



Спадковість і мінливість

26

Основні поняття та методи генетики



Які способи розмноження існують у живих організмів? Чому діти схожі на своїх батьків? Чому в рідних братів і сестер різна зовнішність? Які організми називають гаплоїдними, а які — диплоїдними?

Що вивчає генетика?

Генетика — це наука, яка вивчає спадковість і мінливість живих організмів. Таку назву цієї науки запропонував англійський учений В. Бетсон (1906 р.).

Спадковість — це здатність організмів у процесі онтогенезу формувати ознаки (характерні риси тощо), що властиві батьківським організмам та більш віддаленим предкам. Прикладами спадкових ознак є рудий колір волосся, який діти отримують від батьків, однакова кількість крил і особливості їхньої будови у різних поколінь мухи дрозофіли, однакові форма й забарвлення плодів фруктів певного сорту (мал. 26.1).



Мал. 26.1. За спадковими ознаками (формою й забарвленням плодів) розпізнають сорти яблук

Мінливість — це властивість організму формувати у процесі онтогенезу унікальний фенотип (сукупність характеристик, властивих індивіду на певній стадії розвитку). Прикладами мінливості є поява листків конюшини з чотирма лопатями, народження білої ворони у сірих батьків, несхожість рідних братів в одній родині.

Основні поняття генетики

До переліку основних понять у генетиці можна віднести *ген, геном, генотип, фенотип, домінантний і рецесивний алелі*.

Ген — це окрема ділянка ДНК, яка відповідає за утворення однієї або кількох ознак організму. Сукупність генетичної інформації соматичної клітини організму називають **генотипом**. Генотип включає як ядерні, так і позаядерні гени, які входять до складу мітохондрій, пластид або плазмід (наприклад, у дріжджів). Часто генотипом називають сукупність алелей тільки тих генів, які розглядаються у певному дослідженні або в певній задачі.

Схожим до генотипу здається поняття геном. Але, насправді, це різні поняття. За визначенням геном — це сукупність усієї спадкової інформації організму, що включає як гени, так і некодуючі ділянки ДНК. Власне **геном** — це перелік усіх генів і некодуючих ділянок ДНК ядерного гаплоїдного набору хромосом та ДНК позахромосомних елементів (в еукаріотів) та усієї ДНК, що міститься в клітині (у прокаріотичних організмів).

Сукупність властивостей та ознак організму, що сформувалися в результаті взаємодії генотипу із зовнішнім середовищем, називають **фенотипом**. Фенотип ніколи не відображає генотип повністю. Він виявляє лише ту його частину, яка реалізується в певних умовах існування.

Дуже важливим для розуміння основ генетики є поняття алеля. **Алель** є одним із можливих станів (варіантів) гена. Таких варіантів у різних генів може бути кілька. Існують гени, які представлені лише одним варіантом (алелем). Є й гени з двома, трьома або багатьма алелями. Різні алелі одного гена завжди розташовані на одній і тій самій ділянці хромосоми. Місце розташування гена на хромосомі називають *локусом*.

Як ви знаєте, у диплоїдних організмів хромосоми є гомологічними (кожна хромосома представлена двома копіями). Для таких організмів застосовують поняття *гомозигота, гетерозигота та гемізигота*.

Якщо алелі одного гена, що розташовані в різних гомологічних хромосомах, є однаковими, організм називають **гомозиготою** (за

певним геном). Якщо алелі в гомологічних хромосомах різні — це **гетерозигота**. Якщо в парі хромосом присутній тільки один алель гена (зазвичай це буває у статевих хромосомах) — це **гемізигота**.

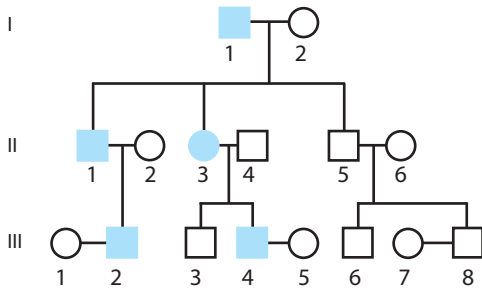
До основних понять генетики належать також поняття **домінантності** і **рецесивності**, які визначають форму взаємовідносин між різними алелями одного гена. За таких взаємовідносин один з алелів (домінантний) маскує у гетерозиготі прояв іншого алеля (рецесивного).

Методи генетичних досліджень

Генетика використовує велику кількість методів для проведення досліджень, основними з яких вважають гібридологічний, генеалогічний, популяційно-статистичний, цитогенетичний, біохімічний і близнюковий. Ці методи є традиційними і застосовуються вже багато років.

Класичні методи генетичних досліджень

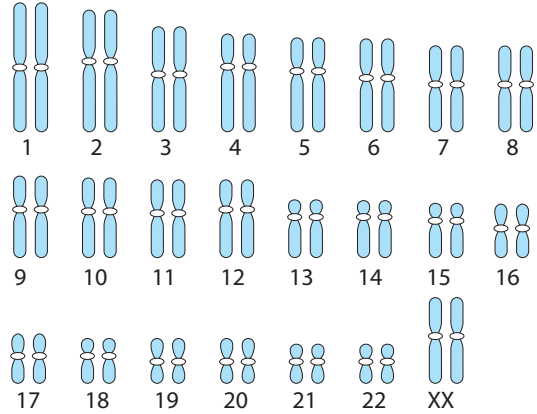
Назва	Суть методу
Генеалогічний	Вивчення родоводів організмів (мал. 26.2). Це дає змогу простежити характер успадкування різних станів певних ознак у ряді поколінь
Популяційно-статистичний	Встановлення частоти зустрічальності алелей у популяціях організмів та генетичної структури популяцій
Гібридологічний	Схрещування (гібридизація) організмів, які відрізняються за певними станами однієї чи кількох спадкових ознак. Нащадків, одержаних від такого схрещування, називають гібридами
Цитогенетичний	Вивчення хромосомного набору (каріотипу) організмів (мал. 26.3)
Біохімічний	Вивчення особливостей біохімічних процесів у організмів з різними генотипами
Близнюковий	Вивчення монозиготних близнят (організмів, які походять з однієї зиготи) та порівняння їх з дизиготними близнятами (які утворюються з різних зигот). Досліджуючи такі організми, можна з'ясувати роль чинників довкілля у формуванні фенотипу особин: різний характер їхнього впливу зумовлює розбіжності у прояві тих чи інших станів певних ознак. Цей метод дає змогу визначити роль спадковості й середовища у розвитку різних ознак та захворювань



I, II, III — номери поколінь
 1, 2, 3 — номери індивідумів у поколінні

○ — жінки □ — чоловіки
 ■ — носії ознаки

Мал. 26.2. Приклад родоводу



Мал. 26.3. Хромосомний набір людини

В останні роки найбільш поширеними стали відносно нові методи молекулярної біології: секвенування генів, полімеразна ланцюгова реакція, застосування генетичних маркерів. Вони засновані на новітніх технологіях і дозволяють суттєво збільшити ефективність генетичних досліджень. Адже вони працюють напряму з ДНК, в якій зберігається спадкова інформація.



Монозиготні близнята завжди однієї статі. У них однакова група крові, вони дуже схожі один на одного, і вони складають приблизно 1/3 частину від усіх близнят, що народжуються. Дизиготні близнята у генетичному сенсі схожі як рідні брати й сестри і можуть бути як одностатевими, так і різностатевими.

27

Закономірності спадковості. Гібридологічний аналіз



Хто сформулював закони спадковості? Які позначення використовуються у складанні схеми схрещувань? Які алелі генів називають домінантними, а які — рецесивними?

Закономірності спадковості

Основні закономірності спадковості були сформульовані Грегором Менделем у середині XIX століття. Він представив їх у вигляді кількох законів. Крім того, він створив наукову основу сучасного гібридологічного аналізу.

Гібридологічний аналіз та основні типи схрещувань

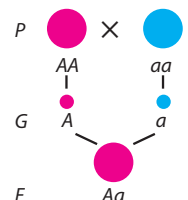
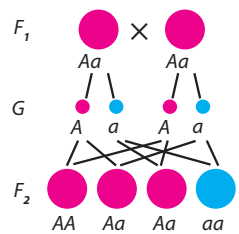
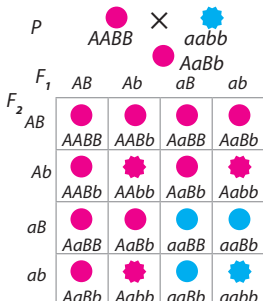
Гібридологічний аналіз — це дослідження характеру успадкування ознак за допомогою системи схрещувань. Його основою є гібридизація, яка полягає в схрещуванні організмів, які різняться між собою за однією чи кількома спадковими ознаками, наприклад за забарвленням насінин, формою крил, довжиною ніг тощо. Нащадків, одержаних від такого схрещування, називають **гібридами**.

Для здійснення дослідів із генетики й селекції вчені схрещують організми й досліджують батьківські організми та організми першого, другого й наступних поколінь. Залежно від кількості генів, які аналізуються, розрізняють *моногібридне* (один ген), *дигібридне* (два гени) і *полігібридне* (багато генів) схрещування.

Аналізуюче схрещування

У ході досліджень генетики часто здійснюють так звані аналізуючі схрещування. **Аналізуюче схрещування** — це схрещування особини з невідомим генотипом з особою, гомозиготною за рецесивними алелями всіх досліджуваних генів (див. с. 113). Розглянемо його на конкретному прикладі. Таке схрещування дозволяє виявити гетерозиготних особин, тому що у разі схрещування з ними гомозиготної рецесивної форми, і серед нащадків першого покоління буде спостерігатися розщеплення у співвідношенні 1 : 1. А якщо досліджувана особина була домінантною гомозиготою, то розщеплення спостерігатися не буде (згідно з правилом одноманітності гібридів першого покоління).

Закони Г. Менделя (основні закономірності спадковості)

Назва закону	Формулювання закону	Приклад
Закон одностигності гібридів першого покоління	Під час схрещування гомозиготних особин, що різняться за однією парою альтернативних ознак, у першому поколінні всі нащадки будуть однаковими за фенотипом (досліджуваною ознакою) і генотипом	 <p>Diagram illustrating a monohybrid cross. P generation: AA (red) × aa (blue). G generation: A and a. F₁ generation: Aa (red).</p>
Закон розщеплення спадкових ознак у нащадків гібрида	Під час схрещування гомозиготних особин, що різняться за однією парою альтернативних ознак, у другому поколінні нащадків спостерігається розщеплення за фенотипом у співвідношенні 3 : 1 і за генотипом у співвідношенні 1 : 2 : 1	 <p>Diagram illustrating a dihybrid cross. P generation: AA (red) × aa (blue). G generation: A and a. F₁ generation: Aa (red). F₂ generation: AA (red), Aa (red), Aa (red), aa (blue).</p>
Закон незалежного комбінування спадкових ознак	Під час схрещування гомозиготних організмів за двома й більше парами альтернативних ознак у другому поколінні нащадків спостерігається незалежне успадкування й комбінування ознак, якщо гени, які кодують ці ознаки, розташовані у різних парах гомологічних хромосом	 <p>Diagram illustrating a trihybrid cross. P generation: AABB (red) × aabb (blue). F₁ generation: AB, Ab, aB, ab. F₂ generation: AABB (red), AABb (red), AaBB (red), AaBb (red), AAbb (red), Aabb (red), aaBB (blue), aaBb (blue), aabb (blue).</p>

Схеми схрещування

Основні позначення

Батьківський організм	P
Гібриди першого покоління	F_1
Гібриди другого покоління	F_2
Гамети	G
Знак схрещування	\times
Материнська особина	♀
Батьківська особина	♂
Алель певного гена — латинські букви	A, B, a, b
Алелі одного гена — однакові букви	Aa, AA, Bb
Домінантні алелі — великі букви	A, B, R
Рецесивні алелі — маленькі букви	a, b, r
Генотипова формула особини	$Ab, aa, AaBb, AArr$
Будь-який алель (домінантний чи рецесивний, якщо це не має значення) у генотиповій формулі	– (наприклад, $A-B-$)

Якщо генів кілька, то вони в запису розташовуються в алфавітному порядку. Домінантний алель завжди пишуть перед рецесивним алелем того ж гена.

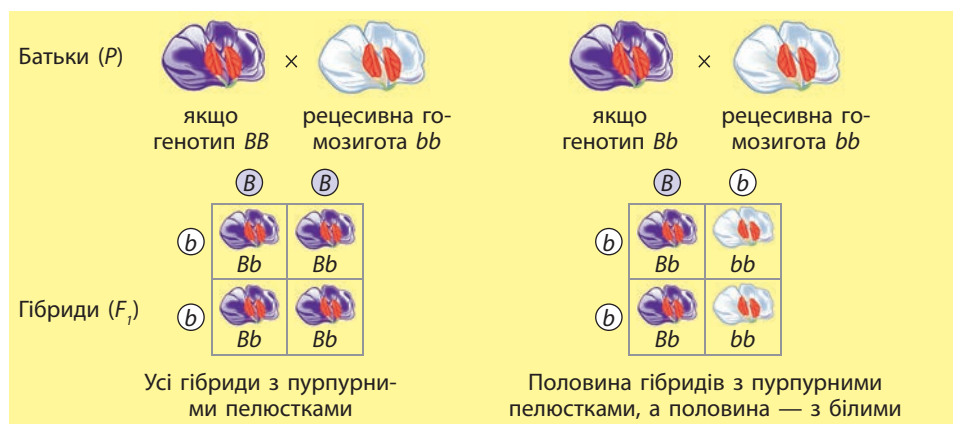
Приклад запису схеми схрещування

Батьки (P)	$AAbb \times aaBB$	— формули генотипів батьків
Гамети (G)	$Ab \quad aB$	— типи їхніх гамет
Гібриди (F_1)	$AaBb$	— генотипи першого покоління

Приклад аналізуючого схрещування

Якщо рослина, яку ми досліджуємо, має пурпурні пелюстки, то в неї може бути два різні генотипи, які забезпечують такий фенотип: PP і Pp .

Для того щоб визначити, який саме генотип вона має, необхідно схрестити її з рослиною, що має білі пелюстки, тобто генотип pp . Якщо в результаті такого схрещування отримають нащадків тільки з пурпурними пелюстками, то це означає, що рослина, яку досліджували, мала генотип PP , а якщо половина з них буде з білими пелюстками (генотип pp), а половина — з пурпурними, то досліджувана рослина мала генотип Pp .



