

Міністерство освіти і науки України  
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

## **БІОЛОГІЯ**

**У двох частинах**

### **ЧАСТИНА I**

Методичні рекомендації  
для самостійної роботи здобувачів вищої освіти 1-го курсу  
навчання медичного факультету з дисципліни «Біологія»  
спеціальності «Терапія та реабілітація»

*Електронний ресурс*

Харків – 2025

**Рецензенти:**

**Наталія Мітряєва** – д.біол.наук, с.н.с. ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України», зав. лабораторії радіаційної онкології;

**Людмила Бєляєва** – к.біол.наук, доцент ЗВО кафедри загальної практики – сімейної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна.

*Затверджено до розміщення в мережі Інтернет рішенням Науково-методичної ради  
Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна  
(протокол № 10 від 21 травня 2025 року)*

**Біологія.** У двох частинах. Частина I : методичні рекомендації для самостійної роботи здобувачів вищої освіти 1-го курсу навчання медичного факультету з дисципліни «Біологія» спеціальності «Терапія та реабілітація» [Електронний ресурс] / уклад. С. О. Шерстюк, С. А. Наконечна, М. О. Іваненко. – Харків : ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2025. – (PDF 144 с.)

Методичні рекомендації для самостійної роботи здобувачів вищої освіти з дисципліни «Біологія» розроблені у відповідності з діючими програмами з генетики людини для здобувачів вищої освіти медичних факультетів університетів. Посібник призначений для роботи здобувачів вищої освіти під час підготовки до занять з курсу «Біологія». До кожної теми наведені перелік практичних навичок та контрольних питань. Теми проілюстровані рисунками та схемами, які полегшують сприйняття матеріалу та сприяють його кращому засвоєнню. Матеріали дають змогу сформуванню у здобувачів вищої освіти правильного розуміння закономірностей класичної, молекулярної та популяційної генетики, забезпечити сучасний рівень знань загальнобіологічних закономірностей і рівнів організації живого, положення людини в системі природи, особливостей людини як біологічної та соціальної істоти та її взаємин із навколишнім середовищем. Для здобувачів вищої освіти медичного факультету.

**УДК 57(072)**

© Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, 2025

© Шерстюк С. О., Наконечна С. А., Іваненко М. О., уклад., 2025

## ЗМІСТ

ВСТУП.....	4
Вступ до курсу. Біологія як наука. Оптична мікроскопія.....	11
Структурна і функціональна організація клітин.....	16
Життєвий цикл клітини. Онтогенез.....	33
Хроматин, хромосоми, каріотип.....	49
Молекулярні основи спадковості та мінливості.....	58
Реалізація спадкової інформації в клітині.....	64
Перелік питань для підготовки.....	77
Закономірності успадкування генів. Класична генетика.....	78
Хромосомна теорія спадковості. Зчеплене успадкування. Генетика статі.....	101
Характеристика спадкових хвороб людини.....	123
Біологічні основи хромосомних спадкових хвороб.....	134
Перелік питань для підготовки.....	141
Рекомендована література.....	143

## ВСТУП

**Біологія** – наука про основи життєдіяльності людини, що вивчає закономірності індивідуального розвитку та морфологічну адаптацію до умов навколишнього середовища у зв'язку з її біосоціальною суттю та впливом молекулярно-генетичних, клітинних, онтогенетичних, популяційних, екологічних чинників на здоров'я людини. Предметом вивчення Біології є біологічні об'єкти та процеси, які здатні викликати патологічні стани.

*I. Програма дисципліни для вищих медичних закладів освіти України III-IV рівнів акредитації призначена для спеціальності «Терапія та реабілітація», напряму підготовки 22 «Охорона здоров'я» у відповідності з освітньо-кваліфікаційними характеристиками і освітньо-професійними програмами підготовки фахівців, затвердженими постановою Кабінету Міністрів України від 29.04.15 р. № 266 «Про затвердження переліку галузей знань і спеціальностей, за якими здійснюється підготовка здобувачів вищої освіти» щодо Закону України «Про вищу освіту» від 01.07.2014 р. №1556-VII (ст.13, п.7), з урахуванням вимог наказу МОН України від 05.07.16 р. № 782 «Про затвердження форм документів з підготовки фахівців у вищих навчальних закладах».*

*II. Програма дисципліни структурована на розділи. Обсяг навчального навантаження студентів описаний у кредитах ECTS - залікових кредитах, які зараховуються студентам при успішному засвоєнні ними відповідного розділу (залікового кредиту). Кількість кредитів: 3. Загальна кількість годин: 90.*

*III. Курс біології поділено на 4 розділи.*

**Розділ 1. «Медична біологія: цитологія і генетика».**

**Розділ 2. «Закономірності спадковості та мінливості».**

**Розділ 3. «Біохімія рухової активності».**

**Розділ 4. «Гігієна у реабілітації».**

*IV. Біологія як навчальна дисципліна: містить систематизовані наукові знання про структурно-функціональну організацію живої матерії і людини як невід'ємної її складової в аспекті потреб сучасних природних наук.*

**Об'єктом вивчення біології** є біологічні об'єкти та процеси, які здатні викликати патологічні стани у людини. Метою викладання даної навчальної дисципліни є формування у здобувачів вищої освіти повного розуміння та засвоєння теоретичного матеріалу з основних принципів і механізмів функціонування людського організму як єдиного цілого на різних рівнях – від мембранно-клітинного до системного, здобуття навичок маніпулювання на живому організмі й оцінки стану окремих систем та організму в цілому, та здатності їх використання у клінічній практиці.

**До кінцевих програмних результатів навчання** належать знання з біології, що в подальшому формуванні кваліфікованого спеціаліста стануть

основною базою для вивчення патофізіологічних, патоморфологічних процесів організму, клініки та діагностики травм та захворювань.

Система організації навчального процесу спонукає студентів систематично вчитися на протязі навчального року. Видами навчальних занять у відповідності з навчальним планом є: а) лекції; б) практичні заняття; в) самостійна робота студентів. Темі лекційного курсу розкривають проблемні питання відповідних розділів біології. Практичні заняття передбачають:

- формування системних знань про рівні організації життя й фундаментальні властивості живого;

- формування розуміння ролі молекулярно–генетичних і клітинних механізмів функціонування цілісного організму, як в нормі, так і при патологічних станах;

- навчання студентів методам мікроскопіювання і методикам приготування тимчасових мікропрепаратів для аналізу структури та ідентифікації клітин, типів хромосом і хроматину, фаз ділення (мітозу і мейозу), ембріональних стадій розвитку хребетних;

- навчання студентів навичкам застосування законів успадкування для визначення ймовірності появи нормальних і патологічних ознак в генотипі та їх прояву у фенотипі; прогнозування спадкових захворювань людини в процесі розв'язання генетичних задач;

- навчання навичкам розпізнавання основних ознак спадкової патології для діагностики та профілактики поширених спадкових захворювань;

- ознайомлення студентів з принципами організації медико-генетичного консультування;

- формування уявлень про медико–біологічні аспекти біохімічних процесів для набуття студентами знань і навичок з проведення діагностичних та профілактичних заходів, спрямованих на попередження розвитку патологічних станів;

- формування уявлень про *медико–біологічні аспекти* екології людини, біосфери і ноосфери, гігієни праці та спорту;

- навчання навичкам роботи з науковою літературою та електронними базами даних по спадкових хворобах.

