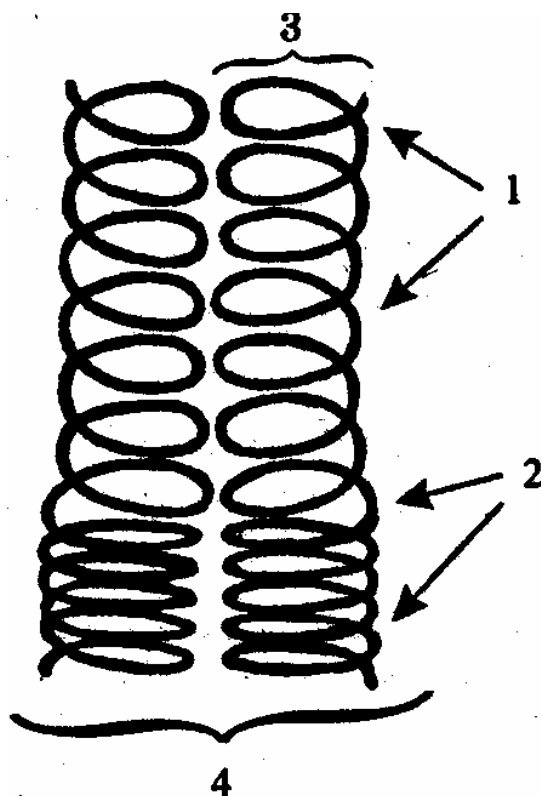


Рис. 11. Схема рівня упаковки метафазної хромосоми:

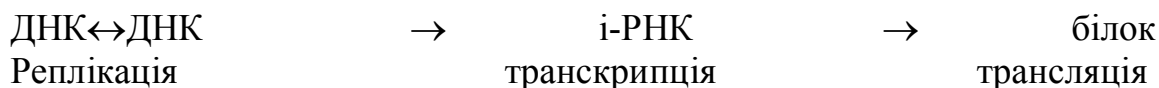
1 – еухроматин, 2 – гетерохроматин, 3 – хроматида, 4 – хромосома

«Хромосоми» **прокаріотичних клітин** – кільцеві молекули ДНК, що містять близько 5×10^6 пар нуклеотидів і утворюють комплекси з негістоновими білками. Використовуючи спеціальні методи руйнування прокаріот можна побачити, що їх ДНК зібрані у «намистини», близькі за величиною до нуклеосом еукаріот. Ці «намистини» дуже лабільні, що вказує на слабку взаємодію між ДНК і білками. Характер конденсації хромосоми прокаріот не цілком з'ясований, але в цілому вона може бути виділена у виді компактної структури, названої *нуклеоїдом*. У прокаріотичних клітинах (бактерії) містяться і кільцеві дволанцюгові молекули ДНК, що складаються з декількох тисяч пар нуклеотидів, якими вони можуть обмінюватися з іншими бактеріями. Ці автономні генетичні елементи – плазміді здатні реплікуватися незалежно від реплікації нуклеоїда. Плазміді містять гени стійкості до антибактеріальних факторів.

Кільцеві молекули ДНК містяться й у еукаріотичних клітинах у самореплікуючих органоїдах (мітохондрії, пластиди). Ці молекули невеликі і кодують невелику кількість білків, необхідних для здійснення автономних функцій органоїдів. Така ДНК не зв'язана з гістонами.

5.7. Первинні функції гена

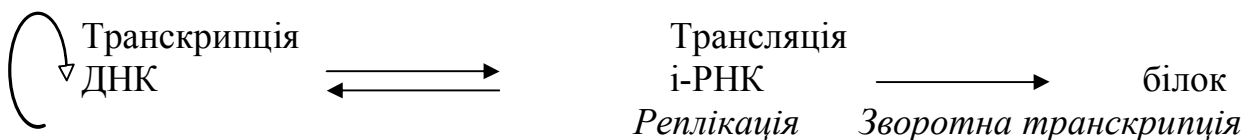
Первинними функціями генів є збереження і передача генетичної інформації. Передача генетичної інформації відбувається від ДНК до ДНК при реплікації ДНК (аутосинтетична функція при розмноженні клітин) і від ДНК через і-РНК до білка (гетеросинтетична функція при біосинтезі білка). Потік генетичної інформації можна зобразити в такий спосіб:



Такий шлях передачі інформації від ДНК до і-РНК і білка Ф. Лемент (1958) назвав «**центральною догмою молекулярної біології**».

Довгий час вважалося, що передача генетичної інформації в зворотному напрямку неможлива. У 1975 р. Р. Дульбеко, Г. Тимін і Д. Балтімор описали явище **зворотної транскрипції**, передачі генетичної інформації від і-РНК до ДНК за допомогою ферменту **зворотної транскриптази** (ревертази). **Ревертаза** була відкрита у вірусів, що містять РНК ще в 1970 р. (Г. Тимін, С. Музатані). Наявність ревертази у нормальних клітинах свідчить про можливість передачі інформації від РНК до ДНК. Було встановлено, що на визначених стадіях ембріогенезу у клітинах амфібій різко зростає число генів, що кодують рибосомальну РНК (**ампліфікація генів**). При цьому відбувається збільшення числа копій генів рибосомальної РНК методом зворотної транскрипції.

Таким чином, у даний час центральна догма молекулярної біології може бути представлена наступною схемою:



5.8. Властивості гена

Гени характеризуються певними властивостями: *специфічністю* (кожен структурний ген володіє тільки йому властивим порядком розташування нуклеотидів і детермінує синтез певного поліпептиду), *цілісністю* (при програмуванні синтезу поліпептиду ген виступає як неподільна одиниця), *дискретністю* (наявність субодиниць), *стабільністю* (відносно стійкі) і *лабільністю* (здатність до мутацій), *плейотропією* (один ген може відповідати за прояв декількох ознак), *експресивністю* (ступінь фенотипового прояву) і *пенетрантністю* (частота прояву гена).

5.9. Рівні організації спадкового матеріалу

Розрізняють наступні рівні структурно-функціональної організації спадкового матеріалу: генний, хромосомний і геномний.

Елементарною структурою **генного рівня** організації є ген. Гени відносно незалежні один від одного, тому можливе дискретне (роздільне) і незалежне успадкування (III закон Менделя) і зміна (мутації) окремих ознак.

Гени клітин еукаріот знаходяться в хромосомах, забезпечуючи **хромосомний рівень** організації спадкового матеріалу. Гени однієї хромосоми утворюють групу зчеплення і передаються, як правило, разом. Цей рівень організації – необхідна умова зчеплення генів і перерозподілу генів батьків у нащадків при статевому розмноженні (кросинговер і випадкова розбіжність хромосом і хроматид до полюсів при мейозі).

Уся сукупність генів організму у функціональному відношенні утворює єдину систему, названу генотипом (геномом). Один і той самий ген у різних генотипах може виявляти себе по-різному. **Геномний рівень** організації пояснює взаємодію генів як усередині одної хромосоми, так і міжallelельну взаємодію генів, розташованих в різних хромосомах.

Запитання до розділу:

1. Що таке ген, генотип, геном?
2. Яка елементарна структурна одиниця гена?
3. Які факти підтверджують значення нуклеїнових кислот як основних носіїв спадковості?
4. Що таке трансформація?
5. Ким і коли була розшифрована структура молекули ДНК?
6. Яка будова ДНК?
7. Що таке комплементарність?
8. Які відмінності у структурі нуклеотидів РНК та ДНК?
9. Які типи РНК існують у клітині?
10. Які функції виконують інформаційна, транспортна і рибосомальна РНК?
11. Які основні етапи реплікації ДНК?
12. Що таке реплікон?
13. Де закодована інформація про первинну структуру білкової молекули?
14. Що таке транскрипція і трансляція?
15. Що таке генетичний код і які його властивості?
16. Які рівні упаковки генетичного матеріалу?
17. Чим характеризується нуклеосомний рівень упаковки ДНК?
18. Яка будова хромосом у прокаріотичних клітин?
19. Які первинні функції генів?
20. Чи можлива передача генетичної інформації від РНК до ДНК?
21. Які властивості генів?
22. Які є рівні структурно-функціональної організації спадкового матеріалу?

6. РЕГУЛЯЦІЯ ЕКСПРЕСІЇ ГЕНІВ

Експресія гена – це реалізація генетичної інформації, що закодована у ДНК, шляхом її транскрипції і трансляції інформативною РНК (рис. 12). **Транскрипція** – синтез РНК на ДНК-матриці. **Трансляція** – синтез білка на матриці і-РНК.

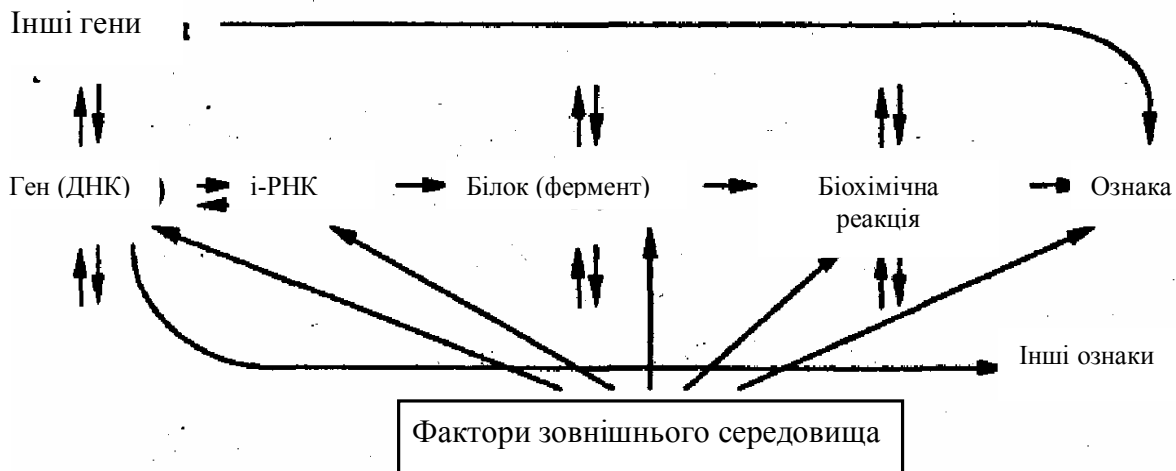


Рис. 12 Схема реалізації генетичної інформації.

6.1. Класифікація генів

Усі гени по функціях підрозділяються на структурні і функціональні. **Структурні** гени несуть інформацію про білки-ферменти і гістони, про послідовності нуклеотидів у різних видах РНК. Серед **функціональних генів** виділяють **гени-модулятори**, що підсилюють або послабляють дію структурних генів (**інгібітори, інтенсифікатори, інтегратори, модифікатори**) і гени, що регулюють роботу структурних генів (**регулятори й оператори**).

Відомо, що генотип у всіх соматичних клітин однаковий (наслідок рівного розподілу генетичного матеріалу між дочірніми клітинами при мітозі), однак клітини різних тканин і органів одного організму сильно відрізняються (нервові, м'язові, епітеліальні, з'єднувальні). Варто припустити, що в різних клітинах працюють різні блоки генів. Область прояву дії даного гена називається **поле дії гена**, наприклад, гени детермінуючі ріст волосся, розвиток визначених папілярних візерунків на пальцях, долонях і стопах і ін.

Гени функціонують мінливо. Наприклад гени, детермінуючі синтез пігменту меланіну, що забарвлює волосся людини, у літньому віці перестають працювати, і волосся сивіє. Гени, що детермінують синтез статевих гормонів, інтенсивно починають функціонувати з моменту статевого дозрівання. Їхня функція значно знижується до старості. **Час роботи гена** – це період його функціонування.

6.2. Регуляція роботи генів

Багатьма вченими було помічено, що деякі ферменти у дріжджів і бактерій утворюються в клітинах тільки при вирощуванні їх на певних поживних середовищах. Наприклад, при вирощуванні кишкової палички на поживному середовищі без лактози, її клітини містять незначне число (менше п'яти) молекул ферменту лактази, що розкладає лактозу на глюкозу і галактозу. При додаванні у поживне середовище лактози бактеріальні клітини протягом 2-3 хв. синтезують велику кількість лактази (понад 5 тис. молекули). При видаленні із середовища лактози синтез лактази швидко припиняється. Речовини, які індукують синтез ферментів, що їх розкладають, називаються **індукторами** (у даному прикладі індуктором є лактоза).

Подібні механізми використовуються клітиною для вмикання синтезу потрібних їй сполук при їхній наявності у поживному середовищі. Наприклад, амінокислота триптофан синтезується за участю ферменту триптофан-синтетази. Однак, якщо в середовищі, на якій вирощуються бактерії, є триптофан, синтез ферменту негайно припиняється. Це явище дістало назву репресії, а викликаючий його фактор (у нашому прикладі – триптофан) – корепресором.

6.2.1. Регуляція роботи генів у прокариот

Схема регуляції транскрипції у прокариот була запропонована Ф. Жакобом і Ж. Моно в 1961 р. на прикладі лактозного оперона. Група структурних генів, керована одним геном-оператором, утворює **оперон**. До складу оперона входить також невелика ділянка ДНК – **промотор з ініціатором** – місце первинного прикріплення **РНК-полімерази** – ферменту, каталізуючого реакції ДНК-залежного синтезу і-РНК. **Ген-оператор** включає і виключає структурні гени для зчитування інформації, отже, вони не постійно активні. Закінчується оперон **термінатором**. **Ген-регулятор**, що знаходиться звичайно на деякій відстані від оперона, постійно активний і на основі його інформації синтезується особливий білок-репресор. **Білок-репресор** має здатність блокувати ген-оператор, вступаючи з ним у хімічну сполуку, і тоді зчитування інформації зі структурних генів не відбувається, тобто оперон «не працює» (рис. 13).

Якщо в клітину надходить індуктор, то він зв'язує білок-репресор (вступає з ним у хімічний зв'язок), звільняючи ген-оператор. РНК-полімераза розриває зв'язок між двома ланцюжками ДНК оперона, починаючи з промотору, і за принципом комплементарності інформація (порядок нуклеотидів) зі структурних генів переписується на і-РНК (**поліцистронну**), що потім йде в рибосоми, де синтезуються ферменти, останні розкладають індуктор.

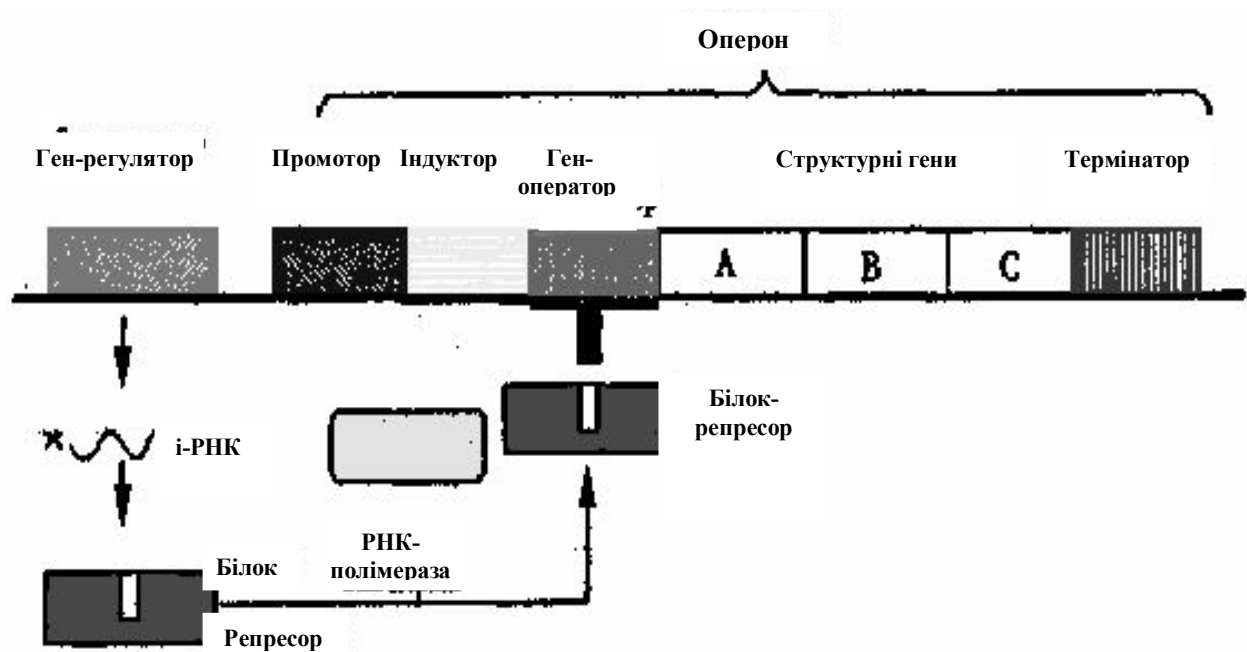


Рис. 13. Схема регуляції транскрипції у прокаріот (оперон «не працює»).

Коли останні молекули індуктора будуть зруйновані, звільняється білок-репресор, що знову блокує ген-оператор – робота оперона припиняється. Вона знову відновиться при надходженні індуктора (рис. 14).