Символи, що використовують для складання родоводів

Чоловіки	□	Монозиготні близнята	
Жінки	○	Дизиготні близнята	
Мають досліджувану ознаку	■ ●	Особисто обстежені	□! ○!
Пробанд	□п○	Померлі	⊕ ⊕
Шлюб	□—○	Гетерозиготні носії рецесивної ознаки	■◐ ◐● ◼◐ ◐◉
Брати й сестри			

28 Сучасні молекулярно-генетичні методи досліджень спадковості людини



Які методи молекулярної біології вам відомі? Які нуклеотиди входять до складу ДНК? Як відбувається процес реплікації, та який фермент його здійснює?

Сучасні молекулярно-генетичні методи досліджень

Молекулярно-генетичні методи досліджень спадковості людини працюють переважно з молекулами ДНК і білків. Вони використовують біохімічні властивості цих молекул, у першу чергу те, що ДНК і білки є біополімерами. Їх широко використовують у різноманітних наукових дослідженнях та в медицині.

Сучасні молекулярно-генетичні методи можна умовно поділити на кілька груп:

- виокремлення й очищення потрібних молекул,
- ампліфікація (копіювання) ДНК,
- гібридизація,
- обробка даних і моделювання.

Зазвичай усі ці методи використовують у комплексі. До найбільш поширених технологій зараз належать секвенування ДНК, полімеразна ланцюгова реакція, генетичні маркери та ДНК-мікрочіп.

Секвенування ДНК

Метод **секвенування ДНК** полягає у визначенні послідовності нуклеотидних основ (аденіну, тиміну, гуаніну й цитозину) на певній ділянці ДНК для подальшої ідентифікації такої ділянки і з'ясування складу РНК та білків, які можуть бути на ній закодовані. Кількість нуклеотидних основ у ДНК еукаріотів дуже велика, тому її визначають за допомогою спеціальних приладів — **секвенаторів** (мал. 28.1), які здій-



Мал. 28.1. Секвенатор — прилад для здійснення секвенування ДНК

снюють цей процес автоматично. Це дозволило в процесі реалізації проекту «Геном людини» здійснити секвенування ДНК всіх хромосом людини, хоча загальний розмір її геному становить 3,2 мільярди пар нуклеотидів.

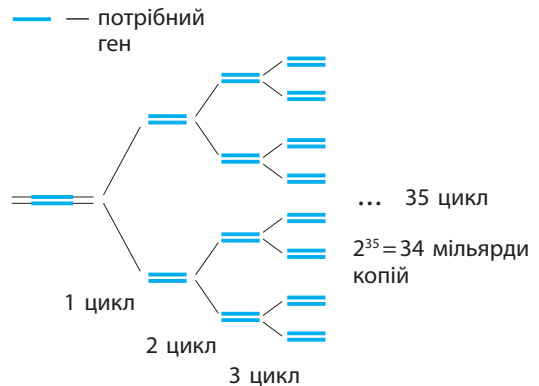
Секвенування ДНК широко використовують для діагностики спадкових захворювань і в судовій медицині для встановлення осіб або ідентифікації біологічного матеріалу.

Полімеразна ланцюгова реакція

Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) є методом, завдяки якому можуть більш ефективно працювати всі інші технології роботи з ДНК. Її головне завдання — збільшити кількість молекул ДНК, необхідних для їх аналізу. Якщо молекул досліджуваної ДНК для аналізу замало, то з допомогою ПЛР їхню кількість можна збільшувати в мільйони разів. І вже після цього можна аналізувати цю ДНК за допомогою будь-якого методу.

ПЛР використовує принцип комплементарності ДНК. Цю реакцію здійснює фермент полімераза, який у клітині виконує процес реплікації. Він прикріплюється до позначеного місця на нитці ДНК і синтезує копію однієї з її ділянок. Для позначення місця, де полімераза починає синтез, використовують спеціальні коротенькі ланцюжки ДНК — *праймери*, які визначає дослідник.

Після синтезу спочатку підвищують температуру розчину. Висока температура руйнує водневі зв'язки, завдяки чому старий і новий ланцюги ДНК розходяться. Полімераза в цей час не працює. Потім температуру знижують, і полімераза знову може працювати. Після цього починається новий цикл синтезу, але тепер уже на двох ланцюгах ДНК (мал. 28.2). Після повторення цього циклу 30–40 разів кількість ДНК стає достатньою для аналізу, навіть якщо спочатку зразок містив лише одну молекулу ДНК. Цю технологію широко використовують у діагностиці різних захворювань і в судовій медицині. Крім того, за допомогою ПЛР вдається вилучати ДНК з кісток уже вимерлих організмів, що дає змогу читати і їхні геноми. Саме так було прочитано геном неандертальця.



Мал. 28.2. Схема полімеразної ланцюгової реакції

Застосування генетичних маркерів

Метод **генетичних маркерів** полягає в ідентифікації певних генів, ділянок ДНК, хромосом або окремих особин виду за допомогою притаманних лише їм сполучень нуклеотидів. **Генетичні маркери** (або *ДНК-маркери*) — це поліморфні (ті, які мають кілька варіантів) ознаки, які виявляють на рівні нуклеотидної послідовності ДНК під час здійснення досліджень. Таким чином визначають, які з варіантів маркерів є у певних особин популяції, і завдяки цьому можна з'ясувати структуру й історію цієї популяції та порівняти її з іншими популяціями.

Найчастіше для виявлення генетичних маркерів застосовують секвенування ДНК і полімеразну ланцюгову реакцію.

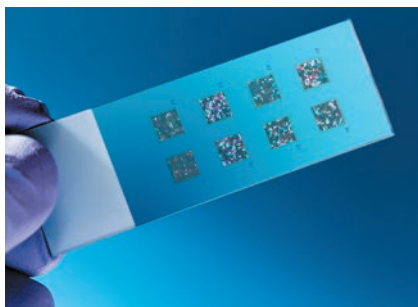
Генетичні маркери можуть розташовуватися в екзонах або інтронах структурних чи регуляторних генів. Вони можуть траплятися і в некодуючих ділянках геному людини, якими є інвертовані повтори, мікросателітні локуси тощо.

Ці маркери широко використовують у популяційних дослідженнях. Їх вивчення дозволяє встановити родинні зв'язки різних популяцій людей та їхню історію розвитку (включаючи міграції та схрещування з іншими групами).

ДНК-мікрочіп

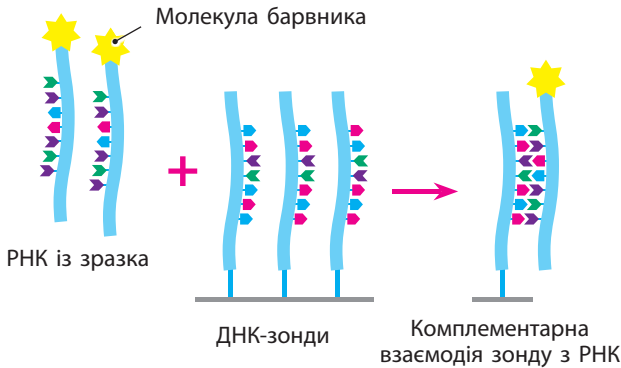
Метод ДНК-мікрочіп визначає, які саме з генів у клітині працюють. Крім того, він дозволяє оцінити й рівень активності генів (який із них працює більш, а який менш інтенсивно).

Суть методу **ДНК-мікрочіп** полягає в тому, що на спеціальній платі розташовується (за допомогою складного роботизованого механізму) велика кількість *зондів* — невеликих молекул ДНК, з якими взаємодіють молекули РНК, що наявні у досліджуваних клітинах (мал. 28.3). Зондами можуть бути гени як усього геному (на одній скляній платі їх можна розмістити до 40 тисяч), так і певної його частини, яка задіяна у дослідженні. Місце кожного із зондів на платі чітко визначено, що є дуже важливим для здійснення аналізу взаємодії молекул РНК із зондами, бо такий аналіз здійснюється автоматично за допомогою спеціального пристрою.

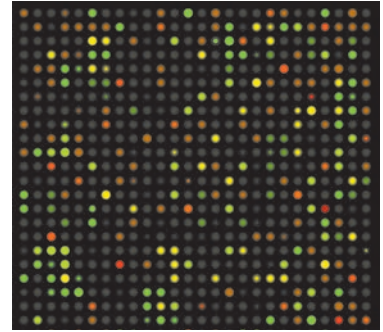


Мал. 28.3. Розміщення ДНК-зондів на скельці

Усі РНК досліджуваних клітин мітять спеціальними сигнальними молекулами,



Мал. 28.4. Взаємодія зонду і молекули РНК на мікрочіпі



Мал. 28.5. Результат методу ДНК-мікрочіпу — виявлено комплекси РНК і ДНК-зондів

які забезпечують їхнє забарвлення. Якщо досліджувані клітини зруйнувати і вилити отриманий розчин на поверхню плати, то всі РНК будуть взаємодіяти із зондами, що їм відповідають (мал. 28.4). Після промивки плати, коли всі зайві молекули будуть видалені, лазерний детектор легко знайде сигнальні молекули, що прикріплені до молекул РНК, які зчепилися із зондами відповідних генів, і можна буде визначити, які гени в клітинах працювали (мал. 28.5).

Така технологія дозволяє, наприклад, з'ясувати, які гени в раковій клітині працюють, а які ні, порівняно зі здоровою, або які саме гени «вимикаються» (перестають працювати) або змінюють свою активність у разі певного спадкового захворювання.

29 Організація спадкового матеріалу еукаріотичної клітини

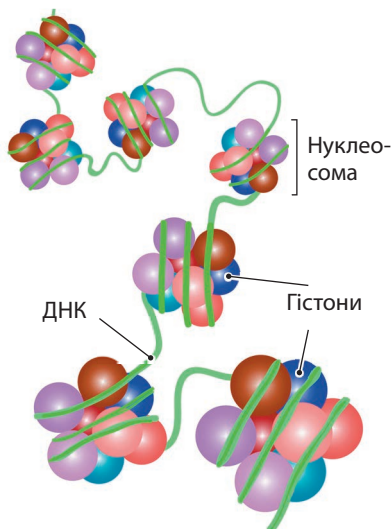


Що таке ген? Що таке геном? Які організми відносять до прокаріотичних, а які — до еукаріотичних? У яких структурах клітин розташований спадковий матеріал в еукаріотів? Яку будову має ген? Які функції виконують структури гена — промотор і термінатор?

Особливості геномів еукаріотів. Ядерний геном

Геноми еукаріотів поділяються на дві великі частини — **ядерну** і **позаядерну**. Основна частина генів еукаріотів зосереджена у ядерній частині геному. **Ядерна частина** — це гени, що розташовані в хромосомах ядра клітини.

Хромосоми є складними комплексами, що складаються з лінійної молекули ДНК і великої кількості спеціальних білків *гістонів*. Ці білки дозволяють дуже компактно розміщувати молекулу ДНК. Вони утворюють нуклеосоми — круглі структури, навколо яких обертається нитка ДНК (мал. 29.1). Крім того, вони відіграють важливу роль у регуляції роботи генів.



Характерною рисою еукаріотів є те, що більша частина ДНК в їхніх геномах є некодуючими ділянками, тобто ділянками, які не містять працюючих генів. Спочатку таку ДНК називали сміттевою, бо думали, що вона не потрібна організму. Але потім виявилось, що вона може відігравати важливу роль у регуляції роботи геному й еволюційних процесах. Проте, остаточно роль цих ділянок ДНК ще не з'ясовано.

Ще однією характерною рисою геномів еукаріотичних організмів є наявність довгих ділянок повторюваних нуклеотидних послідовностей різної довжини. Їхні функції ще недостатньо вивчені.

Мал. 29.1. Взаємодія ДНК з нуклеосомами

Позаядерний геном еукаріотів

Позаядерна частина геному — це гени, що розташовані в пластидах і мітохондріях (мал. 29.2). Молекула ДНК цих органел має форму кільця, вона не пов'язана з білками (не містить гістонів) і за своєю будовою дуже схожа на бактеріальну хромосому. Одна мітохондрія або пластида може містити по кілька копій цієї молекули ДНК. Деякі еукаріоти (наприклад, дріжджі) також можуть мати у своїх клітинах плазмиди (маленькі кільцеві молекули ДНК).

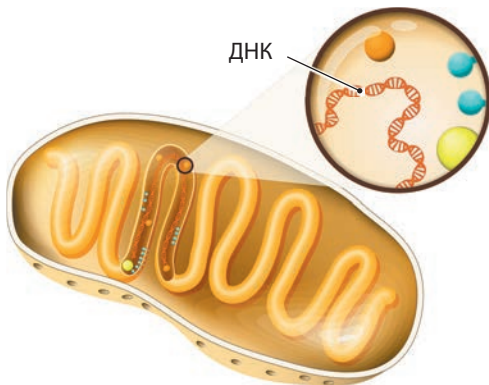
Молекули ДНК пластид і мітохондрій майже не містять некодуючих ділянок. У них зосереджені гени, які продукують речовини, що необхідні для функціонування цих органел (мал. 29.3).

Але не всі гени, продукти яких беруть участь у роботі мітохондрій і пластид, розміщені у позаядерному геномі. Так, мітохондрії людини містять усього 37 генів, але більша частина генів, необхідних для роботи мітохондрій, міститься у ядерній частині геному.

У геномах еукаріотів трапляються мобільні генетичні елементи (мобільні гени), які здатні переміщатися всередині геному. Ці гени не є структурними або регуляторними і їх часто розглядають як внутрішньогеномних паразитів.