Засвоєння теми контролюється на практичних заняттях у відповідності з конкретними цілями. Рекомендується застосовувати такі засоби діагностики рівня підготовки студентів: комп'ютерні тести, рішення ситуаційних задач, контроль практичних навичок, знання біологічних процесів з наступним аналізом та оцінкою статевих, вікових, індивідуальних особливостей організму людини; аналіз морфо-функціональних взаємовідношень органів та систем людини; аналіз закономірностей пренатального й раннього постнатального розвитку органів людини, варіантів мінливості органів, дефектів розвитку.

**Контроль поточної навчальної діяльності** здійснюється на кожному практичному занятті викладачем відповідно до конкретних цілей теми, на практичних підсумкових заняттях – відповідно до конкретних цілей змістовних

розділів. На всіх практичних заняттях здійснюється об'єктивний вид контролю теоретичної підготовки та засвоєння практичних навичок.

**Підсумковий семестровий контроль засвоєння знань** здійснюється по завершенню семестру. Оцінка успішності студента з дисципліни є рейтинговою і виставляється за багатобальною шкалою як середня арифметична оцінка засвоєння відповідних розділів і має визначення за системою ECTS та шкалою, прийнятою в Україні.

## **Зміст навчальної складової першого семестру**

### **Змістовий розділ 1: «Медична біологія: цитологія і генетика».**

#### **Тема 1. Вступ до курсу. Біологія як наука. Оптична мікроскопія.**

Інструктаж із правил безпеки. Загальна інформація про дисципліну. Місце біології в системі медичної освіти. Біологія як наука. Оптична мікроскопія. Сутність і форми життя, рівні організації живого. Особливості живих організмів. Обмін речовин і енергії як провідна риса живого. Енергетичний та пластичний обмін. Неклітинні і клітинні форми життя. Особливе місце людини в системі органічного світу. Методи біологічних досліджень. Мікроскопічний метод. Оптичні системи в біологічних дослідженнях. Види мікроскопів. Будова світлового мікроскопа. Сухі й імерсійні об'єктиви. Збільшення мікроскопа. Роздільна здатність мікроскопа. Правила роботи з мікроскопом. Установка освітлення. Перехід на велике збільшення. Правила оформлення рисунків. Тимчасові та постійні мікропрепарати. Техніка виготовлення тимчасових мікропрепаратів. Приготування постійних препаратів, фіксація, фарбування. Вивчення та описування мікропрепаратів.

#### **Тема 2. Структурна і функціональна організація клітин.**

Клітинна теорія, основні етапи її розвитку. Структурно-функціональна організація еукаріотичної клітини. Різниця між прокаріотами та еукаріотами, рослинними й тваринними клітинами, одноклітинними й багатоклітинними організмами. Віруси як проміжна ланка між живим і неживим. Хімічний склад клітини: органічні сполуки, макро- та мікроелементи. Вода, значення водневих зв'язків у процесах життєдіяльності клітини. Клітинні мембрани, їх структура та функції, роль в утворенні компартментів. Транспорт речовин до клітини й за межі клітини: дифузія, осмос, екзо- й ендоцитоз, активний і пасивний транспорт. Цитоплазма й цитоскелет. Органели цитоплазми – мембранні та немембранні, їхня будова й функції. Відносно автономні органели. Включення в клітинах, їхні функції. Ядро – центральний інформаційний апарат клітини. Ядерце як похідне хромосом, його роль в утворенні рибосом. Клітина як відкрита система. Асиміляція й дисиміляція. Організація потоків речовини й енергії в клітині. Етапи енергетичного обміну. Енергетичне забезпечення клітини, АТФ. Розподіл енергії. Методи вивчення структури та функціонування клітини.

### **Тема 3. Життєвий цикл клітини. Онтогенез.**

Поняття про життєвий цикл клітини. Розмноження як універсальна властивість живої матерії. Біологічні особливості репродукції людини. Поділ прокаріотичних клітин. Клітинний цикл у еукаріот: інтерфаза й мітотичний поділ (мітоз, цитокінез). Біологічне значення мітозу. Мітотична активність тканин. Порушення мітозу. Контроль клітинного циклу. Фактори росту. Спеціалізація й диференціація клітин. Особливі способи поділу клітини: амітоз і шизогонія. Мейоз: стадії, поведінка хромосом і хроматид, біваленти. Відмінності мейозу від мітозу. Біологічне значення мейозу. Гаметогенез: етапи, способи поділу клітин. Відмінності оогенезу від сперматогенезу. Будова гамет. Запліднення як відновлення диплоїдного набору хромосом. Розмноження як механізм забезпечення генетичної безперервності в ряду поколінь. Види розмноження: статеве, безстатеве, партеногенез. Еволюція статевого процесу. Онтогенез: типи, періоди, етапи. Етапи ембріонального розвитку людини. Критичні періоди розвитку. Періоди постембріонального розвитку людини.

**Тема 4. Хроматин, хромосоми, каріотип.** Структура інтерфазного ядра. Будова хроматину. Види хроматину: еухроматин, гетерохроматин, статевий хроматин. Види еукаріотичних хромосом: мітотична (метафазна), політенна, типу «лампової щітки». Будова метафазної хромосоми. Ендомітоз. Політенія. Каріотип. Морфологічна характеристика й класифікація хромосом людини. Каріограма, ідіограма. Нормальні й аномальні хромосоми. Цитогенетичний метод: матеріал для дослідження, цитостатики, хромосомний аналіз. Просте й диференційне фарбування. Застосування каріотипування в медицині. Складання генетичних карт. Методи дослідження генів і геномів. Секвенування ДНК. Будова прокаріотичного й еукаріотичного гена. Гени структурні, регуляторні, гени тРНК, гени рРНК. Рухомі елементи геному. Сучасний стан досліджень геному людини.

**Тема 5. Молекулярні основи спадковості та мінливості.** Організація потоку біологічної інформації у клітині. Роль ДНК і РНК у зберіганні і перенесенні інформації, їх будова і специфічність. Функції ДНК. Будова нуклеотиду. Характеристика нуклеїнових кислот: ДНК і РНК, їхня первинна, вторинна і третинна структури. Правила Чаргаффа. Видова специфічність ДНК. Види пошкоджень ДНК. Репарація ДНК. Механізми репарації.

**Тема 6. Реалізація спадкової інформації в клітині. Реплікація ДНК.** Транскрипція. Принцип матричного синтезу. Реплікація ДНК: етапи, ферменти. Фрагменти Оказаки. Ген як одиниця генетичної функції. **Транскрипція** прокаріотичного гена: етапи й механізм. Будова прокаріотичного гена: промотор, структурна частина, термінатор. Будова й транскрипція генів еукаріот. Екзон-інтронна організація генів еукаріот. **Трансляція.** Регуляція експресії генів. Генетичний код, його властивості. Трансляція, її етапи

(активація амінокислот, ініціація, елонгація, термінація). Колінеарність. Гени структурні, регуляторні, гени тРНК, гени рРНК. Геноми вірусів, бактерій і еукаріот. Молекулярні механізми мінливості в людини. Фенотипова та генотипова мінливість. Мутації, їх причини. Генні і хромосомні мутації. Мутаційна мінливість у людини та її фенотипові прояви. Природний та індукований мутагенез. Фізичні, хімічні й біологічні мутагени. Генетичний моніторинг. Генетична небезпека забруднення середовища.