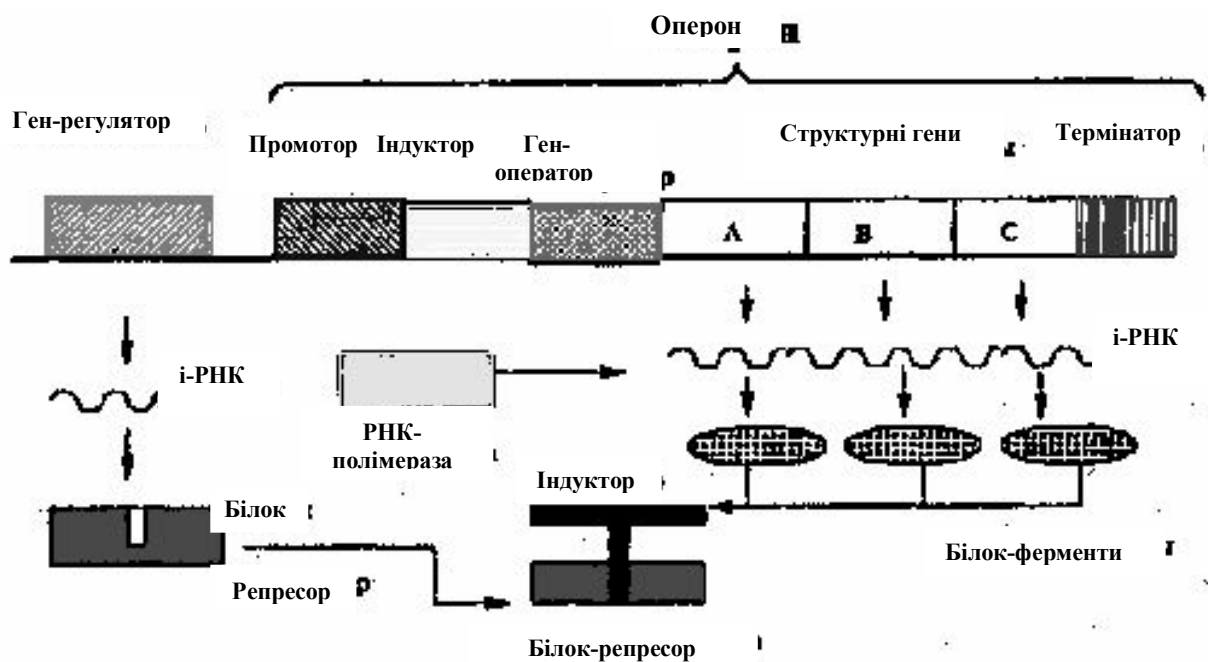


Рис. 14. Схема регуляції транскрипції у прокаріот (оперон «працює»)

Для кожного оперона є свій специфічний індуктор. Наприклад, для лактозного оперона індуктором є лактоза, для фруктозного – фруктоза і т.п.

6.2.2. Регуляція роботи генів у еукаріот

Схема регуляції транскрипції у еукаріот розроблена Г. П. Георгієвим (1972). Принцип регуляції (зворотний зв'язок) зберігається, але механізми її більш складні. Одиниця транскрипції у еукаріот називається **транскриптомом**. Він складається з неінформативної (акцепторної) і інформативної (структурної) зон. **Неінформативна зона** починається **промотором з ініціатором**. Далі ідуть група **генів-операторів**, за яких розташована інформативна зона. **Інформативна зона** утворена структурним геном, розділеним на екзони (інформативні ділянки) і інтрони (неінформативні ділянки). Закінчується транскриптон **термінатором** (рис. 15).

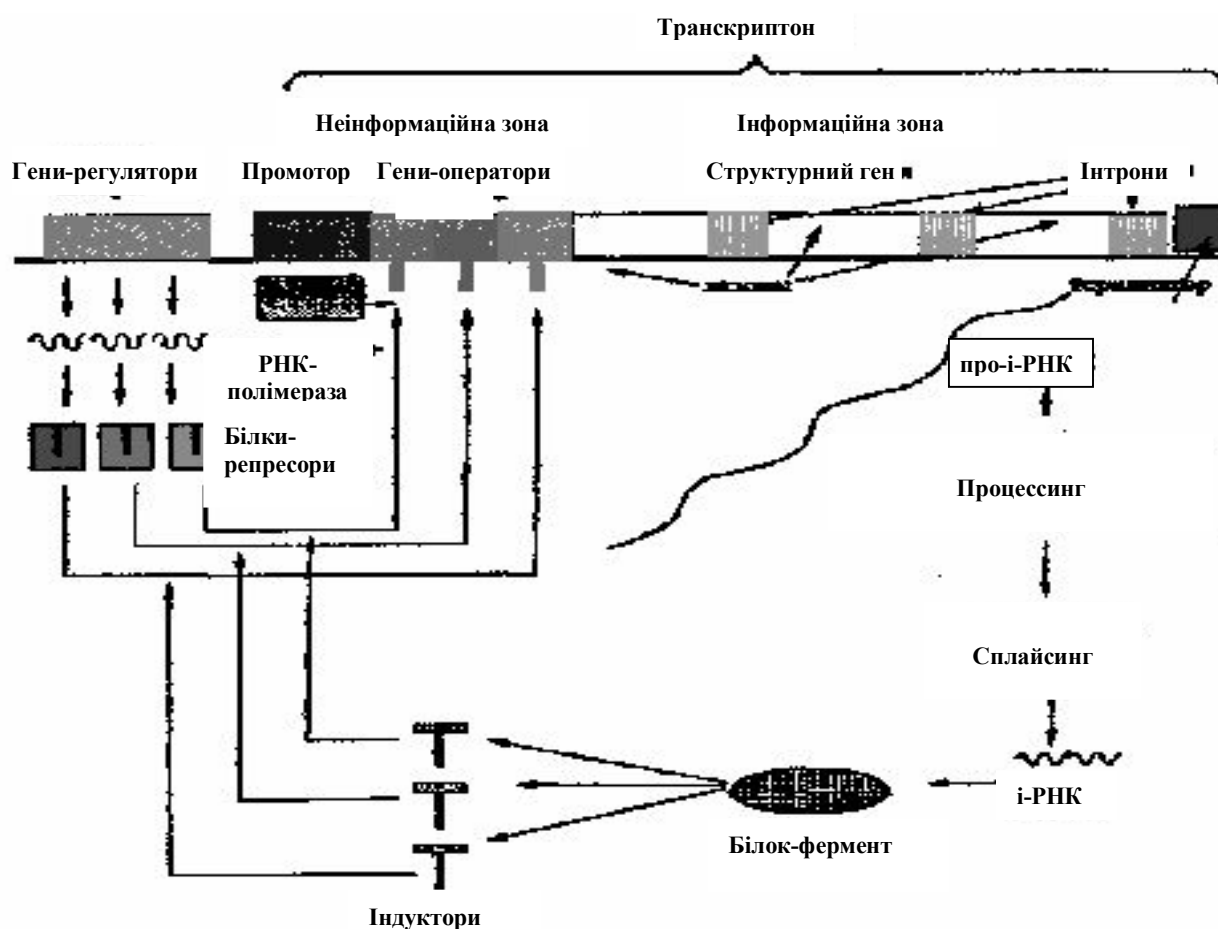


Рис. 15. Схема регуляції транскрипції у еукаріот

Роботу транскриптона регулює кілька генів-регуляторів, що дають інформацію для синтезу декількох білків-репресорів. Індукторами в клітинах еукаріот є складні молекули (наприклад, гормони), для розщеплення яких потрібно кілька ферментів (багатоступінчасті реакції). Коли індуктори звільняють гени-оператори від білків-репресорів, РНК-полімераза розриває водневі зв'язки між двома ланцюжками ДНК транскриптона і за правилом комплементарності на ньому спочатку синтезується велика молекула проінформаційної РНК, що списує інформацію як з інформативної, так і з неінформативної зон. Надалі в ядрі клітини відбувається процесинг –

ферментативне руйнування неінформативної частини РНК і розщеплення ферментами рестриктазами інформативної частини на фрагменти, що відповідають ексонам. Молекула і-РНК (моноцистронна), що відповідає ексонам структурного гена, формується за допомогою сплайсинга (сплавки) окремих інформативних фрагментів ферментами лігазами. Далі і-РНК виходить з ядра, йде в рибосоми, де і відбувається синтез білка-ферменту, необхідного для розщеплення індукторів. Включення і вимикання транскриптона відбувається принципово так само, як і оперона.

У геномі еукаріот зустрічаються **унікальні послідовності нуклеотидів** (одна у геномі), що складають від 15 до 98% усього генома (у людини ~ 56%). Унікальна ДНК входить до складу структурних генів і містить інформацію про первинну структуру поліпептидів. Цікаво, що більше половини генів унікальної ДНК неактивні. Наявність неінформативних ділянок (**інтронів**) у генах еукаріот – універсальне явище. Вважають, що інтрони містять запасну інформацію, що забезпечує мінливість. Крім того, у геномах еукаріот містяться послідовності нуклеотидів, багаторазово повторювані (десятки, сотні і навіть мільйони разів). **Повторювані гени** виконують різноманітні функції: є промоторами, регулюють реплікацію молекул ДНК, беруть участь у кросинговері, відокремлюють екзони і інтрони й ін. Життєдіяльність організму обумовлена, в основному, функціональною активністю унікальних генів, що, у свою чергу, залежить від стану внутрішнього середовища організму (наприклад, гормонального фону) і умов навколишнього середовища.

6.3. Механізми реалізації генетичної інформації

Щоб зрозуміти механізми реалізації генетичної інформації, необхідно доповнити центральну догму молекулярної біології. Генетична інформація, записана у вигляді визначеної послідовності нуклеотидів молекули ДНК, забезпечує синтез визначеного білка-ферменту, що каталізує перебіг відповідної біохімічної реакції, у результаті чого виявляється ознака. Геномний рівень організації генетичного матеріалу забезпечує взаємодію алельних і неалельних генів. Отже, прояв дії конкретного гена залежить від інших генів. Вони можуть впливати безпосередньо на даний ген через взаємодію білків-ферментів, які кодуються цими генами, змінювати перебіг біохімічних реакцій і, тим самим, впливати на прояв даної ознаки. У свою чергу даний ген може впливати на реалізацію дії інших генів. На реалізацію дії гена впливають фактори зовнішнього середовища, що можуть змінювати структуру молекул ДНК, і-РНК, білків-ферментів, перебіг біохімічних реакцій і, отже, – фенотиповий прояв генів.

Механізм диференціювання стовбурних клітин можна уявити у такий спосіб. Недиференційовані клітини мають різний хімічний склад цитоплазми, тобто різні індуктори, що включають у роботу різні блоки генів (транскриптони), що приводить до синтезу різних білків-ферментів. Різні ферменти каталізують різні біохімічні реакції. У такий спосіб у різних клітинах йде синтез відмінних типо- і тканинноспецифічних білків, унаслідок чого

утворюються різні типи клітин, тобто поступово хімічна різноманітність цитоплазми клітин переходить у морфологічні відмінності.

Умовно гени можна поділити на три групи:

1) функціонуючі у всіх клітинах (наприклад, гени, що кодують ферменти енергетичного обміну);

2) функціонуючі в клітинах однієї тканини (наприклад, гени, що детермінують синтез міозину у м'язовій тканині);

3) специфічні для одного типу клітин (наприклад, гени гемоглобіну у незрілих еритроцитах). Таким чином, головний механізм диференціювання клітин – блокування і деблокування транскриптонів на певних етапах розвитку клітин.

Запитання до розділу:

1. Що таке експресія гена?
2. На які види поділяють гени за їх функціями?
3. Що таке оперон, промотор, термінатор?
4. За яким принципом відбувається регуляція роботи генів у прокаріот?
5. Для чого використовуються неінформативні ділянки у генах еукаріот?
6. Що забезпечує геномний рівень організації генетичного матеріалу?
7. На які групи умовно поділяють гени?

7. ЦИТОПЛАЗМАТИЧНА СПАДКОВІСТЬ

Цитоплазматична спадковість – це спадковість, яка контролюється в основному генами, що розміщені у неядерних органелах (мітохондріях, хлоропластах і т. д.)

7.1. Цитоплазматична спадковість

Поряд з ядерними генами, локалізованими в хромосомах, виявлені фактори спадковості, розташовані у цитоплазмі. Їх називають плазмогенами (плазмідами). Хімічну основу плазмогенів складають молекули ДНК. Установлено, що пластиди, мітохондрії і деякі інші органоїди містять ДНК. У цитоплазмі може знаходитися і чужорідна ДНК вірусів і плазмід бактерій. Позаядерна ДНК здатна реплікуватися незалежно від реплікації хромосом. Плазмогени знаходяться під контролем ядерних генів. Цитоплазматичне успадкування іде по материнській лінії, тобто через цитоплазму яйцеклітини, тому що сперматозоїд майже її не містить. Критеріями цитоплазматичної спадковості є: 1) відсутність кількісного менделівського розщеплення в потомстві; 2) неможливість виявити зчеплення; 3) різні результати реципрокних схрещувань. Виділяють наступні основні види цитоплазматичної спадковості: пластидну, мітохондріальну і псевдоцитоплазматичну.

Відкриття **пластидної** спадковості належить К. Корренсу (1908), що описав строкатість у нічної красуні. У строкатих рослин частина пластид

нездатна утворювати хлорофіл. Пластиди при мітозі розподіляються між дочірніми клітинами нерівномірно. Частина клітин одержує тільки нормальні пластиди (листя будуть зеленими); частина клітин одержує тільки аномальні пластиди (листя білі, без хлорофілу, рослина гине); нарешті клітини дістають й аномальні і нормальні пластиди (строкате листя, білі плями на зелених листах).

Мітохондріальна спадковість описана Б. Ефруссі (1949). Він знайшов, що близько 1% хлібних дріжджів дають карликові колонії. Виявилося, що клітини карликових колоній не мають у мітохондріях дихальних ферментів внаслідок мутації плазмогенів і тому ростуть дуже повільно. Гени, що кодують дихальні ферменти, знаходяться в кільцевих молекулах ДНК мітохондрії. Довжина кожної такої молекули приблизно 15000 пар нуклеотидів. Розрахунки показали, що обсяг власної спадкової інформації мітохондрії недостатній для відтворення всієї сукупності РНК і білків органіда. Багато білків, запрограмованих ядерними генами, включаються в структуру мітохондрії.

Геном мітохондрії людини представлений кільцевою молекулою ДНК, що містить 16569 пар нуклеотидів. До складу генома входять також гени р-РНК, 22 різних т-РНК, субодиниць I, II і III оксидази цитохрому С, субодиниці 6 АТФази, цитохрома b і дев'яти інших поки що невідомих білків. У мітохондріальній ДНК є дуже мало некодуючих ділянок і обидва її ланцюжки транскрибуються. Є дані про те, що деякі вади розвитку людини обумовлені мутаціями мітохондріальних генів (мітохондріальна цитопатія, незрощення верхніх дуг хребців і зрощення нижніх кінцівок, паркінсонізм і ін.).

У цитоплазмі бактерій виявлені автономно розташовані **плазміді, що** складаються з кільцевих молекул дволанцюгової ДНК. Вони обумовлюють стійкість бактерій до ліків (антибіотиків), програмують синтез деяких отрут (гемолізину, ентеротоксину). Плазміді забезпечують також обмін генетичною інформацією між мікроорганізмами. Позахромосомні молекули ДНК широко використовуються в генній інженерії, тому що вони здатні містити в собі генетичний матеріал хромосом і переносити його в інші клітини.

7.2. Псевдоцитоплазматична спадковість

Псевдоцитоплазматична спадковість обумовлена проникненням у цитоплазму клітин ділянок чужорідної ДНК, тобто вона являє собою різновид внутрішньоклітинного паразитизму. Так, у деяких ліній мух дрозофіл існує підвищена чутливість до CO_2 . Установлено, що ця здатність обумовлена передачею особливих вірусів через цитоплазму яйцеклітини.

У мишей описані лінії зі спадковою схильністю до розвитку раку молочної залози. При детальному вивченні цього явища встановлено, що схильність передається не через статеві клітини, а через молоко, у якому міститься вірус (фактор молока). Якщо новонароджених мишенят «ракової» лінії вигодовує самка «нормальної» лінії, вони залишаються здоровими. Якщо мишенят «нормальної» лінії вигодовує самка «ракової», то в останніх розвивається рак молочної залози.

Запитання до розділу:

1. Що таке цитоплазматична спадковість?
2. Які критерії цитоплазматичної спадковості?
3. Чим характеризується мітохондріальна спадковість?
4. Де використовуються поза хромосомні молекули ДНК?
5. Чим обумовлена псевдо цитоплазматична спадковість?

8. ЗАКОНОМІРНОСТІ УСПАДКУВАННЯ

Основні закономірності спадкування були відкриті Г. Менделем і сформульовані ним у 1865 р. у роботі “Досліди над рослинними гібридами”. Ці закони були перевідкриті в 1900 р. Г. де Фризом, К. Корренсом і Е. Чермаком. Потім були описані явища зчеплення генів (Т. Морган зі співробітниками, 1911), різні види їхньої взаємодії, що справляють істотний вплив на процес реалізації спадкової інформації.

8.1. Закони Менделя й умови їхнього прояву

Мендель відкрив закономірності успадкування, проводячи гібридизацію різних сортів гороху. **Гібридизація** – це схрещування особин з різними генотипами. Схрещування, при якому в батьківських особин враховується одна пара альтернативних ознак, називається **моногібридним**, дві пари ознак – **дигібридним**, більш двох пар – **полігібридним**.

Гібридологічний метод Г. Менделя має наступні особливості:

- 1) аналіз починається зі схрещування гомозиготних особин («чисті лінії»);
- 2) аналізуються окремі альтернативні (взаємовиключні) ознаки;
- 3) проводиться точний кількісний облік нащадків з різною комбінацією ознак (використовуються математичні методи);
- 4) спадкування аналізованих ознак простежується в ряді поколінь.