Розмір геному еукаріотів

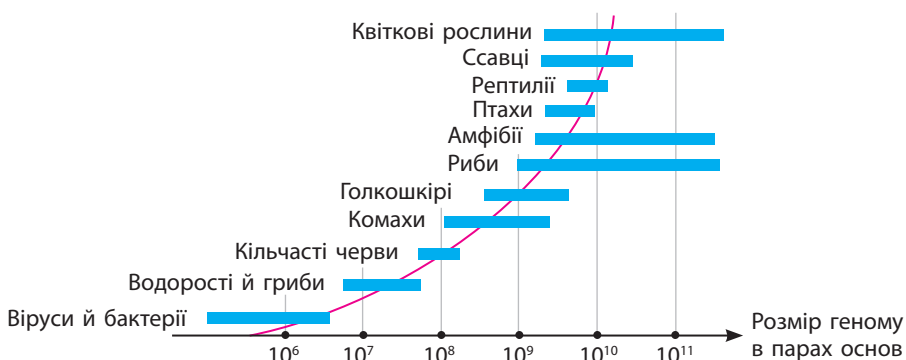
Розмір геному організму визначається загальною кількістю пар нуклеотидів ДНК, які входять до його складу. Найменший розмір геному у вірусів. Він може бути меншим, ніж 2 тисячі пар нуклеотидів. У більш складних організмів і геном більший. Наприклад, у бактерії кишкової палички нуклеотидних пар — 4,6 млн.



Мал. 29.2. Місце розташування мітохондріального геному в мітохондрії



Мал. 29.3. Розташування генів і некодуючих ділянок у геномі мітохондрії



Мал. 29.4. Розмір геномів різних груп організмів

Але найбільшими є геноми еукаріотів (мал. 29.4). Так, розмір геному у дріжджів — 12,1 млн, у мухи дрозофіли — 175 млн, а у людини — 3,2 млрд пар нуклеотидів. На збільшення їхнього розміру впливає також наявність великої кількості некодуючих ділянок.

Число генів у геномах різних організмів теж є різною:

- у найпростіших вірусів — 2–3,
- у бактерій — кілька тисяч.

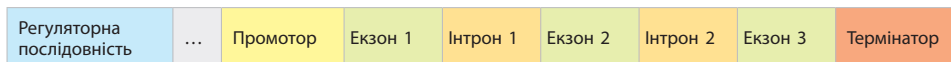
Еукаріоти мають найбільшу кількість генів:

- у тополі — 73 тисячі,
- у шовкопряда — 14 тисяч,
- у людини — понад 20 тисяч.

Число генів у геномах багатьох еукаріотів могло збільшуватися за рахунок поліплоїдизації, за якої число хромосом збільшується у кратну кількість разів за рахунок їх подвоєння.

Гени еукаріотів

Гени еукаріотів мають складну будову. Найкраще цю будову описує екзонно-інтронна модель (мал. 29.5). Гени еукаріотів поділені на певні ділянки, серед яких є промотор і термінатор та зазвичай — кілька екзонів та інтронів.



Мал. 29.5. Будова еукаріотичного гена

Інтрони — це послідовності нуклеотидів, які не містять інформації, необхідної для синтезу продукту гена (тобто молекули білка або РНК), а **екзони** — ділянки ДНК, що містять таку інформацію.

В еукаріотів під час реалізації спадкової інформації першою синтезується молекула РНК, яка містить копії всіх ділянок — і екзонів, і інтронів. А після цього відбувається процес її дозрівання, у ході якого інтронні ділянки видаляються з РНК.

Важливою частиною еукаріотичних генів є **регуляторні ділянки**, за допомогою яких клітина може прискорювати або уповільнювати синтез гена. Така будова дозволяє еукаріотичним організмам здійснювати дуже тонку регуляцію роботи своїх генів. Ділянки, що прискорюють роботу гена, називають **енхансерами**, а уповільнюють або припиняють — **сайленсерами**.



Кількість інтронів в одному гені може коливатися від нуля до кількох десятків. А довжина окремих інтронів — від кількох пар до декількох тисяч пар нуклеотидів.

У інфузорії *Oxytricha trifallax* число хромосом становить приблизно 16 000. Але розмір цих хромосом дуже маленький. У великому ядрі її клітини (макронуклеусі) розміщено приблизно 2000 копій геному. Таким чином, загальна кількість хромосом у макронуклеусі становить кілька мільйонів. Загальна кількість генів у геномі цього виду становить приблизно 18 000. Тому більшість хромосом містять тільки один ген, а найбільша кількість генів в одній хромосомі — 8. У звичайної інфузорії-туфельки (*Paramecium*) в ядрі міститься приблизно 200 хромосом.

30 Гени структурні та регуляторні. Регуляція активності генів



Як відбувається реалізація спадкової інформації в еукаріотів? Що таке транскрипція і трансляція? Як відбувається дозрівання РНК? Що таке сплайсинг і де він відбувається? Які білки є складними?

Структурні й регуляторні гени

За функціями гени живих організмів можна поділити на дві великі групи: структурні й регуляторні. **Структурні гени** містять інформацію про будову молекул білків та РНК, які входять до складу органел або цитоплазми клітин. Багато які із цих білків і РНК беруть участь в утворенні структур клітини, що й дало назву цьому типу генів. До цієї групи входять також гени ферментів та речовин, які клітина виділяє у навколишнє середовище (наприклад, слиз або речовини нектару).

Регуляторні гени теж містять інформацію про структуру молекул білків або РНК. Але їхнє завдання — регулювати роботу структурних генів. Вони можуть її прискорити чи вповільнити. Або й зовсім припинити синтез продукту гена, який клітині на певний час не потрібен. Ці гени можуть діяти на різних етапах синтезу продуктів генів. Вони здатні впливати як на синтез або дозрівання РНК, так і на синтез білка.

Навіщо потрібна регуляція роботи генів?

У геномі еукаріотів міститься кілька тисяч генів, але для життєдіяльності й виконання своїх функцій кожній окремій клітині потрібно набагато менше генів. Так, у ссавців нервовій клітині зорового нерва не треба виробляти ферменти слини або статеві гормони, а клітині м'язів не потрібний синтез гемоглобіну. Тому більша частина генів у клітинах є неактивною, «вимкненою».

Але й ті гени, які працюють не завжди, повинні працювати однаково інтенсивно. Якщо є потреба у виробленні травних ферментів, то гени, які їх виробляють, працюють активно. А коли потреба минає, інтенсивність їхньої роботи слід зменшувати. Таким чином клітини економлять ресурси організму.

Характерною особливістю еукаріотів є те, що кількість генів у них менша (часто набагато менша), ніж кількість білків, які синтезуються в їхніх клітинах. Це стало можливим завдяки тому, що з одного гена організм може отримувати кілька функціональних продуктів (молекул білків).

Саме для вирішення перелічених проблем і потрібні механізми регуляції реалізації спадкової інформації. Еукаріоти здійснюють таку регуляцію надзвичайно ефективно.

Експресія генів

Унаслідок дії регуляторних механізмів змінюється експресія генів. **Експресія генів** — це процес, під час якого спадкова інформація певного гена використовується для синтезу його продукту (молекули білка або РНК) (мал. 30.1). Якщо експресія збільшується — продукту синтезується більше, а якщо зменшується — продукту синтезується менше.

Експресія може змінюватися як напряму (шляхом дії регуляторних генів), так і опосередковано (як побічний ефект дії іншого гена, наприклад, за умови недостатнього синтезу речовини, яка є субстратом для роботи ферменту).

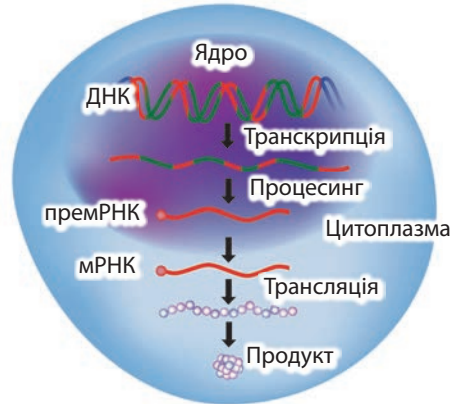
Регуляція активності генів

У клітинах регуляція реалізації генетичної інформації може відбуватися за допомогою кількох механізмів. Вони діють на різних рівнях реалізації спадкової інформації:

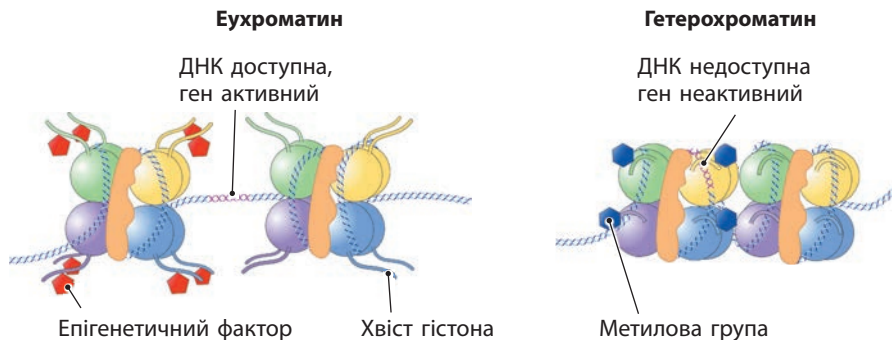
- на рівні хроматину,
- під час транскрипції,
- під час дозрівання та транспорту РНК,
- під час трансляції,
- після завершення трансляції (пост-трансляційна модифікація).

Регуляція на рівні хроматину

Цей тип регуляції може здійснюватися двома способами — структурним і хімічним (мал. 30.2). **Структурна регуляція** здійснюється за рахунок пакування певних ділянок ДНК за допомогою білків таким чином, щоб із них не можна було зчитати спадкову



Мал. 30.1. Експресія генів у еукаріотів



Мал. 30.2. Регуляція роботи генів на рівні хроматину

інформацію. Так, на хромосомах розрізняють *гетерохроматинові* (щільно упаковані) та *еухроматинові* (не щільно упаковані) ділянки. На еухроматинових ділянках транскрипція можлива, а на гетерохроматинових — ні.

Хімічна регуляція відбувається за рахунок *модифікації* деяких нуклеотидів у ланцюжках ДНК. Якщо до них приєднується метильний радикал (CH_3), то зчитування інформації з такої ділянки ДНК стає неможливим.

Ще одним способом хімічної регуляції є *ацетилювання* білків-гістонів, навколо яких намотуються нитки ДНК в хромосомах. Наявність у них додаткової ацетильної групи також робить неможливим зчитування інформації з ділянки.

Регуляція на рівні транскрипції

Під час транскрипції регуляція роботи гена відбувається внаслідок взаємодії продуктів регуляторних генів (зазвичай білків) з певними структурами генів: промотором або регуляторними ділянками. Це дозволяє змінювати швидкість роботи генів або «вмикати» чи «вимикати» їх.

Регуляція під час дозрівання РНК та трансляції

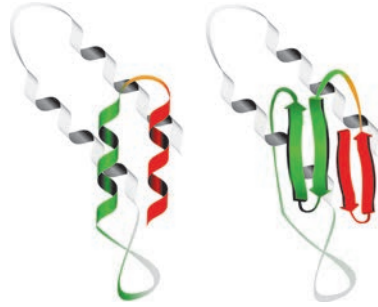
Як ви знаєте, в еукаріотів після транскрипції відбувається *процесинг* (дозрівання РНК). Він відбувається в ядрі клітини, коли видаляються інтрони, а екзони комбінуються і з'єднуються один з одним. Під час процесингу відбуваються процеси вирізання інтронів, «зшивання» екзонів (сплайсинг) та додавання певних структур до початку і кінця молекули РНК.

Для більшості генів є можливим *альтернативний сплайсинг* — отримання кількох можливих варіантів РНК із синтезованої в ході транскрипції молекули.

Регуляція під час трансляції відбувається переважно на етапі ініціації. В цей момент різні фактори можуть приєднуватися до мРНК і блокувати синтез білкової молекули або, навпаки, розпочинати його.

Пост-трансляційна регуляція

Зазвичай цей процес відбувається у вигляді пост-трансляційної модифікації. *Пост-трансляційна модифікація* — це зміна білкової молекули після її утворення в процесі трансляції. Її здійснюють спеціальні білки. Наприклад, *білки-шаперони* формують просторову будову білка, модифікуючи його вторинну й третинну структури (мал. 30.3). Інші білки можуть додавати до молекули складних білків небілкову частину (наприклад, гем у молекулі гемоглобіну).



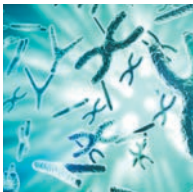
Мал. 30.3. Варіанти утворення різних білків з однієї молекули внаслідок роботи білка-шаперона



Гени еукаріотів, які необхідні для підтримання основних життєвих функцій і які активно працюють практично в усіх клітинах організму, отримали спеціальну назву — «гени домашнього господарства». Це гени, які синтезують продукти, потрібні для відтворення та реалізації спадкової інформації, здійснення основних метаболічних процесів та життєвого циклу клітини.



31 Поняття про каріотип. Хромосоми. Хромосомний аналіз



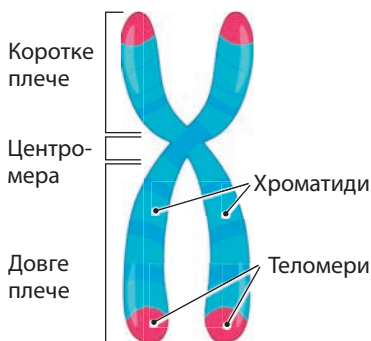
Де розташовані хромосоми? Які клітини називають статевими, а які — соматичними? Чи різниться кількість хромосом у статевих і соматичних клітинах?

Хромосомна теорія спадковості

Хромосомна теорія спадковості була запропонована майже відразу після перевідкриття законів Г. Менделя. Її запропонували Т. Бовері та В. Саттон (1902–1903 р.). Але свій сучасний вигляд вона отримала дещо пізніше завдяки роботам Т. Х. Моргана та його колег. Ця теорія дозволила зосередити увагу вчених на ядрі клітини як місці зберігання спадкової інформації і на хромосомах як на носіях цієї інформації.

Основні положення хромосомної теорії спадковості:

- Гени містяться в хромосомах. Кожна пара хромосом є групою зчеплення генів. Кількість груп зчеплення дорівнює гаплоїдному числу хромосом.
- Гени розташовані в хромосомі лінійно.
- Між гомологічними хромосомами можуть відбуватися кросинговери (обмін ділянками між несестринськими хроматидами гомологічних хромосом).
- Частота кросинговеру прямо пропорційна відстані між генами.