## **Змістовий розділ 2: «Закономірності спадковості та мінливості».**

### **Тема 7. Закономірності успадкування генів. Класична генетика.**

Основні терміни й поняття генетики. Класичні об'єкти генетики. Принципи гібридологічного аналізу. Досліди Менделя. Особливості генетики людини. Прояви закономірностей успадкування на прикладі менделюючих ознак людини (моно- та полігібридне схрещування). Відхилення від законів Менделя. Аналізуюче схрещування, його практичне застосування. Множинний алелізм. Алельні гени. Види взаємодії алельних генів: повне домінування, неповне домінування, кодомінування, наддомінування (супердомінування). Серії множинних алелів, причини їх виникнення. Групи крові людини. Успадкування груп крові людини за антигенними системами АВ0, MN та резус-фактором. Резус-конфлікт. Домінантні й рецесивні нормальні та патологічні ознаки людини. Летальні й сублетальні гени (серпоподібноклітинна анемія, таласемія, брахідактилія, ахондроплазія).

**Тема 8. Хромосомна теорія спадковості. Зчеплене успадкування. Генетика статі.** Поняття про взаємодію неалельних генів. Зчеплене успадкування. Хромосомна теорія спадковості. Експерименти Моргана зі зчепленими генами як докази хромосомної теорії спадковості. Відхилення від законів Менделя. Групи зчеплення. Повне й неповне зчеплення генів. Характер успадкування зчеплених генів. Стать і статеві ознаки. Успадкування статі людини. Зчеплення зі статтю: домінантне та рецесивне Х-зчеплене успадкування, голандричне успадкування. Захворювання людини, зчеплені зі статтю: гемофілія, колірна сліпота, м'язова дистрофія, фосфатдіабет (рахіт, незалежний від вітаміну D). Уроджені вади розвитку. Класифікація вад: спадкові, екзогенні, мультифакторіальні, гаметопатії, бластопатії, ембріопатії, фетопатії. Тератогенез. Тератогенні фактори середовища. **Мінливість, її форми та прояви на організменому рівні:** фенотипова та генотипова мінливість. Онтогенетична мінливість. Комбінативна мінливість, її джерела. Роль мінливості в пристосуванні організму до навколишніх умов, значення для еволюції. Фенотип як результат взаємодії генотипу й умов середовища. Ознаки, залежні від статі, та ознаки, обмежені статтю.

**Тема 9. Характеристика спадкових хвороб людини. Генні хвороби.** Класифікація спадкових хвороб людини. Моногенні (молекулярні) хвороби людини, що зумовлені зміною молекулярної структури гена, механізми

виникнення. Класифікація молекулярних хвороб: хвороби вуглеводного, амінокислотного, білкового, ліпідного, мінерального обміну; ферментопатії, гемоглобінопатії; хвороби нагромадження. Фенілкетонурія, гемоглобінопатії (серпоподібноклітинна анемія, таласемія), гемофілія та колірна сліпота, брахідактилія, ахондроплазія: генетична характеристика, характер успадковування. Лабораторна діагностика генних хвороб. Молекулярно-генетичні методи діагностики; полімеразна ланцюгова реакція. Поняття про селективний і масовий скринінг.

### **Тема 10. Біологічні основи хромосомних спадкових хвороб.**

Хромосомні мутації: структурні (хромосомні аберації) і кількісні (геномні мутації); їхні причини, цитогенетичні механізми виникнення. Види аномальних хромосом. Мутації в статевих і соматичних клітинах, їх значення. Мозаїцизм. Хромосомні хвороби, що зумовлені порушенням кількості чи структури хромосом, основні симптоми, лабораторна діагностика (синдроми Дауна, Патау, Едвардса, Клайнфельтера, Шерешевського–Тернера, трисомія Х, синдром котячого крику). Цитогенетичний метод: каріотипування; нормальні й аномальні каріотипи. Визначення Х- та Y статевих хроматинів як експрес-методу діагностики деяких спадкових хвороб людини. Медико-генетичні аспекти сім'ї. Медико-генетичне консультування. Профілактика спадкової та вродженої патології. Пренатальна діагностика спадкових хвороб.

### ***Практичні навички з курсу «Біологія». Підготовка до ліцензійного іспиту «Крок-1».***

<b>Розділ 1.</b>		
1	Вступ. Загальна характеристика життя.	2
2	Структурна і функціональна організація клітин.	2
3	Життєвий цикл клітини. Онтогенез.	2
4	Хроматин. Хромосоми. Каріопит. Гени та геноми.	2
5	Молекулярні основи спадковості та мінливості.	2
6	Реалізація спадкової інформації в клітині.	2
<b>Розділ 2.</b>		
7	Закономірності успадкування генів. Класична генетика.	2
8	Хромосомна теорія спадковості. Зчеплене успадкування. Генетика статі.	2
9	Характеристика спадкових хвороб людини. Генні хвороби.	2
10	Біологічні основи хромосомних спадкових хвороб.	2
<b>Разом</b>		<b>20</b>

### **Завдання для самостійної роботи**

	<b>Види, зміст самостійної роботи</b>	<b>Кільк годин</b>
<b>Розділ 1.</b>		

1	Організація потоків речовини й енергії в клітині. Катаболізм та анаболізм.	2
2	Життя клітин поза організмом. Клонування клітин. Використання клітинних клонів у медицині. Біотехнології.	2
3	Диференціація та проліферація клітин; поняття про апоптоз і некроз; пухлинний ріст. Трансплантація тканин та органів.	2
4	Генна інженерія. Біотехнологія. Поняття про генну терапію.	2
5	Генетичні карти. Методи картування хромосом людини. Сучасний стан дослідження генома людини.	2
6	Регенерація та її види: фізіологічна й репаративна. Значення регенерації для системи гомеостазу. Трансплантація й імунітет. Досягнення трансплантології.	2
7	Етапи ембріонального розвитку людини. Диференціювання на молекулярно-генетичному, клітинному та тканинному рівнях.	2
8	Періоди постембріонального розвитку людини. Особливості постнатального періоду індивідуального розвитку людини у зв'язку з її біосоціальною суттю.	2
9	Старість як завершальний етап онтогенезу людини. Геронтологія та геріатрія. Поняття про біополя. Біологічні ритми та їх медичне значення.	2
	<b>Разом</b>	<b>18</b>
	<b>Розділ 2.</b>	
1	Природжені вади розвитку. Критичні періоди розвитку.	3
2	Генетична небезпека забруднення середовища. Поняття про антимуутагени і комутагени. Генетичний моніторинг.	3
3	Генетичний тягар та його біологічна сутність. Генетична структура популяцій і обтяженість спадковою патологією.	3
4	Методи генетики людини: близнюковий, дерматогліфічний, генеалогічний, імунологічний, цитогенетичний, гібридизації соматичних клітин.	3
	<b>Разом</b>	<b>12</b>

## Розділ 1: «Медична біологія: цитологія і генетика»

### Тема 1. Вступ до курсу. Біологія як наука. Оптична мікроскопія

**Біологія** – (грец. Bios – життя + Logos – наука) – комплекс наук про живу природу. *Предметом вивчення біології* є всі прояви життя: будова і функції живих істот та їх природних угруповань, поширення, походження і розвиток, їхні взаємозв'язки між собою та з неживою природою. *Завдання біології* полягає у вивченні всіх біологічних закономірностей, розкритті сутності життя та його проявів з метою пізнання і управління ними.