Перший закон Менделя – закон однаковості гібридів першого покоління. Г. Мендель схрещував чисті лінії рослин гороху з жовтим і зеленим насінням (альтернативні ознаки). **Чисті лінії** – це організми, що не дають розщеплення при схрещуванні з такими ж по генотипу, тобто вони є гомозиготними по даній ознаці.

При аналізі результатів схрещування виявилось, що всі нащадки (гібриди) у першому поколінні однакові по фенотипі (усі рослини мали горошини жовтого кольору) і по генотипі (гетерозиготи). Перший закон Менделя

формулюється в такий спосіб: *при схрещуванні гомозиготних особин, аналізованих по одній парі альтернативних ознак, спостерігається однаковість гібридів першого покоління як по фенотипу, так і по генотипу.*

$$\begin{array}{l} P: AA \times aa \\ G: \textcircled{A} \quad \textcircled{a} \\ F_1: Aa \end{array}$$

Другий закон Менделя – закон розщеплення. При схрещуванні гібридів першого покоління між собою (тобто гетерозиготних особин) виходить наступний результат:

Особини, що містять домінантний ген А, мають жовте забарвлення насіння, а ті, що мають обидва рецесивних – зелене. Отже, відношення особин по фенотипу (забарвленню насіння) – 3:1 (3 частини з домінантною ознакою і 1 частина – з рецесивною). По генотипу: 1 частина особин – жовті гомозиготи (АА), 2 частини – жовті гетерозиготи (Аа) і 1 частина – зелені гомозиготи (аа). Другий закон Менделя формулюється так: *при схрещуванні гібридів першого покоління (гетерозиготних організмів), аналізованих по одній парі альтернативних ознак, спостерігається розщеплення в співвідношенні 3:1 по фенотипу і 1:2:1 по генотипу.*

$$\begin{array}{l} P(F_1): Aa \times Aa \\ G: \textcircled{A} \textcircled{a} \textcircled{A} \textcircled{a} \\ F_2: AA, Aa, Aa, aa \end{array}$$

Вивчивши успадкування однієї пари алелів, Мендель вирішив простежити успадкування двох ознак одночасно. Для цієї мети він використав гомозиготні рослини гороху, що відрізняються по двох парах альтернативних ознак: насіння жовті гладкі і зелені зморшкуваті. У результаті такого схрещування у першому поколінні він одержав рослини з жовтим гладким насінням.

$$\begin{array}{l} P: AABB \times aabb \\ G: \textcircled{AB} \textcircled{ab} \\ F_1: AaBb \end{array}$$

Цей результат показав, що закон однаковості гібридів першого покоління виявляється не тільки при моногібридному, але і при полігібридному схрещуванні, якщо батьківські форми гомозиготні. Потім він схрестив гібриди першого покоління між собою. Для аналізу результатів полігібридного схрещування звичайно використовують ґратки Пеннета. У результаті вільного комбінування гамет у зиготи попадають гени в різних комбінаціях. Легко підрахувати, що по фенотипу потомство поділяється на 4 групи: 9 частин

рослин з горошинами жовтими гладкими (А-В-), 3 частини – з жовтими зморшкуватими (А-вв), 3 частини – із зеленими гладкими (ааВ-), 1 частина – із зеленими зморшкуватими (аавв), тобто розщеплення 9:3:3:1, чи $(3+1)^n$. Звідси можна зробити висновок, що при схрещуванні гетерозиготних особин, що відрізняються по кількох парах альтернативних ознак, у потомстві спостерігається розщеплення по фенотипу в співвідношенні $(3+1)^n$, де n- число ознак у гетерозиготному стані.

Якщо проаналізувати розщеплення по кожній з пар альтернативних ознак (жовтий і зелений колір, гладка і зморшкувата поверхня), то вийде: 9+3 жовтих і 3 + 1 зелених, співвідношення 12:4 чи 3:1. Отже, при дигібридному схрещуванні кожна пара ознак у потомстві дає розщеплення незалежно від іншої пари. Це є результатом випадкового комбінування генів (і відповідних їм ознак), що приводить до нових сполучень, яких не було у батьківських формах. У нашому прикладі вихідні форми гороху мали насіння жовте гладке і зелене зморшкувате, а у другому поколінні отримали не тільки таке сполучення ознак, як у батьків, але і рослини з жовтим зморшкуватим і зеленим гладким насінням. Звідси впливає **третій закон Менделя** – закон незалежного комбінування ознак: *при схрещуванні гомозиготних організмів, аналізованих по двох (чи більше) парах альтернативних ознак, у другому поколінні спостерігається незалежне комбінування ознак і відповідних їм генів різних алельних пар*. Це обумовлено генним рівнем організації спадкового матеріалу. Для пояснення результатів схрещування, проведеного Г. Менделем, У. Бетсон (1902 р.) запропонував гіпотезу «чистоти гамет». Її можна звести до двох основних положень: 1) у гібридного організмі гени не гібридизуються (не змішуються), а знаходяться в чистому алельному стані і 2) внаслідок розбіжності гомологічних хромосом і хроматид при мейозі з кожної пари алелей у гамету потрапляє тільки один ген.

Закони Менделя носять статистичний **характер** (справедливі для великої кількості особин) і є універсальними, тобто при статевому розмноженні вони притаманні усім живим організмам. Для прояву законів Менделя необхідно дотримуватися ряду умов;

- 1) гени різних алельних пар повинні знаходитися в різних хромосомах;
- 2) між генами не повинне бути зчеплення і взаємодії (крім повного домінування);
- 3) повинна бути рівна імовірність утворення гамет і зигот різного типу і рівна імовірність виживання організмів з різними генотипами (не повинно бути летальних генів);
- 4) повинна бути 100% пенетрантність гена, відсутня плейотропна дія і мутації гена.

Відхилення від очікуваного розщеплення за законами Менделя викликають **летальні гени**. У людини так успадковується домінантний ген брахідактилії (короткі товсті пальці). У гетерозигот спостерігається брахідактилія, а гомозиготи по цьому гену гинуть на ранніх стадіях ембріогенезу. У людини є ген нормального гемоглобіну (HbA) і ген серповидно-клітинної анемії (Hb). Гетерозиготи по цих генах життєздатні, а

гомозиготи по Нb гинуть у ранньому дитячому віці (гемоглобін S не здатен зв'язувати і переносити кисень).

8.2. Взаємодія генів

Відхилення від законів Менделя викликають і різні види взаємодії генів (за винятком повного домінування). Воно пояснюється геномним рівнем організації спадкового матеріалу.

Розрізняють взаємодію алельних і неалельних генів.

8.2.1. Взаємодія алельних генів

Взаємодія алельних генів називається **внутрішньоалельною**. Виділяють наступні його види: повне домінування, неповне домінування, наддомінування і кодомінування.

При **повному домінуванні** один ген цілком пригнічує прояв іншого гена (виконуються закони Менделя), при цьому гомозиготи по домінантній ознаці і гетерозиготи фенотипово нерозрізняються. Наприклад, ген жовтого кольору насіння гороху цілком пригнічує ген зеленого забарвлення, ген карого кольору очей у людини пригнічує ген блакитного забарвлення.

При **неповному домінуванні** (проміжному спадкуванні) домінантний ген не повністю пригнічує прояв дії рецесивного гена. У гібридів першого покоління спостерігається проміжне успадкування, а в другому поколінні – розщеплення по фенотипу і генотипу однаково – 1:2:1 (виявляється *доза дії генів*). Наприклад, якщо схрестити рослини запашного горошку з червоними і білими квітами перше покоління буде мати рожеві квітки.

При **наддомінуванні** домінантний ген у гетерозиготному стані виявляє себе сильніше, ніж у гомозиготному. У мухи дрозофіли є рецесивний летальний ген (a) – гомозиготи (aa) гинуть. Мухи, гомозиготні по гену A (AA) мають нормальну життєздатність, а гетерозиготи (Aa) – живуть довше і більш плідні, чим домінантні гомозиготи. Пояснити це можна взаємодією продуктів генної активності.

При **кодомінуванні** гени однієї алельної пари рівнозначні, жоден з них не пригнічує дії іншого; якщо вони обидва знаходяться в генотипі, обидва виявляють *свою* дію. Типовим прикладом кодомінування є успадкування груп крові людини;

по АВО- (група АВ) і MN- (група MN) системах. Одночасна присутність у генотипі генів J^A і J^B обумовлює наявність в еритроцитах антигенів А і В (IV група крові). Гени J^A і J^B не пригнічують один одного – вони є рівноцінними, кодомінантними.

Своєрідні внутрішньоалельні взаємодії спостерігаються у випадках **множинних алелей**. Множинними називаються алелі, що представлені у популяції більш ніж двома алельними станами. Вони виникають у результаті багаторазової мутації того самого локусу хромосоми. У цих випадках, крім домінантного і рецесивного генів, з'являються ще і проміжні алелі, які стосовно

домінантного гену поведуться як рецесивні, а стосовно рецесивного як доміантні. Наприклад, три гени J^0 , J^A і J^B детермінують успадкування чотирьох груп крові людини по АВО системі антигенів.

8.2.2. Взаємодія неалельних генів

Взаємодія неалельних генів називається **міжалельною**. Розрізняють наступні його види: комплементарність, епістаз і полімерію.

При **комплементарності** присутність в одному генотипі двох доміантних (рецесивних) генів з різних алельних пар приводить до появи нового варіанта ознаки.

Типовий приклад – розвиток слуху людини. Для нормального слуху в генотипі людини повинні бути присутні доміантні гени з різних алельних пар – D і E. Ген D відповідає за нормальний розвиток раулика вуха, а ген E – за розвиток слухового нерва. У рецесивних гомозигот (dd) буде недорозвинений раулик вуха, а при генотипі ee – недорозвинений слуховий нерв. Люди з генотипами D-ee, ddE- і ddee будуть глухими.

При епістазі доміантний (рецесивний) ген з однієї алельної пари пригнічує дію доміантного (рецесивного) гена з іншої алельної пари. Це явище протилежне комплементарності. Пригнічуючий ген називається супресором (інгібітором). У курей доміантний ген C детермінує синтез пігменту, а доміантний алель іншого гена I є його супресором, кури з генотипом C-I- мають біле пір'я.

У людини описаний «бомбейський феномен» у спадкуванні груп крові по АВО системі. У жінки, що одержала від матері алель J^B , фенотипово визначалася I(0) група крові. При детальному дослідженні було встановлено, що дію гена J^B (синтез в еритроцитах антигену B) було пригнічено рідким рецесивним геном, що у гомозиготному стані справив епістатичну дію.

При **полімерії** доміантні гени з різних алельних пар впливають на ступінь прояву тієї самої ознаки. Полімерні гени прийнято позначати однією буквою латинського алфавіту з цифровими індексами, наприклад, A_1A_1 , A_2A_2 а₃а₃, і т.д. Ознаки, які детермінуються полімерними генами, називаються полігенними. У такий спосіб успадковуються багато кількісних і деяких якісних ознак у тварин і людини: ріст, маса тіла, величина артеріального тиску, колір шкіри й ін. Ступінь прояву цих ознак залежить від кількості доміантних генів у генотипі (чим їх більше, тим сильніше виражена ознака) і значною мірою від впливу умов середовища. У людини може спостерігатися схильність до різних захворювань: гіпертонічної хвороби, ожирінню, цукровому діабету, шизофренії й ін. Дані ознаки при сприятливих умовах середовища можуть і не проявитися чи бути слабо вираженими. Це відрізняє полігенно наслідувані ознаки від моногенних. Змінюючи умови середовища і проводячи профілактичні заходи можна значно знизити частоту і ступінь виразності деяких мультифакторних захворювань. Підсумовування «доз» полімерних генів (адитивна дія) і вплив середовища забезпечує існування неперервних рядів кількісних змін. Мінімальна кількість полімерних генів, при якому виявляється ознака, називається **граничним ефектом**.

8.3. Зчеплене спадкування

У. Сеттон і Р. Пеннет у 1908 р. знайшли відхилення від вільного комбінування ознак відповідно до третього закону Менделя. У 1911–1912 рр. Т. Морган зі співробітниками описали явище зчеплення генів – спільну передачу групи генів з покоління в покоління. Досліди проводилися на мухах дрозофілах з обліком двох пар альтернативних ознак – сірий і чорний колір тіла, нормальні і короткі крила. При схрещуванні гомозиготних особин із сірим тілом і нормальними крилами з особинами з чорним тілом і короткими крилами отримана однаковість гібридів першого покоління, особини якого мали домінантні ознаки.

Для з'ясування генотипу гібридів I покоління Морган провів аналізуюче схрещування. Він узяв рецесивну гомозиготну самицю і схрестив її з дигетерозиготним самцем, потім провів реципрокне схрещування.

При вільному комбінуванні генів відповідно до третього закону Менделя в поколінні повинні були з'явитися мухи чотирьох різних фенотипів по 25%. Це можна пояснити наступною схемою:

Ген	Фен
B	Сіре тіло
b	Чорне тіло
V	Звичайні крила
v	Короткі крила

P: **BBVV** x **bbvv**
G: **(BV)** **(bv)**
F₁: **BbVv**

Але гени різних алельних пар можуть знаходитися у одній парі гомологічних хромосом.

Одна з пари гомологічних хромосом містить 2 домінантних гена (BV), а інша – 2 рецесивних (bv). У процесі мейозу одна хромосома з генами BV потрапить в одну гамету, а інша (з генами bv) – в іншу. Таким чином, у дигетерозиготного організму утвориться не чотири, а тільки два типи гамет і нащадки будуть мати таке ж сполучення ознак, як і батьки. У даному випадку зчеплення буде повним.

При вивченні результатів другого схрещування (II) було виявлене порушення повного зчеплення генів. Якщо взяти дигетерозиготну самицю мухи дрозофіли і схрестити її з рецесивним самцем, то виходить 4 різновиди фенотипів нащадків: 41,5% із сірим тілом і довгими крилами, 41,5% з чорним тілом і короткими крилами і по 8,5% гібридних форм – із сірим тілом і короткими крилами і з чорним тілом і довгими крилами. У цьому випадку зчеплення виявляється неповним, тобто відбувається перекомбінація генів, локалізованих в одній хромосомі.

Це пояснюється **кросинговером** – обміном ділянками гомологічних хромосом у процесі їхньої кон'югації у профазі мейозу I (рис. 16). Кожна з

хроматид, що утворилися, потрапляє в окрему гамету. Утворюється чотири типи гамет, але на відміну від вільного комбінування їх процентне співвідношення не буде рівним, тому що кросинговер відбувається не завжди. Сила зчеплення між генами (частота кросинговера) залежить від відстані між ними: чим більше відстань, тим менше сили зчеплення, тим частіше відбувається кросинговер. Відстань між генами визначається за відсотком кросинговера. За одиницю відстані приймається одна морганіда (на честь Моргана), що дорівнює 1% кросинговера.

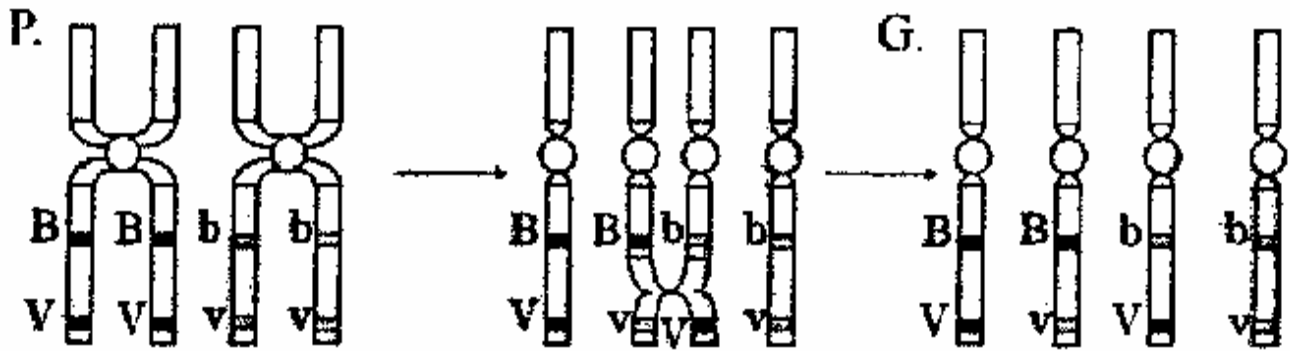


Рис. 16. Схема кросинговеру.

Гамети, у які потрапили хроматиди, але не пройшли кросинговер, називаються некросоверними, їх звичайно більше. Гамети, у які потрапили хроматиди після кросинговеру, називаються кресоверними, їх звичайно менше.

Гени, локалізовані в одній хромосомі, передаються разом (зчеплено) і складають одну **групу зчеплення**. Оскільки в гомологічних хромосомах локалізовані алельні гени, групу зчеплення складають дві гомологічні хромосоми і кількість груп зчеплення дорівнює кількості пар хромосом (чи гаплоїдному числу хромосом). Так, у мухи дрозофіли 8 хромосом – 4 групи зчеплення, у людини 46 хромосом – 23 групи зчеплення.

8.4. Основні положення хромосомної теорії спадковості

Основні положення хромосомної теорії спадковості (Т. Морган і співавт., 1911 р.) зводяться до наступного.