Мал. 31.1. Будова хромосоми

Хромосоми

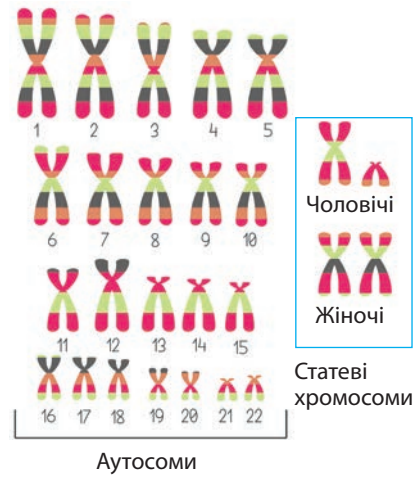
Кожна з хромосом є довгою молекулою ДНК, яка утворює складний комплекс із білками *гістонами*. Більшу частину свого існування хромосоми перебувають у неконденсованому стані й мають вигляд тонких ниток. Лише під час клітинного поділу вони конденсуються й утворюють чітко окреслені **хромосоми**.

Під час поділу клітини майже всі хромосоми мають X-подібну форму (мал. 31.1). Така

форма зумовлена тим, що в цей момент кожна з хромосом складається з двох однакових ниток (*хроматид*), які з'єднані між собою в одній ділянці, що називається *центромерою*, а частини хроматид від цієї ділянки до їхніх кінців — *плечами*. Кінцеві ділянки плечей хромосом називають *теломерами*.

За довжиною плечі можуть бути приблизно однаковими або різними. У такому випадку розрізняють довге й коротке плече хромосоми.

У більшості еукаріотів кожна з хромосом має парну їй *гомологічну* хромосому. Гомологічні хромосоми дублюють одна одну. У кожній із хромосом такої пари однакові ділянки є алельними генами.



Мал. 31.2. Ідіограма каріотипу людини (аутосоми представлені однією хромосомою з кожної пари)

Каріотип

Сукупність усіх хромосом клітини утворює її хромосомний набір. Сукупність ознак цього набору (кількість і форма хромосом, розташування центромер тощо), яка дозволяє його ідентифікувати, називають **каріотипом**. Каріотип можна зобразити у вигляді схеми — ідіограми (каріограми), на якій хромосоми розташовані за порядком зменшення довжини. Каріотип є одним із критеріїв виду, який дозволяє визначити належність до нього особин. Каріотип людини містить 22 пари аутосом (мал. 31.2) і дві статеві хромосоми (XX у жінок і XY у чоловіків).

Статеві та нестатеві хромосоми

Статеві хромосоми можуть бути одного або двох типів. Якщо у певного виду статеві хромосоми одного типу, то стать особини визначається тим, скільки статевих хромосом міститься в її хромосомному наборі — одна чи дві. Якщо статеві хромосоми двох типів, то одна стать має дві однакові статеві хромосоми (*гомогаметна стать*), а друга — дві різні (*гетерогаметна стать*).

Наприклад, у людини і двокрилих комах гомогаметною є жіноча стать (її представники мають по дві X-хромосоми, генотип — XX), а гетерогаметною — чоловіча (її представники мають одну X- і одну

Y-хромосоми, генотип — XY). У більшості птахів і метеликів, на-
впаки, гомогаметною статтю є чоловіча (її представники мають по
дві однакові хромосоми, але позначаються вони вже іншою латин-
ською літерою — Z, генотип — ZZ), а гетерогаметною — жіноча
(генотип — ZW).

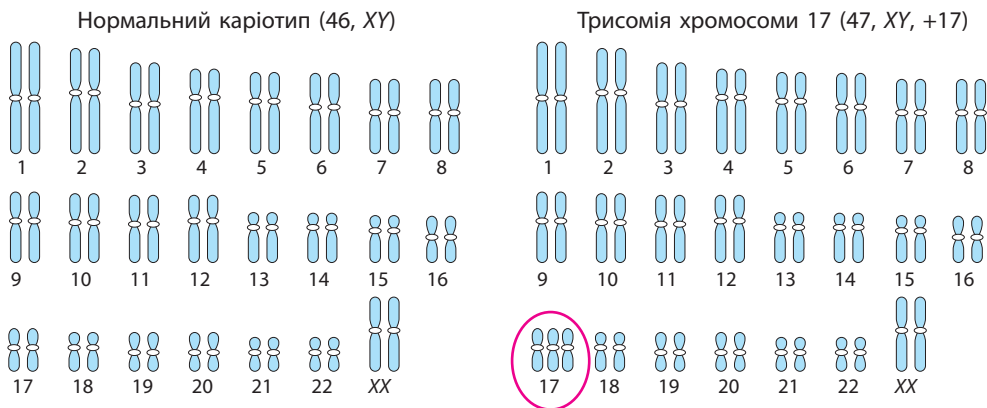
Плоїдність наборів хромосом

У більшості клітин еукаріотичних організмів усі хромосоми на-
явні у вигляді гомологічних пар. А от у статевих клітинах, які ці
організми утворюють, хромосоми представлені лише в одному екземп-
лярі, без своєї гомологічної пари. Такий набір хромосом називаєть-
ся **гаплоїдним**. Хромосомний набір соматичних клітин називається
диплоїдним. Це пов'язано з особливостями статевого розмноження.
У ході цього процесу новий організм утворюється в результаті злиття
двох статевих клітин своїх батьків. Якби в статевих клітинах не від-
бувалося зменшення числа хромосом, то кожне наступне покоління
мало б удвічі більше хромосом, ніж їхні батьки.

У природі трапляються випадки, коли кількість хромосом у де-
яких окремих клітин або цілих організмів змінюється у кратну кіль-
кість разів. Це явище називається **поліплоїдією**.

Учені досить часто виявляють триплоїдні (з трьома наборами
хромосом), тетраплоїдні (з чотирма наборами), гексаплоїдні (із шість-
ма наборами) організми. Трапляються й організми з іще більшою
плоїдністю.

Іноколи зміна плоїдності стосується не всіх хромосом, а лише
окремих пар. Наприклад, додається або зникає лише одна хромо-
сома. Це явище називається **анеуплоїдією** (мал. 31.3). Відсутність



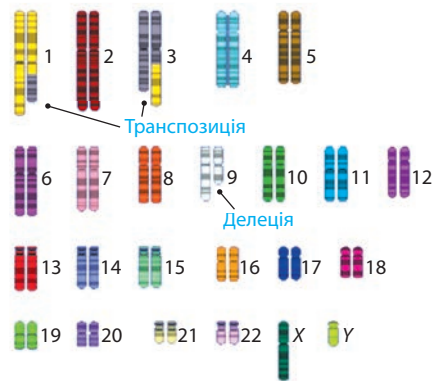
Мал. 31.3. Приклад анеуплоїдії у людини

у каріотипі однієї з гомологічних хромосом називають **моносомією**, а двох — **нулісомією**. Наявність зайвої хромосоми дістала назву **трисомії**.

Хромосомний аналіз

У наукових дослідженнях, селекції й медицині (в останній — для діагностики спадкових захворювань) широко використовують хромосомний аналіз. **Хромосомний аналіз** — це процес дослідження й аналізу числа й особливостей будови хромосом певного каріотипу. Під час здійснення такого аналізу конкретний каріотип порівнюють з нормальним каріотипом певного виду. З'ясовують, чи не змінена плоїдність набору. Виявляють відсутність певних хромосом або, навпаки, наявність зайвих.

Важливу інформацію для хромосомного аналізу надає технологія диференційного забарвлення хромосом (мал. 31.4). Завдяки неоднорідності пакування ДНК в її різних ділянках обробка хромосом спеціальними барвниками забарвлює ці ділянки по-різному. І розташування зон різного забарвлення на хромосомах є унікальним для кожного виду організмів. Аналіз забарвлених хромосом дозволяє досить легко встановити втрату чи подвоєння ділянок хромосоми або їхній поворот на 180°.



Мал. 31.4. Каріотип людини із забарвленими хромосомами, деякі з яких мають пошкодження



32 Мутації та їхні властивості



Яка речовина зберігає спадкову інформацію організмів? Які особливості будови притаманні цій речовині? Які нуклеотиди є у складі живих організмів? Чим різняться між собою чоловічі та жіночі гамети?

Мутації та їхні властивості

Мутацією (від латин. *mutatio* — зміна) називають зміну ознаки, яка зумовлена порушеннями спадкових структур, перебудовою генетичного апарату. Мутації змінюють генотип особини. Вони виникають раптово й спричиняють появу в організмі ознак, відмінних від вихідної форми.

Вченим такі зміни були відомі давно. Гуґо де Фріз (мал. 32.1) запропонував термін «мутація». Крім того, він сформулював основні положення теорії мутацій (1901–1903), указавши їхні основні властивості:

- мутації виникають раптово, як дискретні зміни ознак;
- нові форми є стійкими;
 - на відміну від неспадкової мінливості мутації не утворюють неперервних рядів і не зосереджуються навколо якогось середнього типу; вони є якісними змінами;
 - мутації проявляються по-різному; вони можуть бути і шкідливими, і корисними;
 - ймовірність виявлення мутацій залежить від числа досліджених особин;
 - одні й ті самі мутації можуть виникати повторно.



Мал. 32.1. Гуґо де Фріз (1848–1935), голландський ботанік, генетик

Класифікації мутацій

Існує кілька варіантів класифікації мутацій:

- за **типом прояву ознаки** в гетерозиготі: домінантні (спричиняють появу домінантної ознаки) й рецесивні (спричиняють появу рецесивної ознаки);

- за **локалізацією в клітині**: ядерні (змінюють гени, розташовані в ядрі клітини) й цитоплазматичні (змінюють гени, розташовані в цитоплазмі клітини);

- залежно від **причини виникнення**: спонтанні (причини їх виникнення досі не встановлено) та індуковані (виникають унаслідок дії на генетичний матеріал зовнішніх факторів);

- за **видом клітин**, у яких вони виникають: соматичні (у соматичних) та генеративні (у гаметах); соматичні можуть передаватися нащадкам лише за умови вегетативного розмноження, генеративні — за умови звичайного статевого розмноження.

Точкові, хромосомні та геномні мутації

Однією з найбільш поширених класифікацій мутацій є їх розподіл за рівнем організації спадкового матеріалу, на якому відбувається мутація. За цієї класифікації мутації поділяють на точкові (генні), хромосомні та геномні.

Класифікація мутацій за рівнем організації спадкового матеріалу

Тип мутацій	Які зміни спричиняють	Які бувають	Приклади мутацій
Точкові (генні)	Заміна, втрата чи додавання пари нуклеотидів. Змінюють тільки один ген	<i>Нонсенс-мутації</i> — викликають появу стоп-кодону всередині мРНК, яка кодує молекулу білка. <i>Місценс-мутації</i> — змінюють одну амінокислоту в молекулі білка на іншу. <i>Сайлент-мутації</i> — не спричиняють заміну амінокислоти в молекулі	Міодистрофія Дюшена — нонсенс-мутація, яка блокує синтез білка у м'язах і викликає їхню деградацію. Серповидноклітинна анемія — місценс-мутація, за якої в молекулі гемоглобіну одна з молекул глутаміну замінюється на валін
Хромосомні	Заміна, втрата, додавання чи зміна місця розміщення ділянки хромосоми. Можуть змінювати чи порушувати роботу кількох генів	<i>Делеція</i> — втрата ділянки хромосоми. <i>Дуплікація</i> — подвоєння ділянки хромосоми. <i>Інверсія</i> — перевертання ділянки хромосоми на 180°. <i>Транслокація</i> — перенесення ділянки на іншу (негомологічну до неї) хромосому	Синдром котячого крику — спадкове захворювання людини внаслідок втрати ділянки п'ятої хромосоми

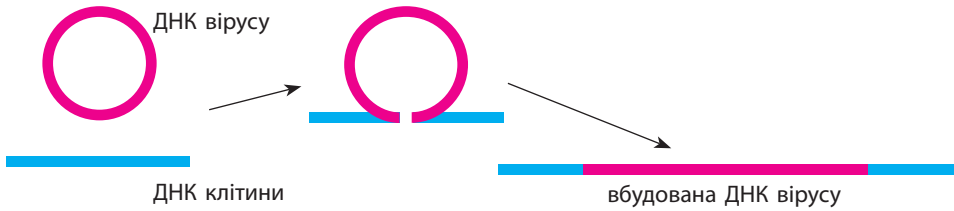
Тип мутацій	Які зміни спричиняють	Які бувають	Приклади мутацій
Геномні	Зміна кількості окремих хромосом чи всього хромосомного набору. Можуть порушувати роботу сотень і тисяч генів	Поліплоїдія, гетероплоїдія, моносомія. <i>Робертсонівська транслокація</i> — об'єднання двох хромосом в одну	Синдром Дауна — спадкове захворювання людини внаслідок трисомії у 21-й парі хромосом

Мутагенні фактори

Фактори, які здатні індукувати мутаційний ефект, називають **мутагенними**. Встановлено, що будь-які фактори зовнішнього і внутрішнього середовища, які можуть порушувати гомеостаз, здатні викликати мутації. Традиційно їх поділяють на три великі групи: фізичні, хімічні та біологічні.

Групи мутагенних факторів

Група мутагенних факторів	Найбільш поширені фактори групи	Механізм дії
Фізичні	Рентгенівське та ультрафіолетове випромінювання, висока температура, ультразвук	Відбуваються розриви ниток ДНК, порушується її структура; в клітині утворюються вільні радикали (молекули або атоми, які мають один чи два неспарені електрони) які взаємодіють з нуклеотидами і білками хромосом
Хімічні	Формальдегід, колхіцин, хлороформ, діоксин, сполуки Плюмбуму, Меркурію, алкоголь, наркотичні речовини	Відбуваються розриви ниток ДНК, порушується її структура; окремі нуклеотиди вступають у реакції з різноманітними речовинами
Біологічні	Віруси кору, грипу та інші; токсини, які виробляють живі організми, мобільні генетичні елементи	Токсини діють за тим самим механізмом, що й хімічні мутагени. Віруси можуть убудовуватися в ДНК клітини після свого проникнення в неї (мал. 32.2). Якщо вони вбудовуються на ділянці працюючого гена, то порушують його роботу. Мобільні генетичні елементи є ділянками ДНК, які здатні самостійно переміщуватися всередині хромосоми або між різними хромосомами. Якщо вони потрапляють на ділянку працюючого гена, то порушують його роботу



Мал. 32.2. Вбудовування вірусу в ДНК клітини



Мал. 32.3. Породи домашніх тварин, що були отримані за участі мутантних особин

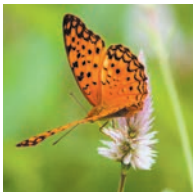


Головоногий молюск наутилус має очі достатньо складної будови, дуже схожі за будовою на очі його родичів — восьминогів і кальмарів. Але є суттєва різниця в їхній будові. В очах наутилуса відсутній кришталік, що робить його зір суттєво гіршим. Така особливість виникла через мутацію одного з тих регуляторних генів, які відповідають за розвиток ока. За оцінками вчених, ця мутація мала місце більш, ніж 400 млн років тому.