Термін «біологія» був запропонований німецьким ботаником Г.Р. Тревіранусом та французьким натуралістом Ж. Б. Ламарком у 1802 р.

Сучасна біологія – це складний високодиференційований комплекс фундаментальних і прикладних досліджень живої природи. Спираючись на новітні досягнення фізики, хімії, техніки, вдалося розв'язати чимало медико-біологічних проблем, проникнути у глибини клітини, отримати принципово нові відомості про процеси, що відбуваються в клітині за умов норми і при патології.

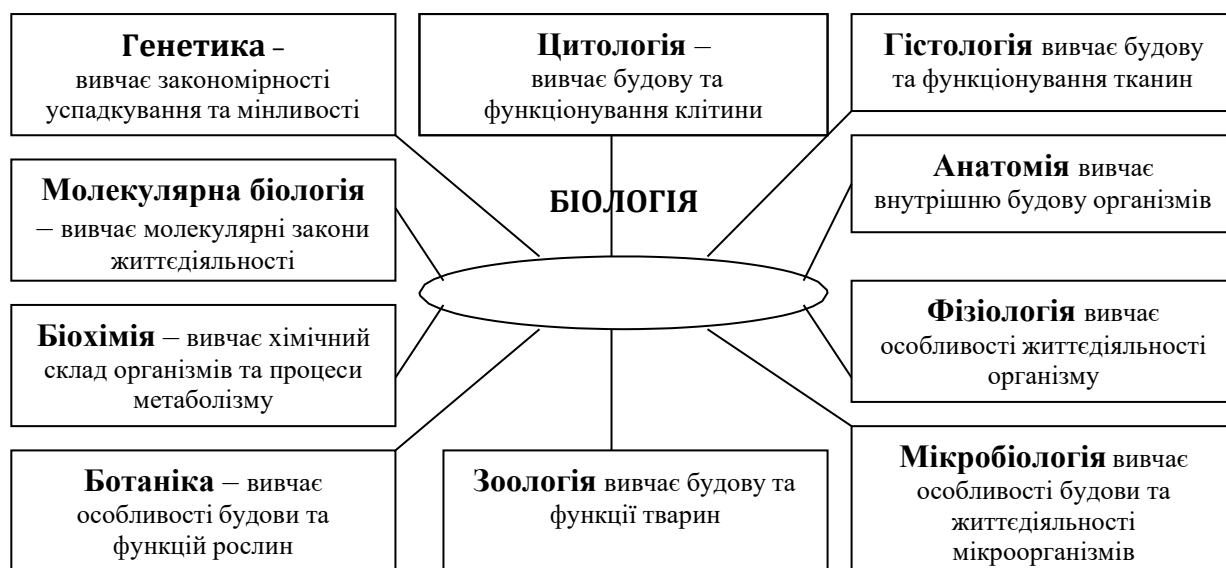


Рис.1. Система біологічних наук



Рис. 2. Основні галузі медичної біології

Поняття життя охоплює сукупність всіх живих організмів на Землі та умови їх існування. Суть життя полягає в тому, що живі організми залишають після себе потомство. Спадкова інформація передається з покоління у покоління. Життя – це особлива якісна, найвища форма матерії, яка, залишаючи потомство, здатна до самовідтворення. Опираючись на останні наукові дослідження сучасної біологічної науки вчені вивели нове визначення життя: «Життя – це відкриті саморегулюючі та самовідтворюючі системи живих організмів, які побудовані з складних біологічних полімерів – білків та нуклеїнових кислот». Основою всього живого вважаються нуклеїнові кислоти та білки, оскільки вони функціонуючи у клітині, утворюють складні сполуки, які входять в структуру всіх живих організмів.

### ***Властивості живого***

1. Самооновлення, що пов'язано з постійним обміном речовин та енергії, і в основі якого лежить здатність зберігати та використовувати біологічну інформацію у вигляді унікальних інформаційних молекул: білків та нуклеїнових кислот.
2. Самовідтворення, що забезпечує спадкоємність між поколіннями біологічних систем.
3. Саморегуляція, яка базується на здатності організмів підтримувати відносну сталість хімічного складу та перебігу фізіологічних процесів - гомеостаз.
4. Обмін речовиною, енергією та інформацією є особливим способом взаємодії живих організмів із навколишнім середовищем. Живий організм є відкритою системою.
5. Ріст та розвиток. Ріст супроводжується збільшенням маси органа організму, або зростанням числа особин у популяції тощо. Розвиток - незворотні закономірні зміни біологічної системи. Розвиток складових організму - онтогенез (індивідуальний розвиток), розвиток живої природи з утворенням нових видів прогресивним ускладненням форм життя - філогенез (історичний розвиток).
6. Здатність протистояти наростанню ентропії.
7. Подразливість, що передбачає здатність організмів реагувати на певні впливи довкілля.
8. Спадковість.
9. Мінливість
10. Дискретність та цілісність.

### ***Рівні організації живої матерії***

Органічний світ на Землі являє собою складну біоценологічну систему життєвих форм, що складається з окремих комплексних утворень, біотичних угруповань різного рівня. Кожний рівень складає неперервну в розвитку, внутрішньо протилежну біотичну систему. Рівень - ступінь диференціації біологічного об'єкта.

Виділення рівнів організації біологічних систем має за мету розкриття сутності живої природи в її русі, в історичній взаємодії елементів, у пізнанні законів розвитку. Найчастіше виділяють п'ять основних структурних рівнів життя: молекулярний, клітинний, організмівий, популяційно-видовий, біосферно-біогеоценотичний.

*Молекулярний рівень організації життя:* це рівень функціонування біологічних макромолекул – біополімерів: нуклеїнових кислот, білків, полісахаридів, ліпідів, стероїдів, що знаходяться в живій клітині.

1. Елементарні структури: молекули неорганічних та органічних сполучень, молекулярні комплекси (мембрани та ін.), коди спадкової інформації (послідовність триплетів нуклеотидів у молекулі ДНК).

2. Основні процеси: об'єднання молекул у комплекси, здійснення фізико-хімічних реакцій, відтворення кодів спадкової інформації за принципом матричного синтезу (конваріантна реплікація ДНК)

3. Науки, що ведуть дослідження на цьому рівні: біохімія, біофізика, молекулярна біологія, молекулярна генетика.