- Гени розташовані в хромосомах у лінійному порядку у певних локусах. Алельні гени займають однакові локуси гомологічних хромосом.
- Гени, розташовані в одній хромосомі, утворюють групу зчеплення й успадковуються переважно разом; число груп зчеплення дорівнює гаплоїдному набору хромосом.
- Між гомологічними хромосомами можливий обмін ділянками – кросинговер, що порушує зчеплення генів.
- Відсоток кросинговера пропорційний відстані між генами. 1 морганіда – одиниця відстані, рівна 1% кросинговера.

Знаючи відстань між генами можна побудувати карту хромосоми. **Генетична карта хромосоми** – це відрізок прямої, на якому позначений порядок розташування генів і зазначена відстань між ними у морганідах. Вона будується за результатами аналізуючого схрещування.

Цитологічна карта хромосоми – це фотографія чи точний малюнок хромосоми, на якому відзначається послідовність розташування генів. Її будують на основі зіставлення результатів аналізуючого схрещування, і хромосомних перебудов (рис. 17). Наприклад, якщо хромосома з домінантними генами буде послідовно втрачати окремі локуси (при впливі на неї мутагенів), то в гетерозиготі почнуть виявлятися рецесивні ознаки, порядок появи ознак буде вказувати на послідовність розташування генів. Цитологічні карти створюються шляхом визначення локалізації генів у хромосомах.

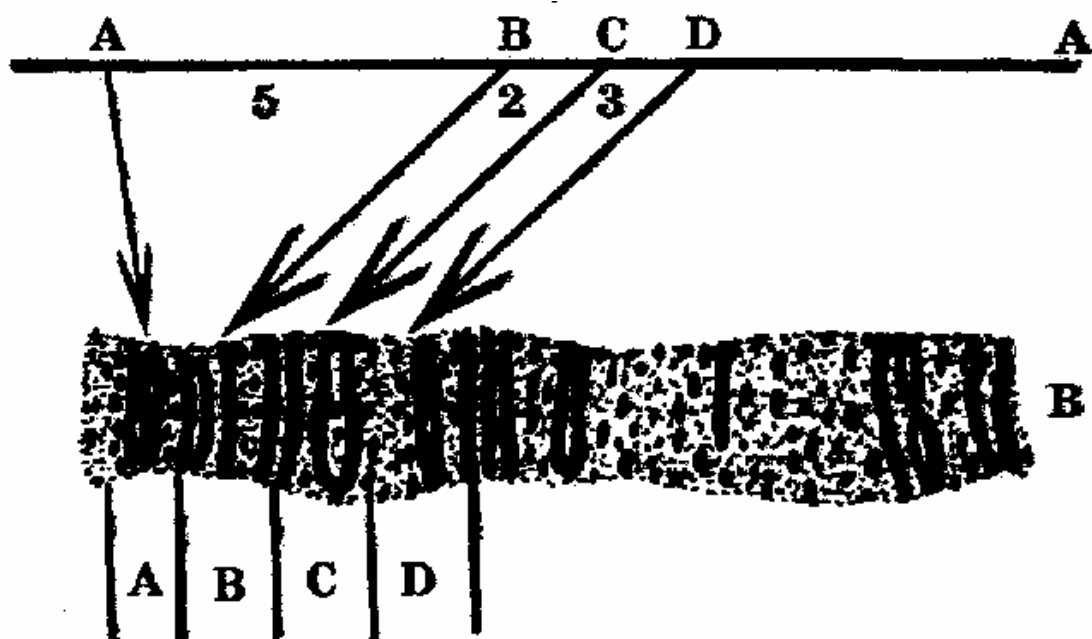


Рис. 17. Схема генетичної (А) і цитологічної (В) карт хромосом.

Картування хромосом людини пов'язане з певними труднощами і проводиться з використанням методів гібридизації соматичних клітин і ДНК.

В даний час завершений I етап міжнародної програми «**Геном людини**». Автори проекту опублікували наступні дані про особливості геному людини.

1. Гени розташовуються у хромосомах досить скупчено, переважно збираючись в групи, між якими можуть знаходитися великі незайняті області (пустелі). У різних хромосомах знаходиться різна кількість генів (максимум їх у 19-ій хромосомі).

2. Загальна кількість генів у геномі людини – близько 30 000.

3. На один людський ген приходить більше різновидів білка, ніж в інших організмів. У той час як в інших видах число різних білків приблизно дорівнює числу генів, то у людині на 1 ген припадає біля трьох різновидів білка.

4. Білки організму людини більш складні, ніж білки інших організмів.
5. Більше 200 генів прямо успадковані нами від бактерій.
6. Повторювані послідовності ДНК, що раніше вважалися безкорисними, можуть виявитися «чорною скринькою» еволюції і розповісти нам про попередні 800 млн. років розвитку органічного світу.

Запитання до розділу:

1. Ким і коли були відкриті основні закономірності спадкування?
2. Які особливості має гібридологічний метод Г. Менделя?
3. Дайте формулювання першого закону Менделя.
4. Сформулюйте другий закон Менделя.
5. Як формулюється третій закон Менделя?
6. Які умови необхідні для прояву законів Менделя?
7. Які гени викликають відхилення від очікуваного розщеплення за законами Менделя?
8. Які є взаємодії генів?
9. Які є види внутрішньоалельної взаємодії генів?
10. Що значить повне домінування гена?
11. Які є види міжалельних взаємодій генів?
12. Від чого залежить сила зчеплення між генами?
13. У яких одиницях визначається відстань між генами?
14. Назвіть основні положення хромосомної теорії спадковості.
15. Що показує генетична карта хромосоми?
16. Як створюються цитологічні карти хромосом?
17. Назвіть особливості геному людини.

9. МІНЛИВІСТЬ

Мінливість – властивість, протилежна спадковості; це здатність живих систем набувати нові ознаки (морфологічні, фізіологічні, біохімічні) і особливості індивідуального розвитку під впливом факторів середовища.

Генетична інформація визначає потенційні можливості розвитку властивостей і ознак організму, що реалізуються у певних умовах середовища. Та сама спадкова інформація в різних умовах виявляється по-різному. Прикладом можуть служити монозиготні близнюки, що виховуються в різних родин. Отже, успадковується не готова ознака, а певний тип реакції на впливи зовнішнього середовища.

Ступінь фенотипового прояву даного гена називається **експресивністю**. Вона залежить від факторів зовнішнього середовища і впливу інших генів.

Частота прояву гена називається **пенетрантністю**. Пенетрантність виражається у відсотковому відношенні числа особин, що мають дану ознаку, до числа особин, що мають даний ген.

Різний ступінь пенетрантності й експресивності генів має велике значення для медичної генетики. Обтяжена спадковість, спадкова схильність до захворювання не обов'язково може проявитися.

Фенокопії – це явище, коли ознака під дією факторів зовнішнього середовища змінюється і копіює ознаки іншого генотипу (неспадкова мінливість копіює спадкову). Наприклад, якщо вагітна жінка заразилася токсоплазмозом, то у дитини може спостерігатися враження головного мозку (водянка) як при хворобі Дауна.

Генокопії – це однаковий фенотиповий прояв мутацій різних генів. Прикладом генокопій можуть служити різні види гемофілії, що клінічно виявляються зниженням згортання крові, зв'язані з недостатністю восьмого чи дев'ятого факторів системи згортання, (гемофілія А и В відповідно).

9.1. Модифікаційна мінливість

Модифікаційна мінливість відбувається при безпосередньому впливі факторів зовнішнього середовища на ферментативні реакції, що протікають у організмі, без зміни структури генотипу. Вона носить адаптивний (приспосувальний) характер. Наприклад, відмінності у монозиготних близнюків при їхньому житті в різних умовах середовища.

Границі модифікаційної мінливості, що визначаються генотипом, називаються **нормою реакції**. Вона може бути вузькою, коли ознака змінюється незначно (наприклад, жирність молока у великої рогатої худоби) і широкою, коли ознака змінюється в широких межах (наприклад, пігментація шкіри у людей).

9.2. Комбінативна мінливість

Комбінативна мінливість обумовлена перекомбінацією генів батьків, без зміни структури генетичного матеріалу. Механізми її наступні:

1) рекомбінація генів при кросинговері; 2) незалежна розбіжність хромосом і хроматид при мейозі; 3) випадкове сполучення гамет при заплідненні. Наприклад, якщо у батьків I і IV група крові, то в дітей може бути або II, або III група.

9.3. Мутаційна мінливість

Мутація – це стрибкоподібна зміна генетичного матеріалу під впливом факторів зовнішнього чи внутрішнього середовища, що передається нащадкам.

Процес утворення мутацій називається **мутагенезом**, а фактори, що викликають мутації, – **мутагенами**. Мутагени спочатку впливають на генетичний матеріал особини, внаслідок чого може змінитися фенотип.

Мутагенні фактори підрозділяють на:

- а) фізичні;
- б) хімічні;
- в) біологічні.

До фізичних мутагенних факторів відносяться різні види випромінювань, температура, вологість і ін. Основні механізми їхньої дії: 1) порушення структури генів і хромосом; 2) утворення вільних радикалів, що вступають у хімічну взаємодію з ДНК; 3) розриви ниток ахроматинового веретена поділу; 4) утворення димерів.

До хімічних мутагенів відносяться: а) природні органічні і неорганічні речовини (нітрити, нітрати, алкалоїди, гормони, ферменти й ін.); б) продукти промислової переробки природних сполук – вугілля, нафти; в) синтетичні речовини, що раніше не зустрічалися в природі (пестициди, інсектициди, харчові консерванти, лікарські речовини); г) деякі метаболіти організму людини. Хімічні мутагени володіють великою проникаючою здатністю, викликають переважно генні мутації і діють у період реплікації ДНК.

Механізми їхньої дії: 1) дезамінування; 2) алкілування; 3) заміни азотистих основ їхніми аналогами; 4) інгибування синтезу попередників нуклеїнових кислот.

До біологічних мутагенів відносяться: а) віруси (краснухи, кору, грипу), б) невірусні паразитарні агенти (мікоплазми, бактерії, рикетсії, найпростіші, гельмінти). Механізми їхньої дії: 1) віруси вбудовують свою ДНК у ДНК клітин хазяїна; 2) продукти життєдіяльності паразитів – збудників хвороб діють як хімічні мутагени.

9.4. Класифікація мутацій

З причин, що визвали мутації їх підрозділяють на спонтанні й індуковані. **Спонтанні** (мимовільні) мутації відбуваються під дією природних мутагенних факторів зовнішнього середовища без втручання людини. **Індуковані** мутації – результат спрямованого впливу певних мутагенних факторів. Так, вперше у 1925 році Г. А. Надсон і Г. С. Філіппов одержали мутації в дріжджів під дією іонізуючої радіації.

За клітинами, які змінилися, мутації підрозділяються на генеративні і соматичні. **Генеративні** мутацій відбуваються у статевих клітинах, передаються у спадок при статевому розмноженні. **Соматичні** мутації відбуваються у соматичних клітинах, виявляються в самій особині і

передаються у спадок тільки при вегетативному розмноженні.

За результатами для організму мутації бувають: **негативні** – **летальні** (несумісні з життям) і **напівлетальні** (знижують життєздатність організму); **нейтральні** (не впливають на процеси життєдіяльності); **позитивні** (підвищують життєздатність). Останні виникають рідко, але мають велике значення для прогресивної еволюції.

За змінами генетичного матеріалу мутації підрозділяють на:

- 1) геномні;
- 2) хромосомні;
- 3) генні.

Геномні мутації обумовлені змінами числа хромосом. Це – поліплоїдія, гаплоїдія й анеуплоїдія.

Поліплоїдія – це кратне гаплоїдному збільшення числа хромосом ($3n$, $4n$, $5n$,...). Поліплоїдія, як правило, використовується в селекції рослин і приводить до підвищення врожайності. У ссавців і людини це летальні мутації.

Гаплоїдія ($1n$) – одинарний набір хромосом, наприклад, у трутнів бджіл. Життєздатність гаплоїдів знижується, тому що в даному випадку виявляються всі рецесивні гени, що містяться в однині. Для ссавців і людини – летальна мутація.

Анеуплоїдія – некрратне гаплоїдному зменшення чи збільшення числа хромосом ($2n \pm 1$, $2n \pm 2$, і т.д.). Різновиди анеуплоїдії: а) **трисомія** – три гомологічні хромосоми в каріотипі, наприклад, при синдромі Дауна (трисомія по 21-й хромосомі); б) **моносомія** – у наборі одна з пари гомологічних хромосом, наприклад, при синдромі Шерешевського-Тернера (моносомія X). Моносомії по перших великих парах хромосом для людини є летальними мутаціями. **Нулісомія** – відсутність пари хромосом (летальна мутація).

Геномні мутації виявляються цитогенетичними методами. Вони завжди виявляються фенотипово.

Хромосомні мутації (аберації) обумовлені зміною структури хромосом. Вони можуть бути внутрішньохромосомними і міжхромосомними.

До внутрішньохромосомних мутацій відносяться перебудови всередині однієї хромосоми.

1) **Делеції** (недостачі) – випадання частини хромосоми. Делеція ділянки короткого плеча 5-ої (5p-) хромосоми у людини приводить до розвитку синдрому котячого лементу. При делеції теломерів обох плечей хромосоми часто спостерігається замикання структури, що залишилася, у кільце – кільцеві хромосоми. При випаданні центромерної ділянки утворюються децентричні хромосоми.

2) **Дуплікація** – подвоєння ділянки хромосоми. Результатом дуплікації в другій хромосомі мухи дрозофіли може служити поява полосковидних очей.

3) **Інверсія** – відрив ділянки хромосоми, поворот його на 180° і прикріплення до місця відриву. При цьому спостерігається порушення порядку розташування генів.

Міжхромосомні перебудови відбуваються між негомологічними

хромосомами.

Транслокація – це обмін сегментами між негомологічними хромосомами.

Розрізняють транслокації:

– **реципрокні**, коли дві хромосоми обмінюються сегментами;

– **нереципрокні**, коли сегменти однієї хромосоми переносяться в іншу;

– **робертсонівські**, коли дві акроцентричні хромосоми з'єднуються своїми центромерними районами. Недостачі і дуплікації виявляються фенотипово завжди, тому що змінюється набір генів і спостерігаються часткові моносомії (моносомії по частині хромосоми) при недостачах і частковій трисомії — при дуплікаціях. Інверсії і транслокації фенотипово виявляються не завжди; вони можуть бути збалансованими, коли не відбувається ні збільшення, ні зменшення генетичного матеріалу і зберігається загальний баланс генів у геномі. При інверсіях і транслокаціях ускладнюється кон'югація гомологічних хромосом, що може служити причиною порушення при розподілі генетичного матеріалу між дочірніми клітинами.

Хромосомні аберації виявляються цитогенетичними методами.

Генні (точкові) мутації, чи **трансгенації**, пов'язані зі змінами структури гена (молекули ДНК). Генні мутації підрозділяються на: 1) зміни структурних генів і 2) зміни функціональних генів.

Зміни структурних генів:

1) **«Зрушення рамки зчитування»** – вставка чи випадання пари чи декількох пар нуклеотидів. Наприклад, вихідний порядок нуклеотидів: АГГАЦТЦГА..., а після вставки нуклеотиду: ААГГАЦТЦГА..., у залежності від місця вставки чи випадання нуклеотидів змінюється число кодонів.

2) **Транзиція** – мутація, за якої відбувається заміна одного пурина на інший або одного піримідина на інший, або однієї пари основ на іншу при збереженні вихідної орієнтації пурина і піримідина. Вказані заміни можуть бути чотирьох видів: $A \leftrightarrow G$, $C \leftrightarrow T$; при цьому змінюється той кодон, у якому відбулася транзиція.

3) **Трансверсія** – заміна пуринової основи на піримідинову чи піримідинової на пуринову. Такі заміни можуть бути восьми видів: $A \leftrightarrow T$, $A \leftrightarrow C$, $G \leftrightarrow T$, $G \leftrightarrow C$; змінюється той кодон, у якому відбулася трансверсія. Зміни структурних генів приводять до а) **місенс-мутацій** – зміни значення кодонів і утворення інших білків; і б) **нонсенсам-мутацій** – утворення «безглузвих» кодонів (УАА, УАГ, УГА), що не кодують амінокислот, а є термінаторами, які обумовлюють закінчення зчитування).

Результати змін функціональних генів. 1) Білок-репресор «не підходить» до гена-оператора (**«ключ не входить у замкову шпарину»**) – структурні гени працюють постійно (білки синтезуються увесь час).

2) Білок-репресор міцно «приєднується» до гена-оператора і не знімається індуктором (**«ключ не виходить із замкової шпарини»**) – структурні гени постійно не працюють і не синтезуються білки, закодовані в даному транскриптоні.

3) Порушення чергування репресії й індукції – при відсутності індуктора специфічний білок синтезується, а при його наявності білок не синтезується. Вищезгадані порушення роботи транскриптонів зв'язані з мутаціями регулятора чи гена-оператора.

Генні мутації у більшості випадків виявляються фенотипово і є причиною порушення обміну речовин (генних хвороб), частота прояву яких у популяціях людини 1–2%. Вони виявляються біохімічними методами, і методами рекомбінантної ДНК.

9.5. Стійкість і репарація генетичного матеріалу

Стійкість генетичного матеріалу забезпечується:

- 1) диплоїдним набором хромосом;
- 2) подвійною спіраллю ДНК;
- 3) виродженістю (надмірністю) генетичного коду;
- 4) повтором деяких генів;
- 5) репарацією порушень структури ДНК.

Репарація генетичного матеріалу – це внутрішньоклітинний процес, що забезпечує відновлення ушкодженої структури молекули ДНК. Порушення структури молекули ДНК можуть бути викликані ушкодженнями азотистих основ, розривом однієї чи двох ниток молекули, зшивками ниток ДНК, зшивками «ДНК-гістон».