Мутагенні фактори широко застосовують у селекційній практиці з метою отримання нових сортів рослин і порід тварин (мал. 32.3). Так, на рослини діють критичними температурами, іонізуючим випромінюванням, хімічними речовинами (найбільш поширений — алкалоїд колхіцин).



33 Біологічні антимутаційні механізми



Яка речовина в клітині є носієм спадкової інформації? У якому вигляді зберігається спадкова інформація? Що таке реплікація?

Причини й можливі наслідки пошкодження ДНК

Молекула ДНК, як і будь-яка інша молекула, може зазнати пошкодження. Ці пошкодження можуть бути різними. Може бути пошкоджено один нуклеотид або відразу пару нуклеотидів. Може статися розрив одного з ланцюгів ДНК або навіть обох ланцюгів одночасно.

Причин для таких пошкоджень може бути досить багато. Часто молекули ДНК пошкоджує ультрафіолетове й радіоактивне випромінювання. Суттєвою небезпекою є деякі хімічні сполуки. Крім того, причиною пошкодження може бути помилка під час реплікації. Наприклад, замість одного нуклеотиду в ланцюг випадково може потрапити інший. Хоча таке трапляється дуже рідко.

Наслідки таких пошкоджень для клітин можуть бути негативними. Гени, структура яких порушується, можуть перестати виробляти свої продукти — РНК або білки. Наприклад, у результаті пошкодження один із кодонів усередині молекули РНК буде кодувати не амінокислоту, а стоп-кодон. Тоді синтезується тільки частина молекули білка. Зрозуміло, що така молекула не зможе працювати й виконувати свої функції.

Процеси репарації ДНК

Для того щоб виправляти такі помилки, в клітинах існує спеціальний механізм. Його називають репарацією ДНК.

Репарація ДНК — це ціла низка процесів, за допомогою яких клітина знаходить і виправляє пошкодження у своїй ДНК. Здійснюють ці процеси складні комплекси ферментів, до складу яких входить відразу кілька білків.

Одні з цих білків знаходять місце пошкодження, інші — розплітають цю ділянку ДНК і видаляють помилковий нуклеотид. А потім на це місце поміщається правильний нуклеотид. Репараційна система

вважає правильним той нуклеотид, який розташований у старому ланцюзі ДНК. Цей ланцюг ферменти можуть упізнати за «мітками» на нуклеотидах (до деяких із них приєднуються метильні групи $-CH_3$).

Для інших типів пошкоджень ДНК теж існують групи ферментів, які знаходять їх та виправляють.

Захист геному людини від шкідливих мутагенних впливів

Для захисту геному людини від впливу мутагенів існує кілька механізмів. Жоден із них не дає повної гарантії від пошкоджень, але разом вони суттєво знижують ризик ураження геному мутагенами.

Основні механізми захисту геному людини від дії мутагенів

Механізм захисту	Опис дії механізму
Адекватна поведінка	Завдяки своїй розумовій діяльності людина може визначати ситуації, коли вона може зіткнутися з дією мутагену, й уникати їх. Наприклад, не відвідувати місця з підвищеним радіаційним фоном та не споживати речовини, які містять хімічні мутагени (алкогольні напої, тютюн, наркотики)
Покриви тіла	Шкіра є достатньо надійним засобом захисту, який перешкоджає потраплянню в організм багатьох видів мутагенів (у першу чергу хімічних і біологічних)
Захисні речовини	У клітинах наявна велика кількість речовин, які можуть зв'язувати молекули хімічних мутагенів (наприклад, аскорбінова кислота здатна зв'язувати вільні радикали). У такий спосіб захисні речовини запобігають контакту мутагенів із ДНК клітин
Структура геному	Більшість ділянок ДНК у геномі людини, як і в усіх еукаріотів, є некодуючою. Тому їх пошкодження мутагенами не має критичних наслідків
Репараційні системи	Система репарації ДНК в клітинах, яка описана вище, відновлює пошкоджені мутагенами ділянки



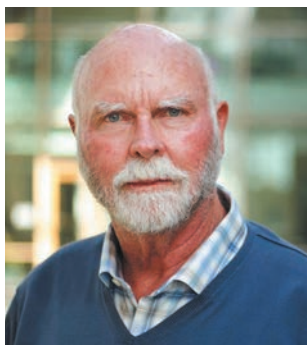
34 Геном людини



Що таке ген? Що таке геном? Які особливості мають геноми еукаріотичних організмів? Як регулюється робота генів у клітинах еукаріотів?



Мал. 34.1. Джеймс Уотсон (нар. 1928 р.), американський біолог, лауреат Нобелівської премії (1962 р.)



Мал. 34.2. Крейг Вентер (нар. 1946 р.), американський біолог, генетик і підприємець

Міжнародний проект «Геном людини»

Розвиток молекулярно-генетичних технологій у другій половині XX століття дав змогу докладно вивчити людський геном. Для здійснення цього дослідження 1990 року було створено міжнародний проект «Геном людини».

Проект здійснювався під керівництвом Джеймса Уотсона (мал. 34.1). Паралельно аналогічний проект виконувався приватною компанією «Селера Джіномікс» під керівництвом Крейга Вентера (мал. 34.2).

Головним завданням проекту було визначення послідовності ДНК хромосом людини та локалізація (визначення місця розташування) всіх її генів. Основним методом, що використовувався у цих дослідженнях, було секвенування молекул ДНК.

Перший неповний варіант розшифрування геному було представлено 2000 року. Повна версія — 2003 року. Але деякі ділянки ДНК (центромери і теломери хромосом та деякі специфічні ділянки) ще потребують додаткових досліджень і не можуть вважатися повністю розшифрованими. Найбільший об'єм секвенування ДНК в межах проекту було виконано в університетах США, Канади й Великої Британії.

Особливості геному людини

Дослідження геному людини дозволило з'ясувати, що 22 аутосоми, статеві хромосоми X та Y

і мітохондріальна ДНК разом містять приблизно 3,234 мільярда пар нуклеотидів. До складу геному входять гени (частина з них кодує білки, а частина — РНК), регуляторні послідовності (вони регулюють роботу генів), повтори (послідовності ДНК, які повторюються кілька разів поспіль), транспозони (мобільні генетичні елементи), псевдогени та вірусна ДНК.

Кількість генів у геномі людини виявилася меншою, ніж очікували. Якщо білків у організмі людини знайшли понад 100 тисяч, то генів, які синтезують білки, виявилось трохи більше, ніж 20 тисяч. Це стало можливим завдяки тому, що під час дозрівання мРНК з однієї її молекули клітина може утворити кілька варіантів для синтезу різних білків. У середньому з кожної молекули мРНК організм людини синтезує 6 різних білків.

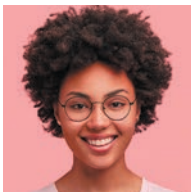
Транспозони є ділянками ДНК, які здатні до самостійного пересування (транспозиції) та розмноження в межах геному. Їх можна розглядати як внутрішньогеномних паразитів, бо корисних продуктів вони не синтезують, а ресурси клітини для власного відтворення використовують.

Псевдогени є непрацюючими аналогами структурних генів, які втратили можливість реалізовувати свою генетичну інформацію. Частіше за все вони виникають шляхом зворотної транскрипції молекул РНК. Псевдоген містить усю потрібну інформацію для синтезу відповідного білка або РНК, але не містить регуляторних послідовностей. Тому він не може відтворити цю інформацію.



Найбільша кількість генів (2058), які кодують білки, у людини розташована на хромосомі 1, а найменша (13) — у мітохондріальній ДНК. Серед хромосом найменша кількість таких генів (71) розташована на Y-хромосомі.

35 Закономірності спадкової і неспадкової мінливості людини



Що таке спадковість і мінливість? Де зберігається спадкова інформація в організмі людини? Скільки пар хромосом містять клітини людини? Що таке кросинг-овер? У яких випадках клітини діляться шляхом мейозу?

Різноманіття форм мінливості

Ви вже знаєте, що **мінливість** є властивістю живих організмів змінюватися. Ці зміни можуть відбуватися як із самим організмом протягом його існування, так і зі зміною поколінь у кожного з видів живих організмів. Учені виділяють дві основні форми мінливості — спадкову (генотипову) і неспадкову (модифікаційну, або фенотипову). Зміни, які виникають у випадку **спадкової** мінливості, передаються нащадкам. А зміни, які виникають у випадку **неспадкової** мінливості, нащадкам не передаються.

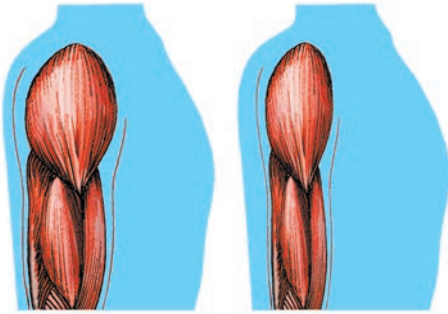
Спадкова мінливість, у свою чергу, поділяється на комбінативну і мутаційну. За **комбінативної** мінливості не змінюється структура ДНК. Відбувається лише перекомбінування алелів різних генів. За **мутаційної** мінливості структура ДНК змінюється.

Часто вчені виділяють як окремий вид мінливості **онтогенетичну** мінливість. Вона відбувається протягом життя особи під контролем генів. Саме ця мінливість відповідає за те, що одна і та сама людина у віці одного, шести, двадцяти і сімдесяти років виглядає зовсім по-різному.

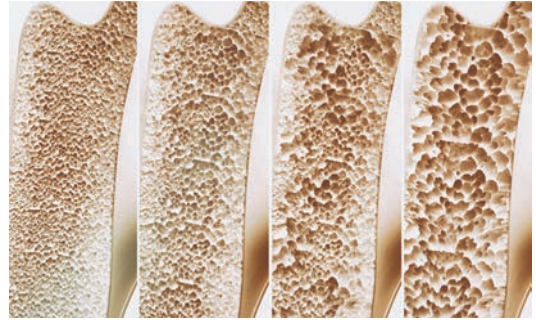
Онтогенетична мінливість виникає в клітинах організму завдяки регуляції роботи генів. «Вмикання» і «вимикання» генів у ході онтогенезу людини відбувається з урахуванням конкретних умов існування. Тому навіть у монозиготних близнят набори активних і неактивних генів, що утворюються протягом життя, суттєво різняться між собою, хоча їхні генотипи в момент розходження бластомерів і утворення двох зародків є ідентичними.

Модифікаційна (фенотипова) мінливість

Неспадкову мінливість ще називають *фенотиповою*, або *модифікаційною*. **Модифікації** — це фенотипові зміни, які виникають під впливом умов середовища. Модифікаційні зміни ознаки не успадковуються,



Мал. 35.1. Розмір м'язів руки в умовах різних фізичних навантажень



Мал. 35.2. Зміна структури кістки в результаті порушення обміну речовин

але її діапазон (*норма реакції*) генетично зумовлений і успадковується. Модифікаційні зміни не викликають змін генотипу. Модифікаційна мінливість відповідає умовам існування, є пристосувальною.

Внаслідок цієї мінливості в організмі змінюється інтенсивність ферментативних реакцій, що зумовлюється зміною інтенсивності їх біосинтезу.

Характерною рисою модифікаційної мінливості є **оборотність** — зникнення змін в організмі у разі зникнення специфічних умов середовища, що призвели до появи модифікації.

Прикладами модифікаційної мінливості є:

- зміна маси тіла людини за умови зміни кількості їжі;
- зміна забарвлення шкіри у людини під дією сонячних променів;
- відмінності розміру м'язів в умовах різних фізичних навантажень (мал. 35.1);
- перебудова структури кісток людини під впливом частих навантажень або внаслідок порушення обміну речовин (мал. 35.2).

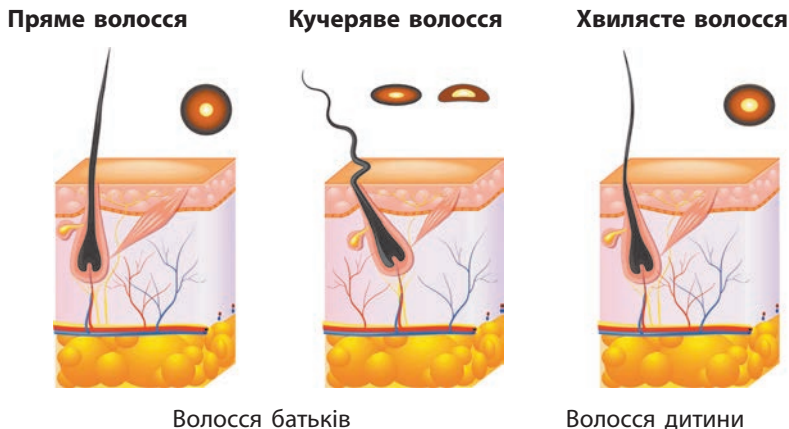
Комбінативна мінливість

Комбінативна мінливість пов'язана з отриманням нових поєднань генів у генотипі. Ви вже добре знайомі з цим типом мінливості на прикладі законів Г. Менделя і взаємодії генів.

У людини комбінативна мінливість відбувається під час процесів:

- незалежного розходження хромосом під час мейозу;
- випадкового поєднання під час запліднення;
- рекомбінації генів завдяки кросинговеру.

Самі гени при цьому не змінюються, але виникають нові їх поєднання, що спричинює появу організмів з іншими генотипом і фенотипом.