*Клітинний рівень організації життя:* це рівень одноклітинних організмів та клітин, що входять до складу багатоклітинних організмів.

1. Елементарні структури: клітини, комплекси молекул хімічних сполучень та органоїди клітини.

2. Основні процеси: ділення клітин, регуляція хімічних реакцій, біосинтез, фотосинтез.

3. Науки, що ведуть дослідження на цьому рівні: генна інженерія, цитогенетика, цитологія, ембріологія.

*Організмівий рівень організації життя:* це рівень одноклітинних та багатоклітинних організмів рослин, тварин, грибів, бактерій.

1. Елементарні структури: організми та системи органів з яких вони складаються.

2. Основні процеси: метаболізм, подразливість, розмноження, онтогенез, нервово-гуморальна регуляція процесів життєдіяльності, гомеостаз.

3. Науки, що ведуть дослідження на цьому рівні: анатомія, біологія розвитку, генетика, гігієна морфологія, фізіологія.

*Популяційно-видовий рівень організації життя:* представлений великим різноманіттям видів та їх популяцій.

1. Елементарні структури: популяції.

2. Основні процеси: взаємодія між особинами та популяціями, видоутворення, виникнення адаптацій до змінних умов середовища.

3. Науки, що ведуть дослідження на цьому рівні: генетика популяцій, еволюція, екологія.

*Біосферно-біогеоценотичний рівень організації життя:* представлений різноманіттям природних та культурних біогеоценозів та глобальною формою організації біосистем - біосферою.

1. Елементарні структури: біогеоценози, фактори середовища, антропогенний вплив.

2. Основні процеси: коловорот речовин та потік енергії, рухлива рівновага між живими організмами та навколишнім середовищем (гомеостаз), забезпечення живих організмів умовами існування та ресурсами (їжею, житлом), активна біогеохімічна участь людини у всіх процесах біосфери, його господарська та етнокультурна діяльність.

3. Науки, що ведуть дослідження на цьому рівні: біогеографія, біогеоценологія, екологія.

### ***Основні методи біологічних досліджень***

При виконанні біологічних досліджень користуються як загальновідомими, так і специфічними методами:

- метод спостереження;
- метод біологічного експерименту;
- історичний метод;
- описовий метод;
- мікроскопічний метод;
- рентгеноструктурний аналіз;
- ступінчасте центрифугування;
- електронної мікроскопії;
- скануючої електронної мікроскопії;
- електронномікроскопічної гістохімії;
- мікроспектральний аналіз;
- статистичні методи.

Оптичні системи в біологічних дослідженнях використовуються під час проведення практичних занять із медичної біології, генетики та паразитології. Застосовують різні прилади та інструменти, перш за все мікроскоп (від грец.  $\mu\chi\rho\varsigma$  - малий і  $\sigma\chi\omicron\lambda\epsilon\omega$  - спостерігаю, розглядаю). При ультрафіолетовій мікроскопії спостереження проводять за допомогою ультрафіолетових променів. Фазово-контрастні мікроскопи дають можливість вивчати мікроскопічні об'єкти без попереднього спеціального забарвлення на основі різниці в коефіцієнтах заломлення світла. Для глибокого вивчення мікроскопічних організмів дедалі ширше застосовують електронні мікроскопи, які збільшують об'єкт у 1000000 і більше разів. Принцип дії цього мікроскопа полягає в тому, що зображення об'єкта формується не світловими променями, а потоком електронів. Внаслідок цього за допомогою електронного мікроскопа можна розглянути ультрамікроскопічні структури клітини, великі молекули, а також віруси.

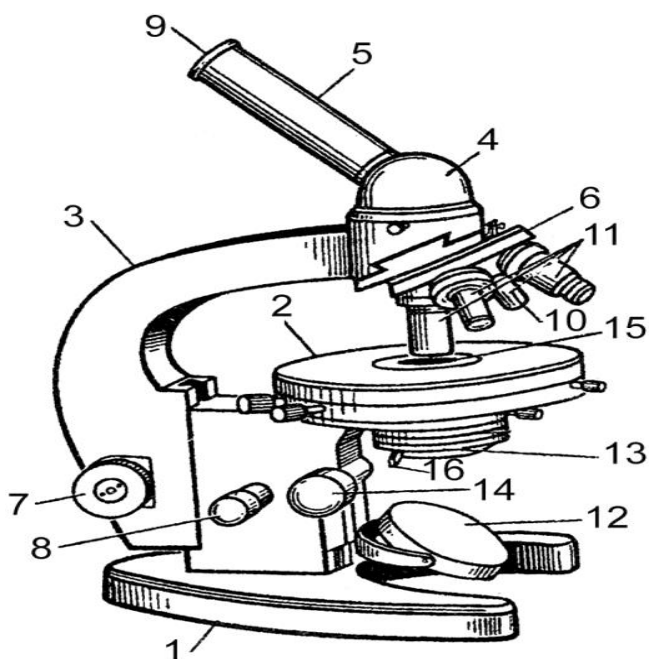
Для вивчення біологічних об'єктів найчастіше користуються світловими мікроскопами різних систем, в яких об'єкт освітлюється нормальним (нерозчленованим) світловим променем. У кожному світловому мікроскопі розрізняють три основні частини: **механічну, освітлювальну та оптичну.**

**Механічна частина** мікроскопа складається зі штатива, тубуса, револьвера, предметного столика, макрометричного гвинта (або кремальєри) і мікрометричного гвинта. Штатив складається з масивної ніжки – основи, на яку спирається весь мікроскоп, і тубусотримача. До тубусотримача прикріплено

тубус (зорова труба), який пересувається вгору і вниз за допомогою макрометричного і мікрометричного гвинтів. До штатива прикріплено предметний столик (круглий або прямокутний). У центрі столика є отвір, над яким кладуть предметне скельце з об'єктом, що фіксується двома затискачами, або клемми. Знизу до тубуса рухомо прикріплено револьвер – пластинку з трьома-чотирма об'єктивами. Повертаючи револьвер, можна під нижній отвір тубуса поставити об'єктив, певної кратності збільшення.

**Освітлювальна частина** мікроскопа складається із дзеркала, конденсора та ірис-діафрагми. Дзеркало закріплене рухомо під предметним столиком. З одного боку воно плоске, а з другого – вигнуте; плоскою і вигнутою поверхнею користуються залежно від джерела світла і характеру об'єкта. Конденсор, що знаходиться між предметним столиком і дзеркалом, складається з кількох лінз. Ірис-діафрагма закріплена на нижній поверхні конденсора. Лінзи конденсора концентрують світлові промені й спрямовують їх через отвір предметного столика на досліджуваний предмет та в об'єктив. Ірис-діафрагма регулює ширину світлового пучка, збільшує або зменшує освітлення предмета.