Вперше можливість репарації молекули ДНК була встановлена у 1948 р. А. Кельнером, який описав один зі способів репарації – світлову чи **фотореактивацію**. Було встановлено, що при ультрафіолетовому опроміненні фагів, бактерій і найпростіших спостерігається різке зниження їхньої життєдіяльності. Однак їхнє виживання значно збільшується, якщо на них додатково впливати видимим світлом. Виявилось, що під дією ультрафіолету у молекулі ДНК утворюються димери (хімічні зв'язки між двома піримідиновими основами одного ланцюжка, частіше Т-Т), що перешкоджає зчитуванню інформації. Видиме світло активує ферменти, що руйнують димери.

Темнова (ексцизиційна) репарація була вивчена А. Герреном у 50-ті роки ХХ ст.. Вона полягає в знаходженні і видаленні ушкодженої ділянки нитки ДНК шляхом її «вирізання», синтезі і вставці нового фрагмента за участю чотирьох груп ферментів. Темнова репарація протікає у 4 стадії.

1) **Ендонуклеаза** «впізнає» ушкоджену ділянку і поруч з нею розриває нитку ДНК.

2) **Ексонуклеаза** «вирізує» ушкоджену ділянку.

3) **ДНК-полімераза** за принципом комплементарності синтезує фрагмент ДНК на місці зруйнованого.

4) **Лігаза** «зшиває» кінці ресинтезованої ділянки з основною ниткою ДНК. Принципово доведена можливість репарації молекули ДНК при ушкодженні обох її ниток. При цьому інформація може бути отримана з і-РНК (фермент ревертаза). Порушення процесів репарації приводить до ряду

захворювань. У хворих **пигментною ксеродермою** під дією сонячного світла з'являються ластовинки (веснянки), розширення капілярів, зроговіння епідермиса, поразка очей, розвиток злоякісних пухлин шкіри.

Запитання до розділу:

1. Що таке мінливість?
2. Коли спостерігається модифікаційна мінливість?
3. Чим обумовлена комбінативна мінливість?
4. Що таке мутація, мутаген, мутагенез?
5. На які групи поділяються мутагенні фактори?
6. Як поділяються мутації за причинами, що їх викликали?
7. Охарактеризуйте генеративні і соматичні мутації.
8. Які бувають мутації за результатами для організму?
9. Чим обумовлені геномні мутації?
10. Охарактеризуйте хромосомні мутації.
11. З чим пов'язані генні мутації?
12. Які зміни відбуваються із структурними генами в результаті мутацій?
13. Які зміни спостерігаються у роботі функціональних генів при мутаціях?
14. Як забезпечується стійкість генетичного матеріалу?
15. Що таке репарація генетичного матеріалу?
16. Які є способи репарації ДНК?
17. Охарактеризуйте темнову репарацію генетичного матеріалу.

10. ПРОЦЕСИ, ЩО ВЕДУТЬ ДО РЕКОМБІНАЦІЇ БАКТЕРІЙ І БАКТЕРІОФАГІВ

10.1. Кон'югація

Кон'югацією називається безпосередній контакт між клітинами бактерій, що супроводжується переносом генетичного матеріалу з клітин донора в клітини реципієнта.

Процес кон'югації в бактерій *Escherihia coli* (кишкової палички) був відкритий у 1946 р. Дж. Ледербергом і Е. Тейтумом на підставі генетичного підходу. При цьому дослідники керувалися наступними засадами, що стали потім класичними при виявленні статевого процесу в будь-яких мікроорганізмів.

Таблиця 2

**Розходження генетичної організації прокариот і еукаріот
(по Р. Стейннеру, Е. Едельбергу, Дж. Ингрему, 1979, зі змінами)**

Особливість організації	Еукаріоти	Прокаріоти
Нуклеоплазма оточена мембраною	+	–
Число хромосом*	>1	1
Хромосоми містять гістони	+	–
Мається ядерце	+	–
Мітоз	+	–
Мейоз	+	–
ДНК в органелах	+	–
Злиття гамет	+	–

* Частина додаткової генетичної інформації може утримуватися у плазмідах.

1. Необхідно працювати зі штамми одного виду бактерій.
2. Варто враховувати розходження по декількох стабільних ознаках.
3. Для одержання гібридів або рекомбінантів необхідно застосовувати метод селективних середовищ, для того щоб реєструвати навіть дуже поодинокі події.

У відношенні перших двох положень ця методологія виходить з правил менделевського гібридологічного аналізу.

Рекомбінація відбувається у клітинах F^- – *реципієнтах*, а клітини F^+ – *донори* – передають генетичний матеріал у клітини F^- . У 1958 р. Т. Андерсон довів це прямим методом, схрещуючи клітини, що розрізнялися морфологічно. Клітини F^- круглі, а F^+ – довгасті, завдяки чому контакт між ними можна спостерігати у мікроскопі. Крім того, ізолюючи клітини після кон'югації, вдалося показати, що тільки у потомстві бактерій F^- з'являються рекомбінанти.

10.1.1. Контроль статевого диференціювання. Епісоми і плазмід

Виявилося, що серед штамів *E. coli* існує різноманітність по частоті утворення рекомбінантів при схрещуванні.

1. При спільній інкубації будь-яких двох штамів F^- рекомбінанти не утворюються.

2. При схрещуванні F^+ і F^- утворюються рекомбінанти з частотою близько $10^{-4} - 10^{-6}$ при цьому близько 90% клітин F^- за 1 год. перетворюються в клітини F^+ . Отже, *F-фактор* має інфекційну природу. Він відноситься до категорії *плазмід – нехромосомних генетичних детермінант*.

3. У комбінації $F^+ \times F^+$ рекомбінанти утворюються з частотою 10^{-7} і рідше. У дійсності ці події відбивають перехід F^+ у F^- з наступною кон'югацією між клітинами F^+ і F^- .

4. Виявлені також штами, що при схрещуванні з F^- утворюють до 10^{-1} рекомбінантів. При цьому клітини F^- заражаються *F-фактором*. Такі

високоєфективні донори названі *Hfr* (від англ. *high frequency recombination* – висока частота рекомбінації). Виявилося, що клітини F^+ можуть перетворюватися у клітини *Hfr* і назад. Надалі в більшості експериментів по кон'югації бактерій використовували донори *Hfr*. Здатність бути донором якщо і передається реципієнтові при кон'югації зі штамом *Hfr*, то дуже рідко. У цьому випадку майже всі рекомбінанти зберігають властивості F^- . На підставі цих даних був зроблений висновок, що *F-фактор* може поєднуватися з хромосомою *E. coli*, інтегрувати з нею.

Таким чином, *F-фактор* може існувати у двох станах: автономному й інтегрованому. Такі генетичні детермінанти одержали найменування *епісом*. До їхнього числа відноситься бактеріофаг λ , що або реплікується автономно і лізує клітини, або вбудовується в геном *E. coli* у виді профага і реплікується разом з ним. Існують епісоми, що визначають стійкість до антибіотиків. Це *R-фактори*. Вони можуть «збирати» кілька генів стійкості до різних антибіотиків переносити їх інфекційним шляхом між штамми і видами патогенних бактерій.

R-фактори інфекційні подібні *F-факторам*. Вони були відкриті в 50-х роках у період захоплення антибіотиками, що привело до появи бактерій, стійких відразу до декількох інгібіторів.

Нехромосомні генетичні детермінанти бактерій і еукаріот поєднують у більш широку групу – *плазмід*и. Оскільки *F-фактор* і інші епісоми можуть реплікуватися автономно тобто незалежно від бактеріальної хромосоми, їх також називають плазмідами.

Отже **епісома** – це плазміда, що здатна інтегрувати у хромосомну ДНК бактерій. **Плазміда** – це кільцеві (дуже рідко лінійні) молекули нуклеїнових кислот (як правило, ДНК), які здатні до автономної від хромосоми реплікації. У складі плазмід можуть знаходитись гени, що кодують різноманітні соматичні функції клітин-хазяїв.

10.1.2. F' -фактори і сексдукція

Вирізання (ексцизія) *F-фактора* з хромосоми *Hfr-штаму* іноді буває неточним, і тоді ділянка бактеріальної хромосоми заміщує ділянку *F-фактора*. Утворюється так називаний F' - (*F-прим*) фактор; він стає здатним переносити бактеріальні гени незалежно від хромосоми, але разом із властивостями донора. Це явище називається *сексдукцією*.

Сексдукція – це перенесення хромосомних генів бактерій у складі плазмід типу статевих факторів від донора до реципієнта шляхом кон'югації. Завдяки сексдукції можна одержувати у *E. coli* часткові диплоїди (меродиплоїди) по тим генам, що включені у F^+ -фактор. Таким чином, можливе дослідження алельних відносин і ефектів збільшення дози гена у бактерій, що якоюсь мірою компенсує відсутність у них регулярної диплоїдної фази.

Між гомологічними ділянками на F' -факторі і хромосомі можлива рекомбінація, що буде приводити до утворення клітин *Hfr* з дуплікацією бактеріальних генів у випадку одиночного кросинговеру або до реципрокного обміну генами між F' і бактеріальною хромосомою у випадку подвійного кросинговера.

10.2. Трансформація

Трансформація – це здатність одного штаму бактерій вбудовувати ділянки молекули ДНК іншого штаму і набувати при цьому властивостей останнього.

Введення мишам вірулентного, убитого кип'ятінням, штаму пневмококів разом з авірулентним живим штамом приводить до загибелі мишей, як і при введенні живого вірулентного штаму пневмококів (Ф. Гріффітс, 1928).

Властивість вірулентності від одного штаму пневмококів до іншого передають фрагментами молекули ДНК.

10.3. Трансдукція

Трансдукцією називають перенос генів з одних бактеріальних клітин в інші за допомогою бактеріофага.

Вірулентні і помірні бактеріофаги. Бактеріофаги, або віруси бактерій, поділяють на дві категорії: *вірулентні* і *помірні*. Вірулентний бактеріофаг (або просто – фаг), проникаючи в клітину, викликає *літичну реакцію*, тобто розмножується і лізує бактерію. Помірні бактеріофаги можуть викликати як літичну, так і *лізогенну реакцію*. В останньому випадку фаг, що інфікує, переходить у стан *профага*, який синхронно відтворюється з хромосоною бактерії. Бактерії, що несуть профаг, називають *лізогенними*. Лізогенні бактерії здобувають імунітет, тобто стійкість до додаткового зараження тим же бактеріофагом, що їх лізогенував.

Лізогенний стан стійкий. Профаг при цьому губиться з частотою близько 1 на 10^5 – 10^6 клітинних розподілів. У лізогенних культурах може відбуватися *індукція бактеріофага*, у результаті чого спостерігається масовий лізис бактерій. Таке явище відбувається спонтанно і стимулюється цілим рядом агентів, що ушкоджують ДНК: ультрафіолетовими і рентгенівськими променями, алкілюючими сполуками, азотистим іпритом, органічними перекисами і т.д. Варто підкреслити, що, заражаючи бактеріальну клітину, помірний фаг може викликати як літичну, так і лізогенну реакцію. Імовірність того чи іншого варіанта залежить від фізіологічного стану культури. Крім того, помірні бактеріофаги можуть мутаційним шляхом перетворюватися у вірулентні, що підкреслює відносність класифікації.

Загальна, або неспецифічна трансдукція. Трансдукцію здійснюють помірні бактеріофаги. До їхнього числа відноситься і фаг P22, за допомогою якого Н. Зиндер уперше відкрив трансдукцію у *Salmonella typhimurium*..

Специфічна трансдукція відрізняється від неспецифічної тим, що бактеріофаг може переносити тільки певні гени, як це характерно для фага λ . *E. coli*, що можуть трансдукувати тільки гени локусу *gal*, відповідального за засвоєння галактози, і *bio* – гени синтезу біотину. Явище специфічної трансдукції відкрили в 1956 р. М. Морзе і чоловік і жінка Е. і Дж. Ледерберг.

10.4. Сайт-специфічна рекомбінація

Геном фага проникає у бактеріальну клітину в лінійній формі, однак на кінцях лінійної молекули ДНК є так називані липкі кінці – одноланцюгові ділянки по 12 нуклеотидів, комплементарні один одному. У клітині ДНК фага λ замикається у кільце. У такому виді вона інтегрує в геном бактерії.

У позначенні генотипу і фенотипу мікроорганізмів прийняті трибуквенні скорочення. При зображенні генотипу рецесивні алелі – рядкові, а домінантні – прописні букви або рядкові зі знаком «+». При зображенні фенотипу перша буква прописна, інші дві – рядкові; при цьому знак «+» або «-» означає наявність або відсутність досліджуваної властивості. Так, символ Gal^- показує, що клітини бактерій не здатні утилізувати галактозу.

Запитання до розділу:

1. Що таке кон'югація?
2. Дайте визначення плазмід.
3. У яких станах може існувати F -фактор у бактерій?
4. Чим епісоми відрізняються від плазмід?
5. Охарактеризуйте явище сексдукції.
6. Що таке трансформація, трансдукція?
7. Яка різниця між вірулентними і помірними бактеріофагами?
8. Що таке профаг?
9. З яких причин відбувається індукція бактеріофага у лізигенних культурах мікроорганізмів?
10. Що відбувається з геномом фага λ при проникненні до клітини?

11. ГЕННА ИНЖЕНЕРІЯ

Завдяки досягненням молекулярної біології, біохімії й генетики в останні десятиліття інтенсивно розвивається новий напрямок у генетиці – генна інженерія, метою якої є конструювання генетичних структур по заздалегідь наміченому плані, створення організмів з новою генетичною програмою шляхом перенесення генетичної інформації з одного організму в інший.

Методи генної інженерії були розроблені в 60-70-х роках ХХ століття. Вони включають наступні основні етапи:

- 1) одержання генетичного матеріалу (виділення природних генів або їх хімічний синтез);
- 2) включення цих генів у генетичну структуру (векторну молекулу), яка автономно реплікується, і створення рекомбінантної ДНК;
- 3) введення рекомбінантних молекул ДНК у клітину-реципієнт і включення її у хромосомний апарат;
- 4) відбір трансформованих клітин, у геном яких включений ген, що переноситься.

У цей час застосовують кілька способів одержання генів для перенесення. Якщо повністю розшифрована послідовність нуклеотидів, то ген може бути, синтезований хімічним шляхом. Уперше штучний ген аланінової т-РНК, що складається з 77 нуклеотидів, був синтезований індійським ученим Г. Корана (1970 р.). В 1976 р. був синтезований ген тирозинової т-РНК, що складається зі структурної й регуляторної частин (промотор і термінатор), який при введенні у бактеріальну клітину нормально функціонував. Однак хімічним способом вдається синтезувати тільки невеликі за розміром гени прокаріот.

Синтез складних генів здійснюють за допомогою процесів зворотної транскрипції, в основі яких лежить метод ферментативного синтезу. Виділяють і-РНК, і на ній, як на матриці, за допомогою ферменту ревертази (зворотної транскриптази) синтезується комплементарна їй нитка ДНК, а потім її реплікують (одержують комплементарний ланцюжок). Гени, синтезовані за допомогою ревертази, не мають регуляторної частини і промотору, тому вони не можуть функціонувати у тваринних клітинах. При переносі у бактерію до структурних генів приєднують промотор мікробної клітини, після чого транскриптон починає працювати.

Отримані різними способами гени з'єднуються з **векторними молекулами**, якими частіше служать плазміді бактерій. Вектор – це молекула ДНК, що містить елементи автономного реплікона і сигнальні послідовності, які необхідні для забезпечення транскрипції вбудованого гена, який не має власних регуляторних елементів. Крім плазмід як вектор використовуються фаги і віруси. Вони передають генетичну інформацію за допомогою трансдукції. Кільцева молекула ДНК плазміді розривається тією ж рестриктазою, що й виділений ген. В області розриву утворюються липкі кінці, які комплементарні липким кінцям пересаджуваного гена. Фермент лігаза зшиває липкі кінці гена і плазміді. Виходить рекомбінантна молекула ДНК, що має здатність проникати до клітини-реципієнта. Комбінуючи різні рестриктази й лігази, можна розрізати нитки ДНК у різних місцях і одержувати рекомбінантні молекули.

Оскільки рекомбіновані молекули ДНК потрапляють не у всі клітини, то за допомогою спеціальних методів (найчастіше на селективних поживних середовищах) проводять добір трансформованих клітин (з перенесеним геном). Надалі проводять клонування – розмноження клітин з рекомбінантною ДНК – і одержують клон клітин із заданими властивостями.

Методами генної інженерії отримані клони клітин кишкової палички, здатні продукувати соматотропін і інсулін у промислових масштабах. Звичайно ці препарати одержують із відповідних залоз тварин. Переваги препаратів, які отримують методами генної інженерії, полягають у можливості синтезувати їх у достатніх кількостях, ці препарати будуть біохімічно чисті і абсолютно стерильні.

Генна інженерія відноситься до сучасного напрямку генетики, що інтенсивно розвивається. З використанням її методів створені рослини, здатні засвоювати атмосферний азот, мікроорганізми, що руйнують вуглеводні нафти й синтезують із них харчові білки. Розроблено методи внесення генів

патогенних вірусів у бактеріальні клітини й приготування із синтезованих ними білків противірусних сироваток. У майбутньому генна інженерія допоможе людству позбутися ряду спадкових захворювань, за допомогою пересадження в зародок відсутніх або заміни мутантних генів.