Мал. 35.3. Поява нової форми волосся в дитини у порівнянні з батьками

Прикладами комбінативної мінливості є:

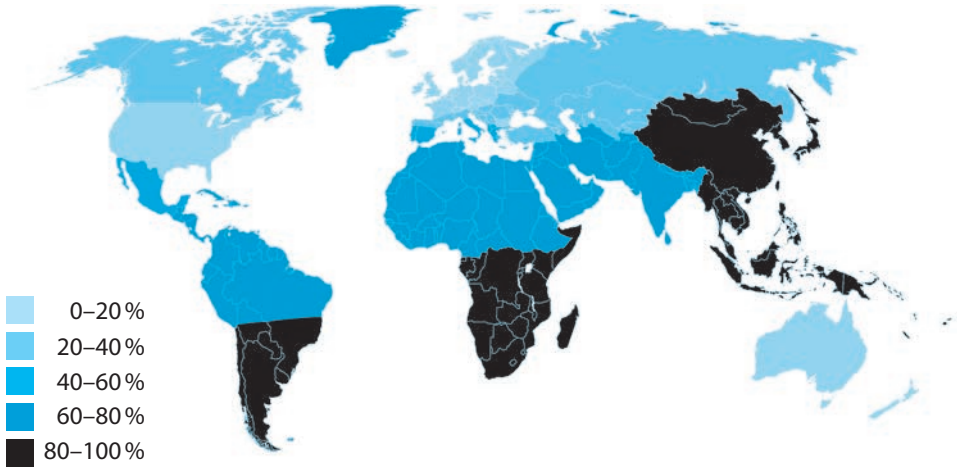
- народження дитини з II(A) групою крові у батьків із групами крові I(0) і IV(AB);
- народження дітей із хвилястим волоссям у батьків, волосся одного з яких пряме, а іншого — кучеряве (мал. 35.3).

Мутаційна мінливість

Мутаційна мінливість виникає внаслідок порушення структури ДНК або спадкових структур клітини (наприклад, зміна числа хромосом у результаті геномних мутацій). Ви вже знайомі з причинами цих порушень і механізмами репарації ДНК, які дозволяють ліквідувати такі порушення. Але якщо механізми репарації не впораються із завданням, то виникає зміна ДНК, яка буде передаватися нащадкам. Виникне мутація. Слід відзначити, що в людини нащадкам буде передано лише ті мутації, які виникли у статевих клітинах.

Мутаційна мінливість відбувається у людини постійно. Часто вона має важливі наслідки. Наприклад, поява білявого волосся в європейців була зумовлена мутацією, яка виникла кілька тисяч років тому на території скандинавського півострова. Наслідком мутації була й поява здатності споживати свіже молоко в дорослому віці. У цьому випадку ген, який повинен був відключати синтез ферменту лактази, перестав працювати. Ця мутація виявилася корисною і поширилася (мал. 35.4).

Різні мутації в геномі людини інколи можуть мати однакові наслідки. Так, приблизно 8 % населення Соломонових островів, розта-



Мал. 35.4. Кількість населення, не здатного споживати свіже молоко в дорослому віці

шованих у Тихому океані, мають біляве волосся (мал. 35.5). А носіями цього алеля є 26 % населення. Та цей алель не є алелем гена, який відповідає за біляве волосся у європейців. Хоча ця мутація також припиняє синтез меланіну у волоссі, але виникла вона в іншому гені.



Мал. 35.5. Мешканець Соломонових островів з білявим волоссям

36 Типи успадкування ознак у людини



Де в клітинах організму людини розміщена ДНК? Як можуть взаємодіяти між собою різні гени? Які закони сформулював Г. Мендель? Які алелі називають домінуючими, а які — рецесивними?

Механізми успадкування ознак у людини

Успадкування різних ознак у людини може забезпечуватися різними механізмами. Частина ознак є **моногенними** (тобто визначається дією одного гена). Їх успадкування відбувається згідно із законами Г. Менделя та хромосомною теорією спадковості.

Інші ознаки можуть утворюватися як результат взаємодії двох або кількох генів. Вони називаються **полігенними**, або **мультигенними**. Значна частина з них є результатом взаємодії великої кількості генів.

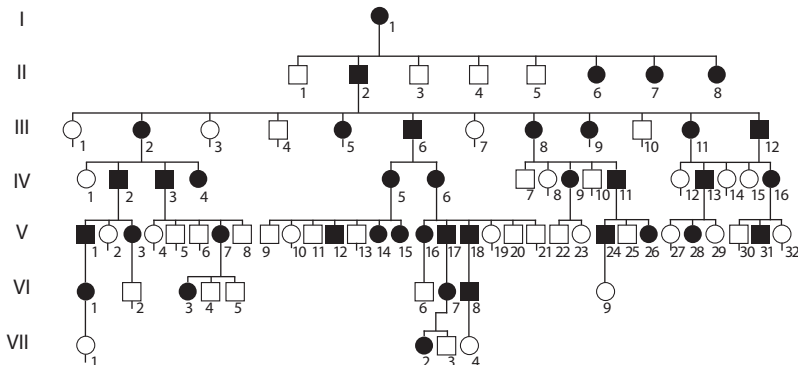
У людини також спостерігається **позахромосомне** успадкування. Воно пов'язане з генами, які розташовані в ДНК мітохондрій. Ці гени відповідають за синтез РНК і білків, потрібних для функціонування мітохондрій. Крім того, у складі ДНК мітохондрії є невеличка некодуюча ділянка (так званий *контрольний регіон*), яка широко застосовується генетиками в генетико-популяційних дослідженнях. Ця ділянка є таким зручним об'єктом завдяки тому, що всі мутації, які в ній виникають, є нейтральними, а сама мітохондріальна ДНК передається тільки по жіночій лінії. Такі дослідження використовувалися, наприклад, для визначення послідовності й часу заселення різних регіонів планети давніми людьми.

Моногенне успадкування ознак

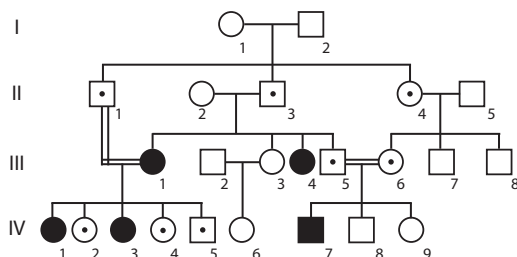
Моногенні ознаки у людини успадковуються за кількома різними механізмами. Конкретний механізм успадкування ознаки залежить від того, в якій із хромосом (аутосомі чи статевій хромосомі) розташований відповідний ген та якою (домінантною чи рецесивною) є досліджувана ознака. Крім того, на прояв гена може впливати стать людини. Так, молочні залози формуються у представників і чоловічої, і жіночої статі. Але розвиватися вони починають тільки за умови досягнення потрібного рівня жіночих гормонів в організмі в період статевого дозрівання.

Механізми успадкування моногенних ознак у людини

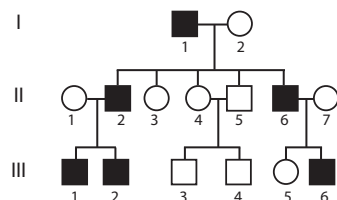
Тип успадкування	Механізм успадкування ознаки	Приклади ознак
Аутосомно-домінантне (мал. 36.1)	Ознака визначається домінантним алелем гена, що розташований в аутосомі. Ознака проявляється у кожному поколінні незалежно від статі	Брахидактилія
Аутосомно-рецесивне (36.2)	Ознака визначається рецесивним алелем гена, що розташований в аутосомі. Ознака проявляється незалежно від статі, але її прояв може відбуватися не в кожному поколінні	Синій колір очей, дальтонізм за синім кольором
Зчеплене зі статтю, домінантне	Ознака визначається домінантним алелем гена, який розташований у Х-хромосомі. Ознака проявляється в кожному поколінні незалежно від статі	Нефрогенний нецукровий діабет
Зчеплене зі статтю, рецесивне	Ознака визначається рецесивним алелем гена, який розташований у Х-хромосомі. Ознака завжди проявляється у чоловіків, а у жінок проявляється тільки в гомозиготному стані	Дальтонізм за червоним і зеленим кольором
Залежне від статі, аутосомне	Ознака визначається геном, який розташований в аутосомі, але може проявлятися тільки у представників певної статі	Гени, які визначають особливості первинних і вторинних статевих ознак
Голандричне (мал. 36.3)	Ознака визначається геном, який розташований у Y-хромосомі. Завжди проявляється у чоловіків	Гіпертрихоз вусних раковин



Мал. 36.1. Схема аутосомно-домінантного успадкування на прикладі родоводу успадкування брахидактилії



Мал. 36.2. Схема аутосомно-рецесивного успадкування



Мал. 36.3. Схема голандричного успадкування

Полігенне успадкування ознак

Відомо багато випадків, коли ознака або властивості організму визначаються двома або більшою кількістю різних генів, які взаємодіють між собою. Але слід пам'ятати, що взаємодіють не самі гени, а молекули білків або РНК, утворення яких вони забезпечують. Під час взаємодії неалельних генів відбувається відхилення від менделівських закономірностей розщеплення за фенотипом у нащадків.

Розрізняють такі основні типи взаємодії генів: комплементарність, епістаз і полімерія. Крім того, окремо розглядають модифікуючу дію гена (плейотропію), яка проявляється у визначенні одним геном різних ознак.

Під час **комплементарної** взаємодії генів розвиток ознаки відбувається лише у випадку, коли кожний із неалельних генів має хоча б по одному домінантному алелю. У людини за механізмом комплементарної взаємодії успадковуються відтінки волосся.

У разі **епістатичної** взаємодії генів домінантний або рецесивний алель одного гена пригнічує прояв домінантного алеля іншого гена. Відповідно, розрізняють домінантний і рецесивний епістаз. Для людини прикладом епістатичної взаємодії генів є дія рецесивного алеля гена Бомбей, який блокує утворення антигенів групи крові АВ0 на мембранах еритроцитів. У цьому випадку людина має групу крові I (0) незалежно від свого генотипу.

У разі **полімерної** взаємодії генів для прояву ознаки необхідна наявність хоча б одного домінантного алеля в будь-якого з кількох генів. Ці гени виконують одну функцію (наприклад, забезпечують синтез одного пігменту), але можуть розташовуватися в різних хромосомах. Їх називають *полімерними генами*. Полімерна взаємодія

генів може бути двох типів — **некумулятивна** (ступінь прояву ознаки не залежить від кількості домінантних алелів) і **кумулятивна** (ступінь прояву ознаки тим більший, чим більше домінантних алелів). У людини за механізмом кумулятивної полімерії успадковується колір шкіри.

Прикладом **мультигенних** ознак, що утворюються як результат взаємодії комплексу генів, є зріст людини, хоча ця ознака може змінюватися і під впливом мутації окремого гена (наприклад, за недостатнього синтезу гормону росту), але у нормальній ситуації на неї впливає цілий комплекс генів.

Дуже добре це видно на прикладі африканських пігмеїв (мал. 36.4). Для них низький зріст був важливим пристосуванням до життя у тропічному лісі. І для досягнення цієї мети змінювалися алелі в декількох генів комплексу, що вдалося визначити методами молекулярної біології. Але зіставивши результати дослідження двох груп пігмеїв з різних регіонів, учені довели, що комплекси генів зросту цих груп пігмеїв змінювалися різними способами. Таким чином, для досягнення однієї мети мультигенна ознака може змінюватися різними шляхами.



Мал. 36.4. Африканські пігмеї

37 Генетичний моніторинг у людських спільнотах



Які існують методи біологічних досліджень? Що таке спостереження? Що таке моніторинг? Чим моніторинг відрізняється від експерименту? Які існують методи генетичних досліджень?

Особливості генетичного моніторингу людини

Генетичний моніторинг — це система спостережень, спрямованих на відслідковування, виникнення та поширення спадкових порушень у популяціях. Він забезпечує системне спостереження за станом генотипу популяцій, дає можливість оцінювати наявний мутаційний процес та прогнозувати його зміни.

Система генетичного моніторингу почала розвиватися із 60-х років XX століття після так званої «талідомідної катастрофи», коли негативна дія лікарського препарату талідоміду стала причиною народження кількох тисяч дітей з вадами розвитку. Але хоча цей випадок і став приводом для створення системи генетичного моніторингу, спостереження за подібними до талідоміду речовинами не входить до кола завдань сучасного генетичного моніторингу. Це пов'язано з тим, що талідомід є тератогеном — речовиною, яка порушує процеси розвитку зародка, але не змінює його спадкові ознаки (мал. 37.1).



Мал. 37.1. Наслідки дії талідоміду, який застосовували в кінці 50 — на початку 60-х років XX ст.

Завдання і методи генетичного моніторингу

Основним завданням генетичного моніторингу є контроль генетичних вад, які виникають у популяції, та попередження їх виникнення. У рамках цього завдання генетичний моніторинг виконує такі завдання:

- визначення спрямованості спадкової мінливості в популяціях людини;
- визначення інтенсивності мутаційного процесу;

- оцінювання стабільності спадкових структур як окремих особин, так і популяцій у цілому;
- визначення генетичного складу популяцій;
- прогнозування кількості людей зі спадковими захворюваннями;
- оцінка шкідливого впливу факторів навколишнього середовища на генофонд популяції.

Для контролювання спадкової мінливості в популяціях необхідно оцінювати *коефіцієнт імбридингу*, величину *генетичного вантажу*, інтенсивність *мутаційного процесу* в певній популяції, зміну проявів спадкових ознак залежно від зовнішніх умов.

Під час проведення генетичного моніторингу часто застосовують такі методи:

- облік домінантних мутацій, які чітко відрізняються від норми (визначаються візуально);
- облік хромосомних аномалій (визначаються під час тотального контролю новонароджених або проведення вибіркового дослідження);
- визначення частоти мутацій у білках сироватки крові;
- визначення частоти хромосомних порушень у лімфоцитах периферичної крові.

Одним із найефективніших способів генетичного моніторингу є спостереження за індикаторними фенотипами, які виникають у результаті дії мутагенних факторів і проявляються як домінантні ознаки.

Значення генетичного моніторингу

Регулярний аналіз даних генетичного моніторингу дозволяє ефективно контролювати ситуацію та оперативно реагувати на зміну частоти спадкових порушень у часі або на певній території. Генетичний моніторинг застосовують для виявлення потенційної мутагенної дії нових лікарських препаратів, різноманітних побутових засобів, харчових добавок та інших речовин.



38 Особливості генофонду людських спільнот



Що таке геном? Що таке популяція? Які фактори називають мутагенними? Чому може змінюватися частота алелів у популяції? Навіщо здійснювати генетичний моніторинг людських популяцій?