**Оптична частина** мікроскопа складається із систем лінз окуляра й об'єктивів. Окуляр вставлений у тубус зверху, на оправі окуляра є цифри, які показують його збільшення (наприклад,  $\times 7$ ,  $\times 10$ ,  $\times 15$ ). Об'єктив являє собою систему лінз, вправлених у трубку – гільзу. Об'єктиви закріплені у револьвері. Вони можуть давати мале збільшення (цифри на оправі  $\times 7$ ,  $\times 8$ ,  $\times 10$ ) і велике (цифри на оправі  $\times 40$ ,  $\times 90$ ). Щоб знати загальне збільшення мікроскопа, слід перемножити цифри окуляра й об'єктива. Крім об'єктивів малого і великого збільшення, в револьвері мікроскопа є ще так званий імерсійний (лат. *immersio*, від *immergo* - занурюю) об'єктив, який позначається буквами «ОІ» (об'єктив імерсійний) і призначений для розглядування предметів і об'єктів при великому збільшенні, коли вводять рідину (кедрову олію, вазелін, водний розчин гліцерину) між предметом і об'єктивом мікроскопа, щоб підвищити освітленість зображення.



**Рис. 3. Будова світлового мікроскопа**

***I. Механічна частина***

1 – підставка, 2 – предметний столик з отвором, 3 – тубусотримач, 4 – головка тубусотримача, 5 – тубус, 6 – револьвер з гніздами для об'єктивів, 7-макрометричний гвинт грубої наводки, 8-мікрометричний гвинт тонкої наводки (тільки для роботи при великому збільшенні, поворот не більше ніж на  $360^\circ$ , краще на  $180^\circ$ ).

***Система спостереження:***

9– окуляр, 10 – об'єктив малого збільшення ( $m/z$ ), 11 – об'єктиви великого збільшення ( $v/z$ ).

***Освітлювальна система:***

12– рухливо закріплене дзеркало з плоскою і

увігнутою поверхнями (плоска поверхня використовується при якому освітленні, увігнута – при невеликому освітленні), 13– конденсор, який регулює контрастність зображення за допомогою гвинта (14), 15– ірисова діафрагма, розміщена під предметним столиком (2), регулює чіткість і яркість зображення за допомогою ручки (16).

## Тема 2. Структурна і функціональна організація клітин

### Клітинні форми життя.

Основну масу живих істот складають організми, які мають клітинну будову. У процесі еволюції органічного світу клітина набула властивостей елементарної системи, в якій можливий прояв усіх закономірностей, що характеризують життя.

Клітинні організми поділяють на дві категорії: ті, що не мають типового ядра – доядерні, або прокаріоти (Procaruota) та ті, які мають ядро – ядерні, або еукаріоти (Eucaruota). До прокаріотів належать бактерії та синьо-зелені водорості, до еукаріотів – більшість рослин, гриби і тварини. Різниця між одноклітинними прокаріотами та еукаріотами більш суттєва, ніж між одноклітинними еукаріотами та вищими рослинами і тваринами.

**Прокаріоти** – доядерні організми, які не мають типового ядра, оточеного ядерною оболонкою. Генетичний матеріал представлений генофором – ниткою ДНК, яка утворює кільце. Ця нитка не набула складної будови, що характерна для еукаріотичних хромосом, вона не пов'язана з білками-гістонами. Поділ клітини простий, але йому передують процес реплікації. У клітині прокаріотів відсутні мітохондрії, центріолі, пластиди, але може бути розвинена система мембран.

Бактерії та синьо-зелені водорості об'єднані в підцарство Дроб'янки. Клітина типових дроб'янок вкрита оболонкою із целюлози. Дроб'янки відіграють суттєву роль у кругообігу речовин у природі: синьо-зелені водорості – як синтетики органічної речовини, бактерії – як мінералізатори її. Багато бактерій мають медичне і ветеринарне значення як збудники хвороб.

**Еукаріоти** – ядерні організми, які мають ядро, оточене ядерною мембраною. Генетичний матеріал зосереджений переважно у хромосомах, які складаються з ниток ДНК та білкових молекул. Діляться ці клітини мітотично. Є центріолі, мітохондрії, пластиди. Серед еукаріотів є як одноклітинні, так і багатоклітинні організми.

**Жива клітина** – це упорядкована система, для якої є характерним отримувати ззовні, перетворювати і частково виділяти різні хімічні сполуки. У цілому це забезпечує фундаментальну властивість життя – *історичну неперервність біологічних процесів*.

Передача спадкової інформації здійснюється завдяки здатності клітини до ділення і характерна для всіх живих істот.

### Який об'єкт вважають живим?

За сучасними уявленнями для живого організму характерними є такі ознаки:

- 1) репродукція – здатність до відтворення, самовідтворення, розмноження;

- 2) використання та трансформація енергії (перетворення одного виду енергії до іншого);
- 3) метаболізм (обмін речовин);
- 4) чутливість, тобто сприйняття зовнішніх дій (подразнень) та подразливість – здатність реагувати на подразнення зміною свого стану (скорочення органів та окремих структур) або специфічною діяльністю (у формі різних рухів, наприклад, таксисів та тропізмів);
- 5) мінливість – здатність змінювати свої ознаки.

Кожна властивість окремо одна від одної може бути характерною і для неживого об'єкта (наприклад, якщо вдарити по каменю, він розіб'ється – характерна чутливість). Але лише разом взяті ці ознаки характеризують об'єкт в якості живого, і вся сукупність цих ознак з'являється вже на клітинному рівні. Найменшою одиницею живого є клітина.

### **Клітинна теорія**

Будову клітини вивчає наука цитологія. Тіла всіх живих організмів складаються з клітин, які вперше спостерігав у 1665 р. англійський фізик Роберт Гук. Значний внесок у вивчення клітини внесли Мальпігі, Левенгук, Браун.

Базуючись на роботах ботаніка М. Шлейдена, німецький зоолог Т. Шванн у 1838–1839 рр. сформулював гіпотезу, що клітина є структурною та функціональною основою життя, що рослинна та тваринна клітини схожі між собою (гомологічні), розвиваються за однаковим принципом – зароджуються в глибині клітин з деякої «зернистої маси» (теорія цитобластеми), а ріст тканин зумовлений утворенням нових клітин. Однак Шванн вважав, що багатоклітинний організм – це лише сума окремих клітин. Певні недоліки цих поглядів були в роботах Р. Вірхова.

У 1858 р. німецький патолог Р. Вірхов завершив створення клітинної теорії. Він не був прибічником ідеї самозародження життя та сформулював висновок про те, що клітини утворюються лише у результаті ділення попередніх (материнських) клітин – «кожна клітина з клітини». Погляди Шванна на функціонування багатоклітинного організму були розширені Вірховим і отримали назву теорії «клітинної держави», згідно з якою організм є сума клітин, упорядкованих подібно до держави. Незважаючи на те, що клітини тісно пов'язані одна з одною в тканинах, залежні, вони достатньо самостійні, діють самі, хоча й отримують стимули від інших клітин (головних). Такі погляди на організм були помилковими, бо той не сприймався як єдине ціле, в якому немає головного органа або головних клітин. У дійсності клітини об'єднані в тканини та органи, у функціональні системи, взаємозв'язані одна з одною у межах органу (тканини), і в той самий час їх діяльність регулюється міжклітинними, гуморальними та нервовими факторами.

Шлейден, Шванн та Вірхов є засновниками клітинної теорії, яка пізніше була розвинена іншими дослідниками.