У цей час накопичуються клоновані гени людини, деяких тварин і рослин, тобто створюються банки генів.

Об'єднання чужорідних генів у одній клітині може нести небезпечні наслідки. Плазмідні здатні з'єднуватися у будь-яких комбінаціях, незалежно від видових і імунологічних бар'єрів. Конструювання нових різновидів хвороботворних бактерій, стійких до лікарських препаратів, може привести до виникнення серйозних епідемій. В 1973 р. була проведена перша міжнародна конференція з попередження небезпечних наслідків генної інженерії. На деякий час були заборонені дослідження з генної інженерії. В 1975 р. Р. Кертіс отримав мутант кишкової палички, нежиттєздатний у природних умовах у зв'язку з порушенням синтезу оболонки. Безпечна для людини й тварин бактерія може жити тільки у лабораторних умовах, і дослідження по генній інженерії були продовжені. Всі дослідження з генної інженерії проводяться у спеціальних лабораторіях, суворо ізольованих від навколишнього середовища, з обов'язковим дотриманням певних мір безпеки.

Майбутнє генної інженерії базується на таких досягненнях молекулярної біології:

- 1) можливість за допомогою хімічних мутагенів викликати специфічні мутації в певних генних локусах;
- 2) можливість переносу генетичної інформації нестатевим шляхом у еукаріоти (трансформація або трансдукція), що дозволить проводити генну терапію захворювань;
- 3) заміна дефектних генів з використанням ДНК вірусів як переносників;
- 4) включення у геном людини штучно синтезованих генів.

Запитання до розділу:

1. Що є метою генної інженерії?
2. Назвіть основні етапи методів генної інженерії.
3. Чи можливий штучний синтез генів?
4. Що лежить в основі синтезу генів еукаріот?
5. Чи можуть працювати у клітинах гени, синтезовані за допомогою зворотної транскриптази і чому?
6. Що таке векторна молекула? Наведіть приклади векторів.
7. Які переваги мають препарати, що отримані за допомогою методів генної інженерії?

12. ГЕНЕТИКА СТАТІ

Стать – це сукупність морфологічних, фізіологічних, біохімічних, поведінкових і інших ознак організму, що обумовлюють репродукцію. Ознаки статі властиві всім живим організмам, навіть бактерії мають генетичні і біохімічні ознаки статі.

Ознаки статі підрозділяються на 2 групи: первинні і вторинні.

Первинні статеві ознаки представлені органами, що беруть безпосередню участь в процесах відтворення, тобто в гаметогенезі і заплідненні. Вони формуються в період ембріогенезу.

Вторинні статеві ознаки (особливості статури, тембр голосу, ступінь розвитку волосяного покриву і ін.) не беруть безпосередньої участі в репродукції, але сприяють зустрічі особин різної статі. Вони залежать від первинних статевих ознак, розвиваються під впливом статевих гормонів і з'являються у організмів в період статевого дозрівання (у людини в 12-15 років).

Соматичні ознаки особин, обумовлені статтю, підрозділяються на три категорії: 1) обмежені статтю, 2) контрольовані статтю і 3) зчеплені із статевими хромосомами.

Розвиток ознак, обмежених статтю, обумовлюється генами, які розташовані у особин обох статей, але виявляються вони тільки у особин однієї статі (яйценосність у курей, молочність корів).

Розвиток ознак, контрольованих статтю, обумовлений генами, розташованими також в аутосомах обох статей, але ступінь і частота їх прояву (експресивність і пенетрантність) різна у особин різної статі. Особливо помітно це виявляється у гетерозигот, у яких відбувається зрушення домінантності. Зміна домінантності гена обумовлена впливом статевих гормонів (облисіння і нормальне зростання волосся у людини).

Ознаки, розвиток яких обумовлений генами, розташованими в одній із статевих хромосом, називаються **зчепленими із статевими хромосомами**. Х-хромосома за своїми розмірами значно більше Y-хромосоми. У Х- і Y-хромосомах є гомологічні ділянки, що містять алельні гени. Але в Х-хромосомі є велика ділянка, яка немає гомологічну в Y-хромосомі. Ознаки, розвиток яких детермінують гени, розташовані в негомологічній ділянці Х-хромосоми, називаються **зчепленими з Х-хромосомою (з статтю)**. Таких ознак для людини описано 200 (дальтонізм і гемофілія і ін.).

Голандрічні ознаки детермінуються генами, розташованими в негомологічній ділянці Y-хромосоми, і виявляються фенотипово тільки у чоловіків. Таких генів описано 6 (іхтіоз, перетинки між пальцями ніг тощо).

12.1. Теорії визначення статі

Стать у більшості тварин і рослин визначається генетично у момент запліднення. При дослідженні каріотипів багатьох тварин було встановлено, що у жіночого організму кожна хромосома має пару (ідентичну за розмірами, морфологією і набором генів), а у чоловічих організмів є дві непарні хромосоми, які різко відрізняються за величиною, морфологією і генетичною інформацією. При подальшому дослідженні було показано, що ці непарні хромосоми і визначають стать організму. Їх назвали **статевими**, або **гетерохромосомами**, на відміну від інших – **аутосом**. Велику з непарних хромосом, однакову у чоловічого і жіночого організмів, назвали X-хромосомою, а меншу, таку, що є тільки у чоловічих організмів, – Y-хромосомою.

Хромосомна теорія статі К. Корренса (1907). Суть її полягає в тому, що стать майбутнього нащадка визначається поєднанням статевих хромосом у момент запліднення. Стать, що має однакові статеві хромосоми, називають **гомогаметною**, оскільки вона має лише один тип гамет, а стать, яка має різні статеві хромосоми – **гетерогаметною**, оскільки вона утворює два типи гамет. У людини, всіх ссавців, мухи дрозофіли гомогаметна стать жіноча, а гетерогаметна – чоловіча.

Балансова теорія статі К. Бріджеса (1922). При вивченні генетики статі у мухи дрозофіли було встановлено, що самці можуть мати різні набори статевих хромосом XY і XO (останні мають всі ознаки чоловічої статі, але стерильні, оскільки в Y-хромосомі містяться гени, необхідні для нормального перебігу сперматогенезу). З цього був зроблений висновок, що Y-хромосома у мухи дрозофіли не має істотного значення для визначення чоловічої статі. Потім були одержані особини з різноманітними поєднаннями числа X-хромосом і наборів аутосом (A) і вивчена їх стать: 2X : 2A – нормальні самки; 1X : 2A – нормальні самці; 3X : 2A – суперсамки; гіпертрофовані ознаки жіночої статі, безплідні; 1X : 3A – суперсамці; гіпертрофовані ознаки чоловічої статі, безплідні; 2X : 3A – інтерсекси; мають ознаки обох статей, безплідні.

Стать в даному випадку визначається не статевими хромосомами, а відношенням (балансом) числа X-хромосом і кількості наборів аутосом. Якщо це відношення 1:1 – розвиваються нормальні самки, якщо відношення 1:2 – розвиваються нормальні самці. Чим більше в каріотипі X-хромосом, тим більше виражені ознаки жіночої статі; чим більше за набором аутосом, тим різкіше виявляються ознаки чоловічої статі. При відношенні 1 : 1,5 (2X : 3A) розвиваються ознаки обох статей.

12.2. Диференціювання статі у процесі розвитку.

Процес диференціювання ознак статі пов'язаний з періодом ембріонального розвитку. Формування закладок статевої залози, внутрішніх і зовнішніх статевих органів відбувається до 4-ого тижня ембріогенезу. На

початковому етапі воно забезпечується однією Х-хромосомою, тому йде однаково у ембріонів з хромосомними наборами 46,XX; 46,XY; 45,XO, і ембріони анатомічно нейтральні.

Первинна гонада бісексуальна (володіє потенціалом розвитку і чоловічої і жіночої статі) і складається з однакових зачатків незалежно від статі майбутнього організму. Основне **диференціювання** закладок у статеві залози і статеві органи у ембріона і плоду відбувається з 4-ого по 12-й тижні внутрішньоутробного розвитку і на цьому етапі повністю залежить від другої статевої хромосоми. Присутність другої Х-хромосоми стимулює розвиток закладки первинної гонади у яєчники і всієї статевої системи по жіночому типу.

Розвиток первинних статевих закладок у напрямі чоловічої статі визначається присутністю в наборі Y-хромосоми. При цьому утворюються сім'яники і відповідні зовнішні статеві органи.

За відсутності другої статевої Х- або Y-хромосоми гонади не диференціюються, на їх місці в організмі, що народився, знаходять сполучнотканинні тяжі, внутрішні і зовнішні статеві органи зберігають жіночий тип, але залишаються недорозвиненими.

12.3. Варіації визначення статі

Стать організму, як і будь-яка ознака, розвивається, з одного боку, під впливом генотипу, з іншою – чинників зовнішнього середовища. Для різних організмів вплив генотипу і чинників зовнішнього середовища на визначення статі різний, тобто у одних організмів (людина, більшість ссавців) визначальним є генотип, у інших (риби, деякі черв'яки) – чинники зовнішнього середовища.

Іноді чинники зовнішнього середовища істотно впливають на визначення статі у ссавців. Так, у великої рогатої худоби при одночасному розвитку двох різностатевих близнят бички народжуються нормальними, а телички часто – інтерсексами. Це пояснюється попереднім виділенням чоловічих статевих гормонів і впливом їх на стать другого близнюка.

У людини описані випадки прояву чоловічого фенотипу при вмісті статевих хромосом XX і жіночого (синдром Моріса) – при генотипі XY. При **синдромі Моріса** у ембріогенезі йде закладка сім'яників, що починають продукувати чоловічі статеві гормони. Проте у таких зародків не утворюється білок-рецептор (рецесивна генна мутація), який забезпечує чутливість клітин органів, що розвиваються, до чоловічого статевих гормону. Через це розвиток по чоловічому типу припиняється і виявляється жіночий фенотип.

Перевизначення статі можна спостерігати у атлантичного оселедця. Оселедці живуть невеликими зграями, в кожній з яких є один самець і декілька самок. Якщо самець гине, то через деякий час найкрупніша самка перетворюється на самця. Таким чином, біологічною основою зміни і перевизначення статі є **початкова генетична бісексуальність організмів**. Це дозволяє змінювати стать у процесі онтогенезу.

Формування статі у людини. У формуванні статі у людини крім морфо-

фізіологічних детермінант величезне значення мають і соціально-психологічні детермінанти.

Стать майбутньої дитини визначається у момент запліднення залежно від поєднання статевих хромосом (XX – жіночий організм, XY – чоловічий). На II-XII тижнях ембріогенезу розвивається гонадна стать – відповідно яєчники або сім'яники. Гонади у період статевого дозрівання починають виділяти жіночі (естроген) або чоловічі (андрогени) статеві гормони – формується гормональна стать і відповідні жіночі (яйцеклітини) або чоловічі (сперматозоїди) гамети – гаметна стать. В цей же час визначається і морфологічна стать – жіночий або чоловічий фенотип. На підставі морфо-фізіологічної статі проводиться відповідний запис у документах (паспорті) – цивільна стать (**проміжна детермінанта**).

Проте у формуванні статі у людини велике значення мають і **соціально-психологічні детермінанти**. З раннього дитячого віку ми по-різному виховуємо хлопчика і дівчинку (стать виховання). На основі виховання у людини формується відповідна статева самосвідомість і статева роль. Залежно від статевої самосвідомості і уявлень про статева роль відбувається вибір статевого партнера; у **більшості випадків** це протилежна стать (**гетеросексуалізм**), іноді вибір падає на представників однієї статі (**гомосексуалізм**).

Велика роль соціально-психологічних детермінант підтверджується явищем **транссексуалізму** і **траснвестизму**, коли людина протягом життя поводить як та, що належить до іншої статі (одяг, поведінка і т.п.) і бажає змінити стать. Для вирішення питання дійсної статі і можливості проведення відповідних пластичних операцій необхідне ретельне генетичне і психіатричне обстеження.

12.4. Аномалії поєднання статевих хромосом

При порушенні перебігу мітозу можуть утворюватися особини – **гінандроморфи**. Вміст статевих хромосом у різних клітинах таких особин різний (мозаїчність). Наприклад, у мухи дрозофіли у одних клітинах містяться дві X-хромосоми, а у інших – X0, у зв'язку з чим різні частини тіла можуть мати відповідні ознаки статі. У людини можуть бути різні випадки мозаїцизму: XX/XXX, XY/XXY, X0/XXX X0/XXY і ін. Якщо відсоток мозаїчних клітин великий, можливі морфо-фізіологічні прояви.

У ряду організмів зустрічається і **гермафродитизм** (двостатевість). Гермафродитизм буває істинний і помилковий. **Істинний гермафродит** здатний продукувати повноцінні чоловічі і жіночі статеві клітини (наприклад, смоктуни і стрічкові черв'яки). При **помилковому гермафродитизмі** спостерігається невідповідність первинних і вторинних статевих ознак. Помилкові гермафродити частіше безплідні. У людини зустрічається, як правило, помилковий гермафродитизм. Таких людей можна лікувати гормональними препаратами або хірургічним втручанням.

При нормальному перебігу мейозу у жіночому організмі утворюється

один тип гамет, що містить Х-хромосому. Проте при нерозходженні статевих хромосом можуть утворюватися ще два типи гамет ХХ і 0 (що не містить статевих хромосом). У чоловічому організмі в нормі утворюється два типи гамет, що містять Х- і Y-хромосому. При нерозходженні статевих хромосом можливі варіанти гамет: ХY і 0.

12.5. Співвідношення статей

Теоретично співвідношення статей у момент запліднення повинне бути близьким 1:1, оскільки зустріч яйцеклітини із сперматозоїдом, що містить Х- або Y-статеву хромосому, рівноймовірна. При обстеженні у людини виявлено, що на 100 жіночих зигот утворюється 140-160 чоловічих (первинне співвідношення статей).

До моменту народження на 100 дівчаток доводиться 103-105 хлопчиків (вторинне співвідношення статей).

Третинне співвідношення статей (постнатальний період): до двадцяти років на 100 дівчат доводиться 100 хлопців, до 50-ти років – на 100 жінок – 85 чоловіків, а до 85 років – на 100 жінок – 50 чоловіків. Звідси витікає висновок про більшу життєздатність жіночого організму. Разом з іншими причинами, це пояснюється мозаїцизмом жіночого організму за статевими хромосомами.

Гіпотеза М. Лайон про **жіночий мозаїцизм за статевими хромосомами**. У 1949 р. М. Барр і Ч. Бертрам встановили, що у ядерній мембрані нервових клітин жіночих особин ссавців виявляється глибока хроматину. Вона здатна інтенсивно забарвлюватися. У ядрах клітин чоловічих особин, така глибока, як правило, не виявляється. Вона була названа тільцем Барра, або статевим хроматином. Надалі було встановлено, що тільце Барра є однією інактивованою Х-хромосомою. На початку ембріонального розвитку у жіночих зародків функціонують обидві Х-хромосоми, тобто синтезується удвічі більше, ніж у чоловічих зародків, ферментів, закодованих генами цієї хромосоми. Це одне з пояснень більшої життєстійкості жіночих ембріонів. У 1962 р. М. Лайон висловила гіпотезу інактивації Х-хромосоми у жіночого організму ссавців на 16-й день ембріогенезу з утворенням глибоки статевого хроматину. Процес інактивації випадковий, тому приблизно у половині клітин активною зберігається материнська Х-хромосома, а батьківська інактивується. У інших клітинах активною залишається батьківська Х-хромосома (Х»), а інактивується материнська. Надалі переактивація Х-хромосом не відбувається, тобто всі нащадки клітини з активною материнською хромосомою матимуть неактивною батьківську. Материнська і батьківська Х-хромосоми містять алельні, але не абсолютно однакові гени, тобто у одній хромосомі може локалізуватися домінантна алель, а в іншій – рецесивна. Кожен ген детермінує синтез певного білка-ферменту і, отже, наявність двох варіантів ферменту розширює можливості жіночого організму, особливо при навантаженнях і патологічних станах, отруєннях, недостатньому живленні, спеці або холоді тощо.

Запитання до розділу:

1. Що таке стать?
2. На які категорії підрозділяються соматичні ознаки особин?
3. Чим аутосоми відрізняються від гетерохромосом?
4. У чому полягає суть хромосомної теорії статі?
5. Дайте характеристику балансової теорії статі.
6. До чого призводить відсутність статевої Х- або Y-хромосоми?
7. Що впливає на розвиток статі організму?
8. Коли можна спостерігати перевизначення статі?
9. Які особини називаються гіандроморфами?
10. Чим відрізняється помилковий від істинного гермафродитизму?
11. Чим пояснюється більша життєздатність жіночого організму?
12. У чому закладається суть гіпотези про жіночий мозаїцизм за статевими хромосомами?

13. ГЕНЕТИКА ПОПУЛЯЦІЙ

Біологічний вид – це сукупність особин, що займають певний ареал, що мають морфологічну, фізіологічну, генетичну і поведінкову схожість, що вільно схрещуються між собою і дають плодове потомство.

Основні **критерії виду** наступні:

- 1). **репродуктивна і генетична ізоляція** – особини одного виду вільно схрещуються один з одним і не схрещуються з особинами інших видів;
- 2). **морфологічний** – схожість в будові особин одного виду;
- 3). **фізіологічний** – схожість фізіологічних процесів у особин одного виду;
- 4). **біохімічний** – специфіка білків і ферментів і схожість обмінних процесів у особин одного виду;
- 5). **етіологічний** – схожість поведінки у особин одного виду;
- 6). **екологічний** – схожість умов існування у особин одного виду;
- 7). **географічний** – однакове розселення особин виду на певній території.