Генофонд

Генофонд — це сукупність усіх можливих варіантів генів певного виду організмів у конкретній популяції або у виду в цілому. Генофонд популяції дозволяє їй оптимально пристосовуватися до існуючих умов існування.

Якщо ген представлений у певній популяції тільки одним алелем, то популяція стосовно цього гена є **мономорфною**. А якщо алелів гена в популяції більше одного, то вона є **поліморфною**.

Генофонд з *високим рівнем поліморфізму* набагато краще забезпечує здатність популяції до виживання в умовах змін навколишнього середовища. Це відбувається завдяки тому, що відбір у популяції працює з великою кількістю можливих сполучень алелів, що підвищує шанси на швидке утворення комбінації, придатної для виживання у змінених умовах. А види з *низьким рівнем поліморфізму* потенційно є більш уразливими, бо їм важче пристосовуватися до умов, що змінюються.

Генофонд людини розумної (*Homo sapiens*), наприклад, формувався під впливом різних факторів. Місцем формування цього виду була Африка, природні умови якої суттєво вплинули на генофонд. Кілька разів виду в цілому або його окремим популяціям доводилося проходити крізь «пляшкове горло» (різке скорочення чисельності під впливом стороннього фактору), що зменшувало поліморфізм генофонду. А схрещування з іншими видами (такими, наприклад, як денисівці й неандертальці), навпаки, поліморфізм генофонду збільшували.

Фактори, що впливають на генофонд

Як і в усіх інших живих організмів, популяції людини мають свої генофонди, які в сукупності утворюють генофонд нашого виду. Між собою генофонди людських спільнот можуть досить суттєво відрізнятися один від одного. На появу таких відмінностей впливає цілий ряд факторів.

Фактори, які впливають на генофонд популяцій людини

Фактор	Особливості дії фактору
Інтенсивність утворення нових мутацій	У певних районах можлива більш сильна дія мутагенних факторів, що збільшує кількість мутацій у популяції та сприяє появі нових варіантів. Саме підвищений рівень мутацій у Великій рифтовій долині в Африці міг стати причиною формування 1,5–2 млн років тому в цій місцевості роду Людина
Тиск природного добору	Дія біотичних або абіотичних факторів може змінювати частоти певних алелів як окремих генів, так і цілих генних комплексів. Так, саме вплив абіотичного фактору (сонячної радіації) є основною причиною більш темного або більш світлого забарвлення шкіри в різних людських популяціях. Більш темне забарвлення зменшує ризик розвитку раку шкіри під дією сильного ультрафіолетового опромінення. А світле забарвлення в умовах низького сонячного опромінювання полегшує синтез у шкірі вітаміну D і зменшує ризик розвитку рахіту
Взаємодія зі збудниками захворювань	Збудники захворювань часто впливають на частоти алелів генів, які відповідають за певні біохімічні або імунологічні ознаки. Наприклад, після епідемії чуми в Європі в XIV столітті в європейській популяції збільшилася частка людей з I (0) та II (A) групами крові, які виявилися дещо стійкішими до цього збудника
Міграції	Міграції з інших регіонів можуть привносити до популяції нові алелі. Прикладом цього є потрапляння до генофонду корінних американців одного з варіантів мітохондріальної ДНК, який виник на території Європи. Після його виникнення в Європі частина людей з таким варіантом ДНК (гаплотипом) мігрувала на схід Євразії і потрапила до популяції, яка стала предковою для жителів Америки
Ефект засновника	Через те що нові популяції засновує зазвичай відносно невелика група людей, це може бути причиною суттєвих змін частот деяких алелів або взагалі їх зникнення. Так, у групу, яка стала предковою для корінних американців, не потрапили люди з алелем B групи крові AB0. Тому до прибуття європейців у жителів Америки були тільки дві групи крові — I (0) і II (A)
Дрейф генів	Зміна частот алелів у результаті дрейфу генів відбувається під дією випадкового фактору, який знищує частину популяції без урахування пристосувальної цінності алелів, що може суттєво змінювати частоти їх окремих варіантів. Таким фактором було виверження супервулкану Тоба в Індонезії 75 тисяч років тому. Наслідком виверження стала загибель значної частини людей на території Азії та Африки, що суттєво змінило генофонди тих груп, яким удалось вижити в цій ситуації

Фактор	Особливості дії фактору
Статевий добір	Статевий добір може суттєво впливати на цілу низку генів. У першу чергу на ті, які пов'язані із зовнішнім виглядом і особливостями поведінки людини. Саме дією статевого добору пояснюють активне поширення особин з білявим волоссям на території Європи та значний розвиток борід на обличчі айнів (Японія) (мал. 38.1)



Мал. 38.1. Приклад дії статевого добору

Особливості формування генофондів

Дія комплексу наведених вище факторів створює для кожної людської популяції свою неповторну історію розвитку, що позначається на її генофонді. Слід відмітити, що для різних популяцій значення різних факторів було неоднаковим. Крім того, велике значення для генофонду конкретної популяції мали її контакти з іншими популяціями і географічні умови місця проживання.

Запозичення певних алелів з геному неандертальців представниками людини розумної принесли неафриканським популяціям нашого виду суттєву користь. Як показав докладний аналіз, популяції людини розумної отримали від неандертальців, зокрема, алелі трьох генів головного комплексу гістосумісності. Саме ці варіанти алелів забезпечують стійкість особини до низки вірусних інфекцій.



Мал. 38.2. Жителі Тибету



Мал. 38.3. Австралійські аборигени

Так, популяції людини, які заселяли східну Азію, свого часу зіткнулися з популяціями іншого виду — людиною денісівською. Їхні контакти збагатили генофонд популяцій Азії, Австралії та Океанії новими алелями. Саме денісівські алелі дозволяють популяції, яка заселила Тибет (мал. 38.2), комфортно відчувати себе в умовах високогір'я. Цей приклад не є єдиним. Так, після виходу предків сучасної людини з Африки відбулося їх схрещування з неандертальцями. І невелика частина неандертальських алелів зараз присутня в геномах усіх неафриканських популяцій.

Різні географічні умови по-різному впливають на популяції. Так, Австралія є рівнинним материком, на якому відсутні суттєві бар'єри для пересування людини. Тому генофонди австралійських аборигенів різних регіонів різняться не дуже сильно (мал. 38.3). А от Нова Гвінея — гористий острів. Навіть ті групи, які живуть на невеликій відстані одна від одної, можуть не контактувати одна з одною через наявність між їхніми місцями поселення непрохідних місцин. Тому генофонд цієї популяції більш різноманітний і диференційований (мал. 38.4).



Нещодавно розроблений метод пошуку сторонніх фрагментів ДНК (цей метод не використовує ДНК з викопних решток) підтвердив факти схрещування предків сучасної людини з неандертальцями і денісівською людиною. Він також дозволив з'ясувати, що наші предки схрещувалися з денісівцями як мінімум двічі.



Мал. 38.4. Жителі Нової Гвінеї



39

Медична генетика



Які науки вивчають людину? Який каріотип має людина? Які методи можна використати для вивчення спадковості людини? Що таке мутації? Які бувають мутації?

Генетика людини і спадкові захворювання

Генетика людини вивчає явища спадковості й мінливості в популяціях людей, особливості успадкування нормальних і патологічних ознак, залежність захворювання від генетичної схильності й факторів середовища. Питаннями вивчення спадкових захворювань займається окремий розділ генетики людини — **медична генетика**, яку часто розглядають як окрему галузь медицини.

Надзвичайно важливою метою медичної генетики є дослідження механізмів виникнення спадкових захворювань. Це важка праця, але в деяких випадках генетики вже досягли значних успіхів.

Завдання і методи медичної генетики

Як і будь-яка галузь науки, медична генетика має свої завдання і методи досліджень, що їх використовує для виконання цих завдань. Основними завданнями медичної генетики є:

- діагностування спадкових захворювань;
- дослідження молекулярно-генетичних основ спадкових захворювань;
- аналіз поширення спадкових захворювань у різних популяціях;
- проведення медико-генетичного консультування;
- здійснення пренатальної (допологової) діагностики спадкових захворювань;
- виявлення факторів ризику розвитку захворювань зі спадковою схильністю.

Методи медичної генетики співпадають з методами генетики людини. Це такі методи: генеалогічний, близнюковий, цитогенетичний, популяційно-статистичний, а також увесь комплекс молекулярно-генетичних методів.

Основні напрями медичної генетики

У медичній генетиці існує три основні напрямки роботи, які пов'язані з різними аспектами роботи зі спадковими захворюваннями:

- профілактика спадкових захворювань;
- діагностика спадкових захворювань;
- лікування спадкових захворювань та їхніх наслідків.

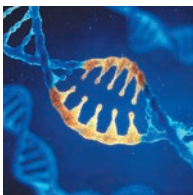
Профілактика спадкових захворювань є найбільш розвиненим напрямком. Вона поділяється на соціальну, коли робота ведеться з усім населенням або певними соціальними групами, та індивідуальну, засновану на аналізі індивідуального генотипу чи родоvodu з оцінкою персонального ризику народження дітей зі спадковими захворюваннями. Цей напрям не вимагає великих фінансових витрат, але дозволяє суттєво знизити ризики спадкових захворювань як для окремої родини, так і для популяції в цілому.

Діагностика спадкових захворювань може бути прямою або опосередкованою. **Пряма діагностика** ґрунтується на методах прямого аналізу ДНК людини, генних продуктів або каріотипу. **Опосередкована діагностика** будується на всіх інших методах, які не дають пряму інформацію щодо порушень на генному або хромосомному рівнях.

Лікування спадкових захворювань тривалий час залишалося найбільш складним для реалізації напрямком медичної генетики. Тривалий час перевага віддавалася корекції наслідків порушення роботи генів, наприклад, ліквідації морфологічного чи біохімічного дефекту, причиною якого було спадкове захворювання. Наприклад, спадкову полідактилію можна виправити хірургічно, а розвиток аномалій у разі фенілкетонурії попередити за допомогою певної дієти. Але останнім часом дедалі більш стрімкими темпами розвивається генна терапія. Головним її завданням є заміна дефектних генів на нормальні й повна ліквідація захворювання в окремої людини.



40 Спадкові хвороби і вади людини



Що таке мутагени? Як діють мутагени? Як організм захищається від дії факторів, що можуть пошкодити ДНК? З якої кількості пар хромосом складається каріотип людини?

Спадкові та неспадкові захворювання

Як і в інших живих організмів, генетичні порушення в людини можуть відбуватися на різних рівнях організації спадкового матеріалу, що і стає причиною спадкових захворювань.

На відміну від спадкових захворювань природжені вади виникають не в результаті пошкодження ДНК. **Природжені вади** — це структурні порушення, які виникають до народження дитини і проявляються відразу або через певний час після її народження. Їх причиною є порушення процесу ембріогенезу під час внутрішньо-утробного розвитку зародка. Причиною природжених вад може бути дія біологічних, хімічних або фізичних факторів.

Порушення на рівні геному і хромосом

Такі порушення у людини зазвичай є дуже тяжкими і рідко бувають сумісними з життям. Так, за умови утворення триплоїдної зиготи її розвиток розпочинається, але зародок зазвичай гине на ранніх стадіях. В окремих випадках таку вагітність удавалося зберегти до моменту пологів, але новонароджені з таким порушенням жили дуже недовго. Зміни кількості хромосом в окремих парах (трисомії та моносомії) теж відомі, але в більшості випадків зародки з такими порушеннями теж гинуть.

Є лише кілька винятків. Так, до народження доживають немовлята з трисоміями по 13-й (синдром Патау), 18-й (синдром Едвардса) і 21-й (синдром Дауна) хромосомах. Але люди із синдромами Патау й Едвардса мають значні аномалії розвитку різних систем організму і живуть дуже недовго. Люди із синдромом Дауна живуть довше, але в них є проблеми зі здоров'ям.

Частіше трапляються порушення у числі статевих хромосом. Це пов'язано з тим, що Y-хромосома містить дуже мало генів, а зайві X-хромосоми інактивуються клітиною, перетворюючись на тільце

Барра. Тому генотипи XYY і XXX якихось особливих зовнішніх проявів не мають. Але за умови подальшого збільшення кількості статевих хромосом проблеми виникають. Спадковими захворюваннями є синдром Кляйнфельтера (генотип XXY) і синдром Шерешевського — Тернера (в геномі є лише одна X -хромосома).

Прикладом хромосомного порушення у людини є синдром Лежена, який виникає внаслідок втрати фрагмента хромосоми. Його ще називають синдромом котячого крику, бо плач багатьох дітей із цим синдромом схожий на котячий крик.

Порушення на рівні генів

За допомогою сучасних методів досліджень уже відкрито близько 5000 молекулярних захворювань, які є наслідком прояву мутантних генів.

Приклади генних захворювань людини

Захворювання	Відомості про захворювання
Фенілкетонурія	Виникає внаслідок пошкодження гена, розташованого на хромосомі 12. Призводить до неможливості переробки амінокислоти фенілаланіну. За відсутності лікування призводить до ураження нервової системи
Гемофілія	Виникає внаслідок пошкодження одного з генів, що відповідають за процес зсідання крові. Ці гени розташовані на X -хромосомі. Призводить до порушення процесів зсідання крові
Серповидноклітинна анемія	Виникає в результаті заміни нуклеотиду А на Т в гені, який розташований на хромосомі 11. Наслідком мутації є заміна в молекулі β -ланцюга гемоглобіну амінокислоти глутаміну на валін. Така молекула має відмінну форму і стає причиною зміни форми еритроцита, що зменшує площу його поверхні й погіршує здатність поглинати кисень



41

Захворювання людини зі спадковою схильністю, їхні причини



Що таке захворювання? Які причини розвитку спадкових захворювань? Які захворювання мають інфекційну природу? Які існують спадкові захворювання людини?

Причини виникнення захворювань зі спадковою схильністю

Захворювання людини можна поділити на три великі групи. Перша — захворювання, поява яких повністю залежить від спадкових порушень (синдром Дауна, синдром Шерешевського-Тернера тощо). Друга — захворювання, поява яких повністю зумовлена факторами зовнішнього середовища (опіки, переломи тощо). Третю групу утворюють захворювання, розвиток яких зумовлений взаємодією спадкових факторів і факторів середовища. Такі захворювання називають **захворюваннями зі спадковою схильністю**, або мультифакторіальними захворюваннями.