### **Основні положення сучасної клітинної теорії:**

1 Клітина – основна структурна, функціональна та генетична одиниця живого. Поза клітиною життя не існує. Клітина – відкрита біологічна система, що обмінюється з навколишнім середовищем речовинами та енергією.

2 Клітини різних організмів гомологічні (схожі за будовою та походженням).

3 Клітина утворюється з попередньої клітини (материнської) в результаті ділення. Самозародження клітини з неживої матерії неможливе.

4 Клітина – структурно-функціональна одиниця багатоклітинного організму, який володіє новими властивостями та ознаками, не характерними клітинам. Організм – цілісна система тканин та органів, пов'язаних між собою складними формами регуляції.

**Хімічний склад** живих організмів відносно подібний. Всі хімічні елементи, що входять до складу клітин поділяють на чотири групи:

- *макроелементи* (вміст яких від 1% та вище): кисень, вуглець, азот, гідроген, кальцій та фосфор;

- *олігоелементи* (вміст 0,1-1%): калій, натрій, хлор, сірка, магній та залізо;

- *мікроелементи* (вміст менше 0,01%): цинк, марганець, кобальт, фтор, бром, йод;

- *ультрамікроелементи* (концентрація від  $10^{-4}$  до  $10^{-6}$  %) - належить решта елементів: бор, літій, алюміній, кремній, кадмій, селен та ін.

Подібність елементного складу живої і неживої природи свідчить про спільність їхнього походження.

Серед неорганічних сполук живих організмів *вода* виконує особливу роль. Вона є основним середовищем де відбуваються всі процеси обміну. Її вміст у більшості живих організмів становить 60 - 80 %, а у деяких (медузі) - до 98 %. Вода має унікальні хімічні та фізичні властивості. У неї відносно високі температури кипіння, плавлення та випаровування, що зумовлено взаємодією між молекулами води. Молекула води ( $H_2O$ ) полярна. В ній два атоми водню сполучаються з атомом кисню міцним ковалентним зв'язком, що виникає за рахунок утворення спільної пари електронів по одному від кожного атома. Молекула води електронейтральна, але на її полюсах розміщені позитивний і негативний заряди (полярність). Саме тому молекули води можуть притягуватись одна до одної за рахунок сил електростатичної взаємодії між частково негативним зарядом на атомі кисню однієї молекули та позитивним зарядом на атомі водню іншої. Такий тип зв'язку називається водневим, він у 15-20 разів слабший за ковалентний.

Вода значно кращий розчинник, ніж більшість інших рідин. Тому всі речовини поділяють на такі, що добре розчинні у воді – *гідрофільні* (багато кристалічних солей, кислоти та ін.), не розчинні – *гідрофобні* (ліпіди, деякі білки та ін.) та *амфідільні* (поєднують властивості обох класів). Більшість хімічних реакцій відбуваються тільки у водних розчинах. Вода визначає фізичні властивості клітини: об'єм, внутрішньоклітинний тиск. З нею пов'язана

регуляція теплового режиму організмів. Їй властива висока теплоємність, тобто здатність поглинати тепло за незначних змін своєї температури. Саме завдяки цьому вода забезпечує в клітині терморегуляцію.

Речовини, які мають скелети з ковалентно зв'язаних атомів вуглецю називають *органічними сполуками*. Майже всю суху речовину клітини складають білки, вуглеводи, ліпіди та нуклеїнові кислоти. Це відносно великі структури з високою молекулярною масою - макромолекули (біополімери).

Серед клітинних макромолекул за функціональним значенням і в кількісному відношенні провідна роль належить білкам. У тваринній клітині вони становлять 40-50%. *Білки* - це високомолекулярні полімери, мономерами яких є амінокислоти. Велика різноманітність білків забезпечується комбінаціями лише 20 амінокислот, які називають *основними*. Усі амінокислоти, що входять до складу білків, мають спільну групу атомів, яка складається з *аміногрупи* (- NH<sub>2</sub>), для неї характерні лужні властивості, та *карбоксихільної групи* (- COOH) з кислотними властивостями, які зв'язані одним і тим самим атомом вуглецю. А відрізняються одна від одної бічними ланцюгами (*радикалами*, чи *R-групами*), які у різних амінокислот неоднакові за хімічною структурою, електричним зарядом, розчинністю у воді. Амінокислоти класифікують відповідно до можливості їхнього синтезу в організмах – *замінні* та *незамінні*. Перші синтезуються в організмі людини чи тварин, а другі потрапляють до них лише з харчовими продуктами (їх синтезують рослини, гриби, бактерії). Білкові молекули утворюються за допомогою пептидних зв'язків між аміногрупою однієї амінокислотою та карбоксихільною групою іншої. З'єднані в процесі трансляції амінокислоти утворюють поліпептид. До складу простих білків входять тільки амінокислотами. До складу складних білків - ліпіди (ліпопротеїди), вуглеводи (глікопротеїди).

Білки відрізняються між собою не тільки кількістю мономерів та складом амінокислот, але й послідовністю їх розташування у поліпептидних ланцюгах - *первинна структура*. Різноманітність варіантів первинних структур білків дуже велика: навіть три пептиди, які складаються з трьох амінокислот можуть мати 6 варіантів. При розташуванні у просторі амінокислоти групуються в середині молекули поліпептида, а виникнення локальних водневих зв'язків між пептидними групами призводить до утворення  $\alpha$ -спіралей - *вторинної структури*. Регулярну вторинну структуру мають *фібрилярні білки* - довгі, видовжені, погано розчинні у воді (колаген, актин, міозин та ін.). Просторове розташування поліпептида у вигляді глобули носить назву *третинної структури*. *Глобулярні білки* мають вигляд сфери та добре розчинні у воді (гемоглобін, більшість ферментів). Якщо до складу білка входить декілька поліпептидів - їх взаємне розташування у просторі називають *четвертинною структурою*.

Основні функції білків: 1) структурна - з білків утворюються всі елементи, як клітини, так і організму в цілому; 2) захисна - білки створюють захисні покриви організму, утворюють антитіла; 3) регуляторна - білки-гормони беруть участь у регуляції багатьох метаболічних процесів; 4) каталітична - білки-

ферменти прискорюють хімічні реакції організму та забезпечують усі функції клітин; 5) рецепторна - білки-рецептори сприймають сигнали, перетворюють та передають їх у відповідну ділянку клітини або організму; 6) транспортна функція - білки здатні зв'язувати та транспортувати неорганічні іони і специфічні органічні речовини; 7) скоротлива, або рухова - забезпечує здатність клітин, тканин чи організму змінювати форму, рухатись; 8) енергетична - при розщепленні білків у клітині вивільняється енергія.

*Вуглеводи* – це органічні сполуки, загальна будова яких відповідає формулі  $C_x(H_2O)_y$ . У тваринних клітинах вуглеводи присутні в незначній кількості (1-5%), у рослинних їх значно більше (70-90%).