Особини одного виду нерівномірно розселені на території, яку вони займають. Внаслідок цього вид розпадається на дрібніші одиниці, відносно ізольовані один від одного. Вони називаються популяціями. **Популяція** – це сукупність особин одного виду, що тривало населяють одну територію, ізольовані від інших груп особин цього виду, вільно схрещуються між собою і дають плодове потомство. Сукупність генів популяції називається генофондом. Генофонди популяцій складають генофонд виду.

Особини однієї популяції мають різні генотипи (AA, Aa, aa), тобто володіють генетичним поліморфізмом на відміну від чистих ліній, що мають сукупність однорідних гомозиготних особин (або AA, або aa). Відбір не може

відбуватися в чистих лініях, він йде тільки в популяціях.

За чисельністю особин популяції можуть бути великі і малі. Великі людські популяції включають більш ніж 4 тис. людей. Малі людські популяції підрозділяються на **деми** та **ізоляти**.

Деми мають чисельність від 1,5 до 4 тис. чоловік. Внутрішньогрупові шлюби в них складають 80-90%, приток генів з інших груп – 1-2% .

Ізоляти – найменші популяції людей чисельністю до 1,5 тис. Внутрішньогрупові шлюби складають в них понад 90%, а приток генів з інших груп – менше 1 % .

Людські популяції характеризуються наступними демографічними показниками:

- 1). розмірами;
- 2). народжуваністю і смертністю, різниця між якими визначає приріст населення;
- 3). віковою структурою;
- 4). родом занять;
- 5). екологічним станом середовища;
- 6). економічним станом суспільства;
- 7). кліматичними умовами тощо.

Популяції називаються **панміксними**, якщо в них відбувається випадкове, не обмежене схрещування між особинами, вільний вибір партнера.

Під ідеальною популяцією розуміють нескінченно велику за чисельністю особин популяцію, яка характеризується повною **панміксією**, відсутністю мутацій і природного відбору. Зрозуміло, що в природі такі популяції не існують, але великі за чисельністю популяції по своїх характеристиках наближаються до ідеальної.

13.1. Генетичні процеси у великих популяціях (закон Харді-Вайнберга)

Ідеальні (великі) популяції підкоряються закону Харді-Вайнберга. У генетиці популяцій основними поняттями є поняття частот генів і генотипів.

Частоту зустрічі домінантного гена позначають латинською буквою **p**, а частоту зустрічі рецесивного гена буквою **q**. Якщо алельних генів тільки два, то сума частот домінантного і рецесивного гена ($p + q$) дорівнює 1 (100%). Якщо провести схрещування двох гетерозиготних організмів, то в I поколінні одержимо:

$$\begin{array}{l} P: \quad Aa \times Aa \\ G: \quad \textcircled{A} \textcircled{a} \quad \textcircled{A} \textcircled{a} \\ F_1: \quad AA, 2Aa, aa \end{array}$$

Якщо замість генів поставити позначення їх частот - **pp**, **2pq**, **qq** - і перетворити цей вираз, одержимо **p²**, **2pq**, **q²**, де **p²** - частота домінантних гомозигот; **2pq** - частота гетерозигот і **q²** - частота рецесивних гомозигот. Сума частот гомо- і гетерозигот може бути прийнята за 1 (або 100%): **p² + 2pq + q² =**

1 (100%).

За умови повної панміксії подальше схрещування особин дає наступні результати:

$AA \times AA \rightarrow AA$

* $2(AA \times Aa) \rightarrow 2AA + 2Aa$

* $2(AA \times aa) \rightarrow 2Aa$

* $2(Aa \times Aa) \rightarrow 2AA + 4Aa + 2aa$

* $2(Aa \times aa) \rightarrow 2Aa + 2aa$

$aa \times aa \rightarrow aa$

*2 - з урахуванням реципрокного схрещування

У сумі одержимо: $5AA + 10Aa + 5aa$, або $AA + 2Aa + aa$, тобто співвідношення гомо- і гетерозигот не змінилося (1:2: 1). Це співвідношення не зміниться і в наступних поколіннях, оскільки початкові дані однакові.

Закон Харді-Вайнберга свідчить: *у ідеальній популяції частоти генів і генотипів знаходяться в рівновазі і не змінюються у ряді поколінь*. Цей закон використовують для розрахунків частот генів і генотипів у великих популяціях людей.

13.2. Генетичні процеси в малих популяціях

У малих популяціях відбуваються мутації, дрейф генів, ізоляція і природний відбір.

Мутації змінюють частоту генів у популяціях. Частота мутації гена – 10^{-5} - 10^{-7} на покоління. Враховуючи велику кількість генів у людини (близько 30 000), до 6% його гамет несуть мутантні гени. Домінантні мутації виявляються вже в першому поколінні і відразу ж піддаються дії природного відбору. Рецесивні мутації (виникають значно частіше) спочатку накопичуються в популяції і лише з появою рецесивних гомозигот починають виявлятися фенотипові і піддаватися дії природного відбору. Насиченість природних популяцій рецесивними мутаціями називається **генетичним тягарем** і має велике значення для виживання виду (С.С.Четвериков,1926). Наприклад, при застосуванні перших антибіотиків частина хвороботворних бактерій вже мала нечутливі мутантні форми, завдяки чому вони вижили в нових умовах. Генетичним тягарем в людських популяціях пояснюється поява до 5% нащадків з генетичними дефектами. Накопичення мутантних алелей сприяє комбінантній мінливості, що приводить до генетичної гетерогенності (генетичному поліморфізму) природних популяцій. Середній ступінь гетерозиготності в популяціях рослин складає 17%, у безхребетних – 13,4%, у хребетних – 6,6%, у людини – близько 6,7% . Мутаційний процес забезпечує різноманітність еволюційного матеріалу.

Дрейф генів – це випадкові коливання частот генів у малих популяціях. Припустимо, що на нежилий острів потрапило зерно гетерозиготної самообпилюваної рослини. Початкова популяція: 100% гетерозиготних особин (Aa). У першому поколінні вже міститиметься тільки 50% гетерозиготних

особин: $P: Aa \times Aa$, F_1 буде: $AA + 2Aa + aa$. Гомозиготи (AA і aa) дадуть тільки гомозиготних нащадків, а гетерозиготи – розщеплювання 1:1 (порівну гомо- і гетерозигот), тому у другому поколінні вже буде 25% гетерозигот.

Таким чином, при самозапиленні з кожним поколінням кількість гетерозигот зменшуватиметься удвічі, що зрештою приведе до гомозиготизації популяції.

«Ілюстрацією» дрейфу генів може служити також втрата прізвища у сім'ях, де народжується декілька дівчат, які, виходячи заміж, беруть прізвище чоловіка.

Теоретично народження хлопчика або дівчинки рівноймовірно, але у малій вибірці (сім'ї) через випадкові причини ця рівновага може порушуватися.

Ізоляція – це обмеження свободи схрещування. Вона сприяє **дивергенції** – розділенню популяцій на окремі групи і зміні частот генотипів. Розрізняють географічний (гірські хребти, річки, протоки і т.п.), генетичний (неповноцінність гібридів, різні набори хромосом), екологічний (різні екологічні ніші, розмноження при різних температурах) і морфо-фізіологічний (відмінності в будові статевих органів) типи ізоляції. У людських популяціях найбільш істотною є ізоляція, що включає релігійні і морально-етичні обмеження шлюбів. У малих людських популяціях (демах, ізолятах) спостерігаються дрейф генів і **інбридинг** (споріднені шлюби). Споріднені шлюби підрозділяють на: 1) **інцестні (заборонені)** – шлюби між родичами першого ступеня спорідненості (рідні брат і сестра, батько і дочка, мати і син); вони заборонені законодавствами багатьох країн і релігією, 2) **кривоспоріднені** – шлюби між родичами другого-третього ступеня спорідненості (двоюрідні і троюрідні брати і сестри). Ці шлюби небажані, вони приводять до **інбредної депресії**, оскільки у родичів високий ступінь вірогідності гетерозиготності за рецесивним патологічним геном. Наприклад, частота хворих фенілкетонурією при неспоріднених браках складає 1:15000, а при споріднених – 1:7000, альбінізмом – 1:40000 і 1:3000 відповідно.

Мірою генетичних наслідків інбридинга служить **коефіцієнт інбридинга** – це вірогідність того, що у якої-небудь особини в даному локусі хромосоми опиняться дві алелі, ідентичні за походженням. У дітей однієї подружньої пари вірогідність однакових алелей в одному локусі рівна $1/2$. У їх дітей ця вірогідність стає $1/4$ ($1/2 \times 1/2$). При вступі до шлюбу двоюрідних сибсів коефіцієнт інбридинга дорівнює $1/16$ ($1/4 \times 1/4$).

У людських ізолятах велика роль належить так званому «**ефекту родоначальника**», тобто особливостям генотипів людей, що заснували ізолят. Якщо у засновників ізоляту були рецесивні летальні гени, то в умовах інбридинга ці гени можуть набути широкого поширення і привести ізолят до вимирання.

Відомі ізоляти навіть у сучасних великих містах. У секті мормонів-менонітів в США, що налічує декілька тисяч чоловік – вихідців з Голландії, висока частота генів карликової хондродистрофії. У одному селі в Швейцарії серед 2200 жителів є 50 глухонімих і 200 чоловік з генетично обумовленими дефектами слуху. У Південно-Африканській Республіці серед білого населення

часто зустрічається спадкове захворювання порфірія. Припускають, що на це захворювання страждала сім'я переселенців з Голландії, яка прибула сюди в XVII столітті. Внаслідок ізоляції і дрейфу генів, у американських індіанців немає гена III групи крові (JB), а переважає I (0) група крові (ген J0). У одному з індіанських племен концентрація гена групи крові II (A) складає 80%. Частота резус-негативних людей в Європі 14%, а в Японії – 1%, що також, ймовірно, є наслідком ізоляції і дрейфу генів.

Аутбридинг – неспоріднені шлюби. Вони підтримують високий рівень гетерозиготності. Підвищенню гетерозиготності людських популяцій сприяє **міграція**, масштаби якої величезні особливо в останні десятиліття. **Імміграція** поставляє нові алелі або нові комбінації генотипів, а **еміграція** змінює співвідношення різних генотипів у популяції. Підвищення рівня гетерозиготності є однією з причин **акселерації** (прискорення розвитку і підвищення маси тіла і зростання людей).

Природний відбір елімінує з популяції менш вдалі комбінації генів і вибірково зберігає вдаліші генотипи, тим самим, змінюючи частоту генів у популяціях.

Для збереження постійності закону Харді-Вайнберга необхідно, щоб кожна особина вносила свій внесок у генофонд майбутніх поколінь.

Інтенсивність природного відбору навіть в сучасних людських популяціях досить висока: спонтанні аборти складають приблизно 50% всіх зачатъ; мертвонародження – 3%; рання дитяча смертність – 2%; не одружуються близько 20% людей; приблизно 10% шлюбів безплідні. Таким чином, близько 75% людей не вносять свій внесок у генофонд майбутніх поколінь.

Крім природного відбору у популяціях (у тому числі і людських) може діяти і **контрвідбір** – це відбір несприятливих в звичайних умовах середовища ознак. Наприклад, в країнах Західної Африки частота патологічного гена серповидно-клітинної анемії досить висока, тоді як в країнах помірного клімату він не зустрічається. Така поширеність даного гена пояснюється стійкістю гетерозигот до тропічної малярії. Гомозиготи за гемоглобіном А (AA) мають нормальний гемоглобін А, здатний зв'язувати і переносити кисень, але вони хворіють і помирають від тропічної малярії. Рецесивні гомозиготи (aa) хворіють на серповидно-клітинну анемію, їх гемоглобін S не зв'язує кисень і вони гинуть у ранньому дитячому віці від його недоліку. Гетерозиготи (Aa) містять і гемоглобін А (переносить кисень) і гемоглобін S (забезпечує стійкість до тропічної малярії) і виживають в епідемічних за тропічною малярією зонах.

Запитання до розділу:

1. Що таке біологічний вид і які його критерії?
2. На які групи поділяють малочисельні людські популяції?
3. Якими демографічними показниками характеризуються людські популяції?
4. Якому закону підкоряються великі популяції і яка його суть?
5. Що таке генетичний тягар?
6. Охарактеризуйте поняття дрейфу генів.
7. Що показує коефіцієнт інбридинга?
8. Як впливає природний відбір на популяцію?
9. Що таке контр відбір, який його вплив на популяцію?

14. ОСНОВИ ГЕНЕТИКИ ЛЮДИНИ

Генетика людини вивчає явища спадковості і мінливості в популяціях людей, особливості спадкування ознак в нормі і їх зміни під дією умов навколишнього середовища. Метою **медичної генетики** є розробка методів діагностики, лікування і профілактики спадкової патології людини.

Завданнями генетики людини є:

- 1). визначення повної нуклеотидної послідовності ДНК генома людини, локалізації генів і створення їх банку;
- 2). рання діагностика спадкової патології шляхом вдосконалення методів пренатальної і експрес-діагностики ;
- 3). широке впровадження медико-генетичного консультування;
- 4). розробка методів генної терапії спадкових захворювань на основі генної інженерії;
- 5). виявлення генетично небезпечних чинників зовнішнього середовища і розробка методів їх нейтралізації.

Людина як специфічний об'єкт генетичного аналізу. Вивчення генетики людини пов'язане з великими труднощами:

- 1). складний каріотип – багато хромосом і груп зчеплення;
- 2). пізнє статеве дозрівання і рідкісна зміна поколінь;
- 3). мала кількість нащадків;
- 4). неможливість експериментування;
- 5). неможливість створення однакових умов життя. Не дивлячись на перераховані труднощі, генетика людини вивчена на сьогодні краще, ніж генетика багатьох інших організмів (наприклад, ссавців) завдяки потребам медицини і різноманітним сучасним методам дослідження.

14.1. Основні методи дослідження генетики людини

Клініко-генеалогічний метод був введений в кінці XIX століття Ф. Гальтоном. Він заснований на побудові родоводів і дослідженні у ряді поколінь передачі певної ознаки.

Етапи генеалогічного аналізу:

- 1). збір даних про всіх родичів обстежуваного (анамнез);
- 2). побудова родоводу;
- 3). аналіз родоводу і висновки.

Метод дозволяє встановити:

- 1). чи є дана ознака спадковою;
- 2). тип і характер спадковості;
- 3). зиготність осіб родоводу;
- 4). пенетрантність гена;
- 5). вірогідність народження дитини з даною спадковою патологією.

Типи спадковості.

Аутосомно-домінантний тип спадковості характеризується наступними ознаками:

- 1). хворі в кожному поколінні;
- 2). хвора дитина у хворих батьків;
- 3). хворіють в рівній мірі чоловіки і жінки;
- 4). спадковість йде по вертикалі і по горизонталі;
- 5). вірогідність спадковості 100%, 75% і 50%.

Слід підкреслити, що вище перелічені ознаки аутосомно-домінантного типу спадковості виявлятимуться тільки при повному домінуванні. Так успадковується у людини полідактилія (шестипалість), веснянки, кучеряве волосся, карий колір очей і ін. При неповному домінуванні у гібридів виявлятиметься проміжна форма спадковості. При неповній пенетрантності гена хворі можуть бути не в кожному поколінні.

Аутосомно-рецесивний тип спадковості характеризується наступними ознаками:

- 1). хворі не в кожному поколінні;
- 2). у здорових батьків хвора дитина;
- 3). хворіють в рівній мірі чоловіки і жінки;
- 4). спадковість йде переважно по горизонталі;
- 5). вірогідність спадковості 25%, 50% і 100% .

Найчастіше вірогідність спадковості хвороби аутосомно-рецесивного типу складає 25%, оскільки унаслідок тяжкості захворювання такі хворі або не доживають до дітородного віку, або не одружуються. Так успадковується у людини фенілкетонурія, серповидно-клітинна анемія, блакитний колір очей тощо.

Зчеплений зі статтю рецесивний тип спадковості характеризується наступними ознаками:

- 1) хворі не в кожному поколінні;
- 2) у здорових батьків хвора дитина;

- 3) хворіють переважно чоловіки;
- 4) спадковість йде в основному по горизонталі;
- 5) вірогідність спадковості 25% від всіх дітей і 50% у хлопчиків.

Так успадковуються у людини гемофілія, дальтонізм, спадкова анемія, м'язова дистрофія тощо.

Зчеплений зі статтю домінантний тип спадковості схожий з аутосомно-домінантним, за винятком того, що чоловік передає цю ознаку всім дочкам (сини одержують від батька Y-хромосому, вони здорові). Прикладом такого захворювання є особлива форма рахіту, стійка до лікування вітаміном D.

Голандричний тип спадковості характеризується наступними ознаками:

- 1) хворі у всіх поколіннях;
- 2) хворіють тільки чоловіки;
- 3) у хворого батька хворі всі його сини;
- 4) вірогідність спадковості у хлопчиків – 100%.

Так успадковуються у людини їхтіоз шкіри, перетинки між пальцями на ногах тощо. Голандричні ознаки не мають істотного значення у спадковій патології людини.

Близнюковий метод вивчення генетики людини введений у медичну практику Ф. Гальтоном в 1876 р. Він дозволяє визначити роль генотипу і середовища в прояві ознак. Розрізняють моно- і дизиготних близнюків. **Монозиготні** (однойцеві) **близнюки** розвиваються з однієї заплідненої яйцеклітини. Монозиготні близнюки мають абсолютно однаковий генотип і, якщо вони відрізняються фенотипово, то це обумовлено дією чинників зовнішнього середовища.