За своєю генетичною складовою ці захворювання є полігенними і виникають як результат дії багатьох генів. Слід відмітити, що для різних захворювань цієї групи ступінь спадкової зумовленості різний. У розвитку деяких із них спадковість і умови середовища відіграють приблизно однакову роль, а розвиток інших може бути зумовлений переважно спадковими або переважно зовнішніми факторами.

Основною причиною виникнення таких захворювань є формування відносно вразливого генотипу, завдяки якому в певних умовах різко підвищується ймовірність розвитку захворювання.

Захворювання зі спадковою схильністю

Існує багато захворювань зі спадковою схильністю, і їхня природа може бути різною:

- уроджені вади розвитку (гідроцефалія, косопалація тощо);
- психічні та нервові захворювання (шизофренія, епілепсія тощо);
- захворювання серцево-судинної системи;
- діабет;
- виразка шлунка та дванадцятипалої кишки;
- хвороба Альцгеймера;
- інші соматичні захворювання.

Способи вивчення захворювань зі спадковою схильністю

Для вивчення захворювань зі спадковою схильністю найчастіше використовують два методи — генеалогічний і близнюковий. Генеалогічний метод зазвичай застосовують тільки для попередньої оцінки успадкування, бо достатньо надійні результати з його допомогою можна отримати тільки для моногенних ознак. Під час застосування генеалогічного методу частіше за все для аналізу беруть велику кількість родин, де були виявлені люди, які страждають на відповідне захворювання. Це зумовлено тим, що знайти один родовід з великою кількістю поколінь та ще й з даними щодо певного захворювання досить складно.

Використання близнюкового методу є значно більш ефективним. Порівняння значної кількості пар монозиготних і дизиготних близнюків дозволяє досить точно визначати величину спадкової складової в розвитку певного захворювання.

Для розрахунку внеску спадковості у розвиток захворювання використовують формулу:

$$C = (M(\%) - D(\%)) / (100 - D(\%)),$$

де $M(\%)$ — співпадіння (конкордантність) для монозиготних близнюків, а $D(\%)$ — співпадіння (конкордантність) для дизиготних близнюків.

Визначення внеску спадковості у розвиток деяких захворювань

Захворювання	Наявність захворювання в обох монозиготних близнюків (%)	Наявність захворювання в обох дизиготних близнюків (%)
Гіпертонія	26,2	10,0
Інфаркт міокарда	19,6	15,5
Інсульт	22,4	10,8
Ревматизм	26,0	10,5



42

Медико-генетичне консультування. Діагностика та профілактика спадкових захворювань



Які типи успадкування ознак є в людини? Що таке спадкове захворювання? Які спадкові захворювання трапляються в людини? Як можна розрахувати внесок спадковості у розвиток певного захворювання?

Медико-генетичне консультування

Сьогодні відомо багато захворювань, механізми виникнення яких пов'язані зі спадковими порушеннями. Головним висновком за результатами вивчення таких захворювань є те, що спадкові захворювання людини набагато простіше попередити, ніж вилікувати. Тому для їх попередження створено систему медико-генетичного консультування.

Медико-генетичне консультування — це один з видів медичної допомоги населенню, який дозволяє попередити народження дітей зі спадковою патологією.

За допомогою медико-генетичного консультування можна здійснювати:

- діагностування спадкового захворювання та визначення типу його успадкування;
- розрахунок ризику (або повторного ризику у випадку вже виявленого спадкового захворювання у старшої дитини) народження хворої дитини;
- визначення можливих способів профілактики певного захворювання.

Медико-генетичне консультування в Україні здійснюють медико-генетичні кабінети, медико-генетичні центри і відповідні фахівці медичних інститутів, науково-дослідних інститутів та інститутів удосконалення лікарів.

Діагностика спадкових захворювань

Діагностику спадкових захворювань здійснюють за допомогою різноманітних методів. До таких методів належать:

- візуальне обстеження (візуальне виявлення характерних симптомів);

- ультразвукове дослідження (дослідження плоду за допомогою ультразвуку);
- цитогенетичний аналіз (аналіз хромосомного набору);
- біохімічний аналіз (визначення наявності й умісту певних сполук, які є маркерами захворювання);
- молекулярно-генетичне дослідження (виявлення аномалій за допомогою ДНК-зондів);
- імунологічне дослідження (аналіз імунологічних реакцій).

Профілактика спадкових захворювань

Профілактика спадкових захворювань є дуже важливою, оскільки витрати на неї незрівнянно менші, ніж витрати на лікування новонароджених зі спадковими вадами. Крім того, попередження народження дітей з такими захворюваннями дозволяє уникнути тяжких моральних переживань у батьків та родичів.

Ефективними заходами профілактики спадкових захворювань є:

- надання батькам елементарних знань про причини спадкових захворювань та можливість їх попередження;
- аналіз родоводу батьків і розрахунок ризику народження дитини зі спадковим захворюванням;
- пропагування здорового способу життя;
- утримання від надмірного вживання алкоголю, відмова від куріння та вживання наркотичних речовин;
- дотримання правил безпеки під час роботи з речовинами або приладами, які потенційно можуть мати мутагенний ефект.



Основні положення теми

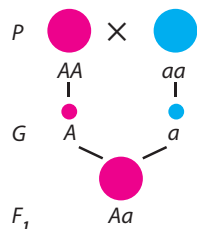
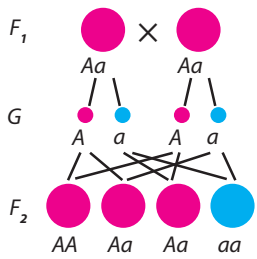
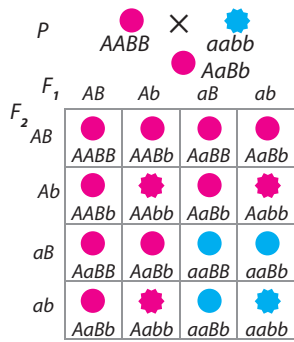
Класичні методи генетичних досліджень

- Генеалогічний
- Популяційно-статистичний
- Гібридологічний
- Цитогенетичний
- Біохімічний
- Близнюковий

Поширені молекулярно-генетичні методи дослідження

Секвенування ДНК	Встановлює послідовність нуклеотидних основ на певній ділянці ДНК
Полімеразна ланцюгова реакція	Збільшує кількість потрібних молекул ДНК до рівня, достатнього для проведення досліджень
Метод генетичних маркерів	Дозволяє ідентифікувати особи, визначати структуру популяцій тощо
ДНК-мікрочіп	Визначає, які саме з генів є активними в досліджуваних клітинах

Закони спадковості

Закон однотипності гібридів першого покоління	Закон розщеплення спадкових ознак у нащадків гібрида	Закон незалежного комбінування спадкових ознак																									
 <p>$P: AA \times aa$ $G: A, a$ $F_1: Aa$</p>	 <p>$F_1: Aa \times Aa$ $G: A, a$ $F_2: AA, Aa, Aa, aa$</p>	 <p>$P: AABB \times aabb$ $F_1: AaBb$ F_2 Punnett square:</p> <table><tr><td></td><td>AB</td><td>Ab</td><td>aB</td><td>ab</td></tr><tr><td>AB</td><td>AABB</td><td>AABb</td><td>AaBB</td><td>AaBb</td></tr><tr><td>Ab</td><td>AABb</td><td>AAbb</td><td>AaBb</td><td>Aabb</td></tr><tr><td>aB</td><td>AaBB</td><td>AaBb</td><td>aaBB</td><td>aaBb</td></tr><tr><td>ab</td><td>AaBb</td><td>Aabb</td><td>aaBb</td><td>aabb</td></tr></table>		AB	Ab	aB	ab	AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb	Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb	aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb	ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb
	AB	Ab	aB	ab																							
AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb																							
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb																							
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb																							
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb																							

Форми мінливості

Неспадкова (зміни не передаються нащадкам)	Спадкова (зміни передаються нащадкам)	Онтогенетична (відбувається протягом життя особи)
Комбінативна (не змінюється структура ДНК або структура каріотипу)		Мутаційна (змінюється структура ДНК або структура каріотипу)

«Спадковість і мінливість»

Мутагенні фактори

Фізичні	Хімічні	Біологічні
Рентгенівське та ультрафіолетове випромінювання, ультразвук тощо	Формальдегід, діоксин, сполуки Плюмбуму, алкоголь, наркотичні речовини тощо	Віруси, токсини, які виробляють живі організми, мобільні генетичні елементи тощо

Типи успадкування моногенних ознак людини

- Аутосомно-домінантне
- Аутосомно-рецесивне
- Голандричне
- Зчеплене зі статтю, домінантне
- Зчеплене зі статтю, рецесивне
- Залежне від статі, аутосомне

Спадкові захворювання людини

Причини виникнення	Приклади захворювань
Зміна числа хромосом у геномі	Синдроми Патау, Едвардса, Дауна, Кляйнфельтера, Шерешевського — Тернера
Порушення структури окремої хромосоми	Синдром Лежена
Порушення структури окремого гена	Муковісцидоз, фенілкетонурія, гемофілія, серповидноклітинна анемія

Завдання до теми

Завдання для індивідуальної роботи

1. Обґрунтуйте твердження про те, що генотип людини є цілісною інтегрованою системою.
2. Поясніть молекулярні механізми мінливості у людини.
3. Дайте характеристику типам успадкування ознак у людини (повне та неповне домінування, кодомінування, аутосомно-рецесивне та аутосомно-домінантне, зчеплене, зчеплене зі статтю).
4. Порівняйте моногенне та полігенне успадкування ознак у людини.

Завдання для роботи у групах

5. Проаналізуйте позитивні та негативні аспекти профілактики та терапії спадкових захворювань людини, результати представте у вигляді презентації.

Теми навчальних проектів

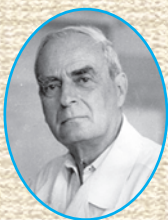
Генетичний моніторинг у людських спільнотах.
Скринінг-програми для новонароджених.
Генотерапія та її перспективи.





Алексєєва Олена Семенівна (1926–2006)

Видатний український учений-селекціонер. Працювала в галузі селекції гречки. Доктор сільськогосподарських наук, професор. Заслужений діяч науки і техніки України. Нагороджена орденом Трудового Червоного Прапора та медалями. О. С. Алексєєва опублікувала понад 350 наукових праць, підготувала 27 кандидатів наук та чотирьох докторів наук. Створила світову колекцію генофонду гречки в Україні. Є засновником наукової школи вчених із селекції, насінництва та технології вирощування гречки. За участі О. С. Алексєєвої засновано Тернопільську науково-виробничу систему «Гречка», виведено й передано на сортопробування 30 сортів гречки, 12 з яких районовано.



Гершензон Сергій Михайлович (1906–1998)

Відомий учений, доктор біологічних наук, професор, академік НАН України. Працював у галузі генетики. Досліджував хімічний мутагенез, мобільні генетичні елементи, зворотню транскрипцію. Активно працював у галузі популяційної та молекулярної генетики. Досліджував механізми спадкової мінливості у природних популяціях.



Ковалевський Олександр Онурійович (1840–1901)

Видатний біолог та ембріолог. Один із засновників еволюційної ембріології та фізіології. Був професором університетів у Казані, Києві, Одесі й Санкт-Петербурзі. Засновник (разом з І. І. Мечниковим) теорії зародкових листків. Один із засновників Севастопольської морської біологічної станції. Тривалий час (з 1892 по 1901 рік) був її директором.



Мечников Ілля Ілліч (1845–1916)

Усесвітньо відомий біолог і патолог, зоолог і ембріолог, бактеріолог та імунолог, засновник еволюційної ембріології та геронтології, автор теорії імунітету й запалення. 1882 року вчений здійснив відкриття в галузі фагоцитозу, за що 1908 року одержав Нобелівську премію.



Ремесло Василь Миколайович (1907–1983)

Видатний український учений-селекціонер. Працював у галузі селекції пшениці. Великою заслугою вченого є розробка та впровадження в селекційну практику методу отримання високоврожайних сортів озимої пшениці з підвищеною стійкістю до екстремальних умов. Створив і районував 20 сортів озимої пшениці, у тому числі відомий сорт «Миронівська-808». Автор понад 200 наукових праць.



Симиренко Левко Платонович (1855–1920)

Видатний український учений, який працював у галузі помології. Член-кореспондент Бельгійського товариства садівників, почесний член Французького національного помологічного товариства. Автор видання «Помологія» у трьох томах. Акліматизував і вивів нові сорти плодових дерев. Автор відомого сорту яблуні «Ренет Симиренка». Створив один з найбільших у Європі помологічних розсадників, який включав 900 сортів яблунь, 889 сортів груш, 350 сортів вишні й черешні та інші види плодових дерев.



Черненко Семен Федорович (1877–1974)

Видатний український учений-селекціонер. Автор близько 50 наукових статей і 2 книг. Вивів понад 60 сортів яблунь і 10 сортів груш. Селекцією займався з 1902 року. Працював у Воздвиженському сільськогосподарському училищі. На території України вивів 16 сортів яблунь і 1 сорт груш. Потім працював в Інституті плодово-ягідних культур (місто Козлов, нині м. Мічуринськ).



Юр'єв Василь Якович (1879–1962)

Видатний український учений-селекціонер. Автор майже 100 наукових публікацій. Займався питаннями методики й організації селекції, сортовипробування і наслідництва сільськогосподарських культур. Вивів багато сортів озимої і ярої пшениці, проса, кукурудзи та інших культур.

Установи



Селекційно-генетичний інститут — Національний центр насіннєзнавства та сортовивчення

Засновано у м. Одесі 1912 р. Основні напрями діяльності: дослідження актуальних питань селекції та насінництва сільськогосподарських культур, виведення нових сортів і гібридів пшениці, ячменю, соняшника, рапсу, сої, нуту, гороху, сорго та інших культур.



Інститут рослинництва ім. В. Я. Юр'єва НААН

Засновано у м. Харкові 1908 р. Основні напрямки діяльності: дослідження актуальних питань селекції та насінництва сільськогосподарських культур, виведення нових сортів і гібридів соняшника, пшениці, ячменю, гороху та інших культур. На базі інституту створено Національний центр генетичних ресурсів рослин України. В інституті працює 15 докторів та 60 кандидатів наук.