Дизиготні (двойцеві) близнюки розвиваються після запліднення сперматозоїдами одночасно декількох яйцеклітин. Близнюки матимуть різний генотип, і їх фенотипові відмінності обумовлені як генотипом, так і чинниками зовнішнього середовища.

Монозиготні близнюки мають великий ступінь схожості за ознаками, які визначаються в основному генотипом. Наприклад, монозиготні близнюки завжди одностатеві, у них однакові групи крові за різними системами (ABO, Rh, MN тощо), однаковий колір очей тощо. Ці фенотипічні ознаки і використовуються як критерії діагностики зиготності близнюків.

Популяційно-статистичний метод вивчення генетики людини заснований на використанні закону Харді-Вайнберга. Він дозволяє визначати частоту генів і генотипів в популяціях людей. Наприклад, гомозиготи за геном HbS у Білорусії практично не зустрічаються, а у країнах Західної Африки частота їх варіює від 25% у Камеруні до 40% у Танзанії (Ф. Фогель, А. Мотульські, 1990). Вивчення розповсюдження генів серед населення різних географічних зон (генеогеографія) дає можливість встановити центри походження різних етнічних груп і їх міграції, визначити ступінь ризику появи спадкових хвороб у окремих індивідумів.

Цитогенетичний метод заснований на мікроскопічному дослідженні каріотипу. Етапи методу:

- 1) культивування клітин людини (частіше лімфоцитів) на штучних

- поживних середовищах;
- 2) стимуляція мітозів фітогемагглютиніном (ФГА);
 - 3) додавання колхіцину (руйнує нитки веретена ділення) для зупинки мітоза на стадії метафази;
 - 4) обробка клітин гіпотонічним розчином, унаслідок чого хромосоми розсипаються і лежать вільно;
 - 5) фарбування хромосом;
 - 6) вивчення під мікроскопом і фотографування;
 - 7) вирізування окремих хромосом і побудова ідіограми.

У 70-ті роки були розроблені методи диференціального фарбування хромосом людини, які показали, що кожна пара хромосом має специфічний характер чергування нефарбованих, світло- і темно-забарвлених дисків (Паризька класифікація).

Метод дозволяє виявляти геномні (наприклад, хвороба Дауна) і хромосомні (наприклад, синдром котячого крику) мутації. Хромосомна аберація позначається номером хромосоми, короткого або довгого плеча і надлишком (+) або відсутністю (-) генетичного матеріалу. Наприклад, синдром котячого крику позначають: 5p-.

Біохімічні методи засновані на вивченні активності ферментних систем (або за активністю самого ферменту, або за кількістю кінцевих продуктів реакції, що каталізується даним ферментом). Вони дозволяють виявляти генні мутації – причини хвороб обміну речовин (наприклад, фенілкетонурія, серповидно-клітинна анемія).

За допомогою біохімічних тестів можна виявляти гетерозиготних носіїв патологічних генів, наприклад, фенілкетонурії. Досліджуваній людині вводять внутрішньовенно певну кількість амінокислоти фенілаланіна і через рівні проміжки часу визначають його концентрацію в крові. Якщо людина гомозиготна за домінантним геном (AA), то концентрація фенілаланіна в крові досить швидко досягає контрольного рівня (визначається до введення фенілаланіна), а якщо гетерозиготна (Aa), то зниження концентрації фенілаланіна йде удвічі повільніше.

Аналогічно проводяться тести, що виявляють схильність до цукрового діабету, гіпертонії тощо.

Методи рекомбінантної ДНК. Ці методи дозволяють аналізувати фрагменти ДНК, знаходити і ізолювати окремі гени і сегменти генів і встановлювати в них послідовність нуклеотидів.

Метод клонування ДНК дозволяє ізолювати окремі гени або їх частини, створювати їх копії і транслювати ізолювані гени. Це стало можливим завдяки відкриттю ферментів-рестриктаз. Ці ферменти впізнають специфічну олігонуклеотидну послідовність в ДНК і розрізають її в даному сайті (місці) (див. розділ 11). Різні рестриктази розпізнають різні послідовності нуклеотидів і розрізають ДНК в різних сайтах.

Гібридизація нуклеїнових кислот. При цьому методі лінійні відрізки дволанцюгової ДНК піддають тепловій обробці і одержують одноланцюгові фрагменти (денатурування). Денатуровану ДНК інкубують при температурі 37⁰,

коли відбувається гібридизація, тобто взаємне розпізнавання двох комплементарних ниток за допомогою спаровування азотистих основ. Часто для ідентифікації порядку нуклеотидів використовують як «зонд» одну радіоактивну нитку ДНК. Можна ідентифікувати як повністю, так і частково гомологічні послідовності. Специфічність гібридизації нуклеїнових кислот дозволяє виявити єдиний ген серед десятків тисяч. Різні модифікації цього методу дозволяють в клініці аналізувати дуже малі кількості ДНК хворого.

Для широкого застосування у практичній охороні здоров'я методів рекомбінантної ДНК необхідне створення бібліотек радіоактивних зондів всіх послідовностей ДНК геному людини, що тепер успішно виконують.

Методи генетики соматичних клітин дають можливість вивчати багато питань генетики людини в експерименті. Для культивування частіше використовують клітини сполучної тканини (фібробласти) і лімфоцити крові. На штучних поживних середовищах їх можна клонувати, тобто одержувати нащадків однієї клітини. Всі вони матимуть однаковий генотип і, отже, на клітинному рівні можна вивчати роль генотипу і середовища в прояві ознак.

Можна проводити селекцію клітини – відбір клітин з наперед заданими властивостями. Для цього використовують селективні поживні середовища.

Наприклад, якщо у поживне середовище додати не лактозу, а інші цукри, то з великого числа клітин знайдеться декілька, які зможуть існувати без лактози, і надалі можна одержати клон таких клітин.

Найбільший інтерес для генетики людини представляє метод **гібридизації** соматичних клітин. У 1960 р. французький учений Же. Панський, вирощуючи в культурі клітин дві лінії мишей, виявив, що деякі з них за своїми морфологічними і біохімічними властивостями виявилися проміжними між початковими батьківськими клітинами. Це були гібридні клітини.

Таке спонтанне злиття соматичних клітин в культурі тканини відбувається досить рідко. Надалі було встановлено, що при введенні в культуру клітин РНК-вмісного вірусу парагрипу Сендай, інактивованого при опромінюванні ультрафіолетом, частота гібридизації клітин значно підвищується, і в змішаній культурі різних типів клітин утворюються **гетерокаріони** – клітини, два ядра різних клітин, що містяться в одній цитоплазмі. Частина таких клітин здатна розмножуватися мітозом. Після мітозу з двоядерного гетерокаріона утворюються дві однадерні клітини, кожна з яких є **синкаріоном** – справжня гібридна клітина, що містить хромосоми обох початкових клітин.

Гібридизація можлива не тільки між клітинами організмів різних видів, але і типів: людина-миша, людина-комар тощо. Синкаріони звичайно вдається одержувати при гібридизації клітин різних видів, що відносяться до одного класу. У таких синкаріонах відбувається об'єднання геномів двох видів. Наприклад, гібридні клітини людини і миші мають 43 пари хромосом: 23 – від людини і 20 – від миші. Надалі відбувається поступове видалення хромосом того організму, клітини якого мають повільніший темп розмноження. У гібридних клітин людини-миша віддаляються хромосоми людини.

У гібридних клітинах функціонують хромосоми як людини, так і миші,

гени яких детермінують синтез відповідних білків. Морфологічно можна відрізнити кожну з хромосом (диференціальне фарбування).

Якщо в гібридній клітині відсутня яка-небудь хромосома і не відбувається синтез певних білків, то можна припустити, що гени, що детермінують синтез цих білків, локалізовані в даній хромосомі. Таким чином, метод дозволяє встановлювати групи зчеплення у людини і з'ясовувати послідовність розташування генів, тобто будувати генетичні карти хромосом людини.

14.2. Мутаційний процес у людини

Мутаційний процес у людини і його роль у спадковій патології характеризуються наступними показниками:

- 1). 10 % хвороб людини визначаються патологічними генами або генами, що обумовлюють схильність до спадкових хвороб.
- 2). Близько 1 % новонароджених захворюють внаслідок генних мутацій, частина із яких новоутворена.
- 3). Один із 150 новонароджених несе структурну або числову (поліплоїдія, анеуплоїдія) мутацію хромосом. Ці мутації в абсолютній більшості виникають у статевих клітинах батьків.
- 4). 50 % ранніх абортів обумовлено хромосомними мутаціями. Це пов'язано з тим, що одна із десяти гамет людини є носієм структурних мутацій. У соматичних клітинах людини частота хромосомних аберацій досягає 0,1 – 1 %.

На сьогодні мутаційний процес у людини протікає на фоні підвищеної концентрації мутагенних факторів, що створені виробничою діяльністю самої людини. Тому важливою задачею є виявлення мутагенних властивостей забруднювачів, особливо нових хімічних речовин (ліків, пестицидів, харчових добавок, різних видів горючого і т.д.) і розробка методів технології, яка б дозволила попередити виникнення небезпечних концентрацій цих агентів.

Мутаційний процес у людини веде до виникнення алелей, які негативно впливають на здоров'я. Абсолютна більшість хромосомних мутацій в кінці кінців призводить до тієї чи іншої форми патології. На сьогодні відкрито більше 2 тисяч спадкових хвороб людини, прояв яких підпорядковується загальним закономірностям реалізації дії гена. Тому зустрічаються патологічні гени, експресія яких практично не залежить від зовнішнього середовища (гени фенілкетонурії, гемофілії). Інша група спадкових хвороб обумовлена генами, реалізація дії яких в тій чи іншій мірі залежить від несприятливого впливу середовища, наприклад подагра. Негативним фактором середовища у цьому випадку є неправильне харчування. Крім того, багато хвороб мають мультифакторну природу. Це хвороби із спадковою схильністю (гіпертонічна хвороба, виразка шлунку і дванадцятипалої кишки, багато форм злоякісних пухлин).

Розглянемо приклади спадкових хвороб людини.

Галактоземія. Це захворювання пов'язане із недостатньою активністю галактозо-1-фосфатуридилтрансферази. Зазвичай галактоза у кишечнику перетворюється у глюкозу і у такому вигляді утилізується організмом. Якщо цей шлях метаболізму галактози, яка входить до складу материнського молока, порушується, то розвивається симптомокомплекс, що обумовлений отруєнням організму галактозою, внаслідок чого настає гіпоглікемія і порушується амінокислотний обмін. За цією причиною при вигодовуванні грудним молоком дитина захворює галактоземією. При цьому спостерігається жовтуха, диспептичні розлади, враження печінки і селезінки, катаракти, а головне – розумова відсталість. Частота захворювання складає 1:50 тис. новонароджених.

Цукровий діабет. Дана хвороба пов'язана із дефіцитом гормону інсуліну. Зазвичай спадкується рецесивно. Генотерапія цукрового діабету зводиться до щоденного введення у організм дефіцитного гормону. Для цього використовують гормональний препарат, який отримують із підшлункової залози великої рогатої худоби. Але при цьому приблизно у 5 % хворих виникають алергічні реакції, які обумовлені антигенною несумісністю гормона і клітин людини. Вирішення цієї проблеми було знайдене за допомогою методів генної інженерії. Інсуліновий ген людини був уведений у плазмід у певних умовах активно функціонував у клітинах кишкової палички. Він виробляв гормон з такими антигенними характеристиками, які повністю відповідали людському гормону.

Синдром Дауна. Синдром Дауна відноситься до хромосомних хвороб, в основі якої лежить трисомія значного відрізка (частіше всієї довжини) довгого плеча 21-ї хромосоми. Хворі діти з синдромом Дауна народжуються із доволі високою частотою – 1:750. При цьому велике значення має вік матері як сукупний фактор, що обумовлює підвищену частоту нерозходження хромосом у першому поділі мейозу. Головною морфологічною ознакою хвороби Дауна можна вважати монголоїдний тип обличчя, але більш важливо відмітити розумову відсталість, яка проявляється у широкому діапазоні від повної ідіотії до порівняно легких ступеней дебільності. При синдромі Дауна описані пороки серця і великих судин, органів кишково-шлункового тракту, зниження тривалості життя у 5 – 10 разів, висока частота злоякісних пухлин, імунодефіцитні стани, порушення репарації первинних молекулярних пошкоджень ДНК. Синдром Дауна найбільш яскраво характеризує хромосомні хвороби з їх багатогранною симптоматикою. Етіологія і патологія таких хвороб обумовлені дисбалансом продуктів структурних і регуляторних генів, який виникає при трисомії.

Запитання до розділу:

1. Що вивчає генетика людини?
2. Яка мета медичної генетики?
3. Які завдання має генетика людини?
4. З якими труднощами пов'язане вивчення генетики людини?
5. Назвіть методи дослідження генетики людини.
6. Що дозволяє встановити клініко-генеалогічний метод дослідження генетики людини?
7. Якими ознаками характеризується аутосомно-домінантний тип спадковості?
8. Охарактеризуйте аутосомно-рецесивний тип спадковості?
9. Які є типи спадковості у людини?
10. Що дозволяє визначити близнюковий метод вивчення генетики людини?
11. На якому законі ґрунтується популяційно-статистичний метод вивчення генетики людини?
12. Що лежить у основі цитогенетичного методу дослідження генетики людини?
13. Що дозволяють виявляти біохімічні методи вивчення генетики людини?
14. Охарактеризуйте методи вивчення генетики людини, що засновані на дослідіах з нуклеїновими кислотами?
15. Що дозволяють вивчати методи генетики соматичних клітин?
16. Якими показниками характеризується мутаційний процес у людини і яка його роль у спадковій патології?
17. Наведіть приклади спадкових хвороб людини.

ЛІТЕРАТУРА:

Основна:

1. Алиханян С.И., Акифьев А.П., Чернин Л.С. Общая генетика. – М.: Высшая школа, 1985. – 448 с.
2. Генетика і селекція в Україні на межі тисячоліть: У 4 т. – К.: Логос, 2001.
3. Гуттман Б., Гриффитс Э., Сузуки Д., Куллис Т. Генетика – М.: Фаир-Пресс, 2004. — 443с.
4. Дубинин Н.П. Общая генетика. – М.: Наука, 1986. – 559 с.
5. Жимулев И. Ф. Общая и молекулярная генетика. – Новосибирск: Сибирское университетское издательство, 2006. – 478с.
6. Инге-Вечтомов. Генетика с основами селекции. – М.: Высш.шк., 1989. – 447с.
7. Пехов А.П. Биология и общая генетика. – М.: Изд-во Рос. ун-та дружбы народов, 1994. – 439с.
8. Стрельчук С.І., Демідов С.В., Бердишев Г.Д., Голда Д.М. Генетика з основами селекції. – К. : Фітосоціоцентр, 2000. – 292с.
9. Ткачук З.Ю., Морозов М.М., Пилипчук О.Я. Основы загальної генетики. – К. : Вища шк., 1995. – 178с.
10. Тоцький В.М. Генетика: У 2 т. – Одеса: Астропринт, 1998.

Додаткова:

1. Браун В. Генетика бактерій. – М.: Наука, 1968. – 446 с.
2. Глазер В.М., Каменева С.В., Миронова Т.Н. Большой практикум по генетике микроорганизмов. – М.: Изд. Моск.ун-та, 1977. – 119с.
3. Губаревич А.И. Генетика. – Мінськ: Наука и техника, 1984. – 148 с.
4. Картель Николай Александрович, Макеева Елена Николаевна, Мезенко Анна Михайловна. Генетика: Энциклопедический словарь / Институт генетики и цитологии НАН Беларуси; Белорусский республиканский фонд фундаментальных исследований. — Минск : Тэхналогія, 1999. — 448с.
5. Кайданов Л.З. Генетика популяций. – М.: Высшая школа, 1996. – 320с.
6. Костишин С.С., Марченко М.М., Руденко С.С. Нуклеїнові кислоти: біохімія, генетика, екологія. – Чернівці: Рута, 1998. – 224с.
7. Методичні вказівки до виконання лабораторних робіт для студентів спеціальності 6.092900 “Промислова біотехнологія” та “Біотехнологія біологічно активних речовин” напряму 0929 “Біотехнологія” денної та заочної форм навчання / Уклад.: В.Д.Веренко, О.А. Ігнатова, О.П. Манджос. – К.: НУХТ, 2007. – 58 с.
8. Хедрик Ф. Генетика популяций. – М.: Техносфера, 2003. – 588с.
9. Сборник методик по генетике микроорганизмов. – М.: Медицина, 1970. – 247 с.
10. Стент Г., Кэлиндар Р. Молекулярная генетика. – М.: Мир, 1981. – 590с.

Навчальне видання

**О.А. ІГНАТОВА
О.І. СКРОЦЬКА**

**ГЕНЕТИКА
(ЧАСТИНА 1. ЗАГАЛЬНА ТА МОЛЕКУЛЯРНА ГЕНЕТИКА)**

КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЙ
до вивчення дисципліни
для студентів
напряму 6.051401 «Біотехнологія»
денної та заочної форм навчання

Видання подається в авторській редакції

Підп. до друку 12.10.09. Ум. друк. арк. 5,19. Наклад 100 пр.
Зам. № 094-09А

РВЦ НУХТ. 01033 Київ-33, вул. Володимирська, 68
www.book.nuht.edu.ua

Свідоцтво про реєстрацію серія ДК № 1786 від 18.05.04 р.