Вуглеводи поділяють на три основні класи: моносахариди, олігосахариди, полісахариди. Моносахариди (прості цукри) мають загальну формулу  $C_nH_{2n}O_n$ . У природі найпоширеніші гексози: фруктоза, глюкоза. Із пентоз більш відомі рибоза та дезоксирибоза, що входять до складу РНК та ДНК. Олігосахариди - полімерні вуглеводи, в яких моносахаридні ланки з'єднані ковалентним (глікозидним) зв'язком. Серед олігосахаридів найпоширеніші дисахариди: сахароза, лактоза, мальтоза та ін. Більшість вуглеводів полісахариди - біомолекули з високим ступенем полімеризації (крохмаль, целюлоза, глікоген та ін.). У живих організмах олігосахариди зустрічаються у комплексі із білками (глікопротеїни) та ліпідами (гліколіпіди).

У живих організмів вуглеводи виконують дві основні функції – енергетичну та будівельну. Полісахариди та олігосахариди розщеплюються до моносахаридів з наступним окисненням до  $CO_2$  та  $H_2O$ . При повному розкладі граму цих речовин вивільнюється 17,6 кДж енергії. Будівельна функція вуглеводів полягає в тому, що вони входять до складу опорних елементів.

*Ліпіди* – нерозчинні у воді (гідрофобні) органічні сполуки, які можна вилучити з клітини за допомогою неполярних розчинників. Практично всі ліпіди є складними ефірами жирних кислот та спирту. Жири є основною речовиною жирових включень в клітині. Їх вміст становить від 5% до 15% сухої маси, а в жировій тканині - до 90%.

Основні функції ліпідів: 1) енергетична – при повному розщепленні 1 г жирів до  $CO_2$  і  $H_2O$  виділяється 38,9 кДж енергії; 2) будівельна – ліпіди складають основу біологічних мембран, входять до складу нервових волокон; 3) захисна – захист органів від механічних пошкоджень; 4) теплоізоляційна – жири накопичуються у підшкірній жировій клітковині.

***Скорочені позначення амінокислот, їх заміненість (з) або незамінність (н) для людини:***

N n/n	Назва амінокислоти	Скорочення
1	Аланін (з)	Ала
2	Аргінін (з), (незамінна для дітей)	Арг
3	Аспарагін (з)	Асп
4	Аспарагінова кислота (з)	Асп
5	Валін (н)	Вал

6	Гістидин (з), (незамінна для дітей)	Гіс
7	Гліцин(з)	Глі
8	Глутамін (з)	Глн
9	Глутамінова кислота (з)	Глу
10	Ізолейцин (н)	Іле
11	Лейцин (н)	Лей
12	Лізін (н)	Ліз
13	Метіонін (н)	Мет
14	Пролін (з)	Про
15	Серин (з)	Сер
16	Тирозин (з)	Тир
17	Треонін (н)	Тре
18	Триптофан (н)	Три
19	Фенілаланін (н)	Фен
20	Цистеїн (з)	Цис

**Вміст в клітині хімічних сполук (в % на сиру масу):**

Речовини			
Неорганічні		Органічні	
Вода	70–80 %	Білки	10–20 %
Інші неорганічні речовини: катіони – K <sup>+</sup> , Na <sup>+</sup> , Ca <sup>++</sup> , Mg <sup>++</sup> , аніони – Cl <sup>-</sup> , HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	1,0–1,5 %	Жири	1–5 %
		Нуклеїнові кислоти(ДНК, РНК)	1–2 %
		Вуглеводи	0,2–2,0 %
		Низькомолекулярні органічні речовини	0,1–0,5 %

## ПОВЕРХНЕВИЙ АПАРАТ КЛІТИНИ

Основними складовими поверхневого апарату клітини є біомембрана та глікокалікс. Клітинні мембрани, які є найважливішим компонентом живої клітини, побудовані за єдиним принципом. Згідно рідинно-мозаїчної моделі, запропонованої в 1972 р. Д. Ніколсоном і С. Сінгером, до складу мембран входить бімолекулярний шар ліпідів, з яким пов'язані молекули білків.

**Ліпіди** – це нерозчинні у воді речовини, молекули яких поділяються на дві частини: гідрофільну «головку» та гідрофобні «хвости». В біомембрані молекули ліпідів обох шарів обернені одна до одної гідрофобними хвостами, а їх гідрофільні голівки залишаються зовні, утворюючи гідрофільні поверхні. До складу мембран входять три групи ліпідів: фосфоліпіди, гліколіпіди та холестерин.

Білки мембран можна розділити на дві групи: периферійні (ті, що лежать на одній з поверхонь мембрани) та інтегральні (ті, що тією чи іншою мірою занурені в мембрану). Положення занурених білків в мембрані стабілізується периферійними білками.

### **Функції біологічних мембран:**

1. *Обмежуюча.* Мембрана обмежує цитоплазму від міжклітинного простору, і більшість клітинних органел від цитоплазми, захищає клітину від проникнення непотрібних речовин, підтримує її гомеостаз.

2. *Формування гідрофобної зони.* Гідрофобна зона є основним бар'єром, що оберігає клітину від проникнення більшості речовин. Ряд найважливіших метаболічних процесів протікає тільки в неполярному середовищі.

3. *Бар'єрна.* Через мембрану проходять далеко не всі речовини, які знаходяться в клітині і поза її межами, тобто мембрана є напівпроникною.

4. *Транспортна.* Це перенесення речовин через мембрану, яка забезпечує переміщення певних молекул та іонів, створює трансмембранну різницю електричного потенціалу.

5. *Компартменталізація клітини.* Система внутрішніх мембран розділяє вміст клітини на відсіки (компартменти). В них зосереджені певні речовини, необхідні для виконання конкретних функцій. Всі мембранні органели є внутрішньоклітинними компартментами.

6. *Утворення органел.* Мембранні органели забезпечують одночасне протікання багатьох різноспрямованих метаболічних процесів.

7. *Рецепторна.* Наявність в мембрані різноманітних рецепторів, що сприймають хімічні сигнали у вигляді гормонів, медіаторів та інших біологічноактивних речовин, обумовлює здатність клітини змінювати метаболічну активність.

8. *Утворення міжклітинних контактів.* Біомембрани можуть утворювати наступні види контактів:

- *простий контакт* (зближення мембран клітин на відстань 15-20 нм);
- *щільний замикальний контакт*, непроникний для макромолекул і іонів(злиття ділянок плазмалемі сусідніх клітин);
- *десмосоми* (ділянки ущільнення між клітинами, які утворюють механічні зв'язки);
- *щілинний контакт*;
- *синаптичний контакт* (нейрони).

Наведені види контактів важливі для взаємодії клітин і утворення тканин.

9. *Енерготрансформуюча.* Створення градієнта заряду на внутрішній мембрані мітохондрії. Використання цього потенціалу для утворення АТФ.

Інтегральні білки забезпечують передачу інформації в двох напрямках: через мембрану у бік клітини і назад. Інтегральні білки бувають двох типів: переносники і каналоутворюючі. Останні вистилають канали, заповнені водою. Через неї здійснюється проходження ряду розчинених неорганічних речовин з одного боку мембрани на інший. Більшість білків мембрани є ферментами.

Напівінтегральні білки утворюють на мембрані біохімічний «конвейер», на якому в певній послідовності здійснюється перетворення речовин.

На зовнішній поверхні плазматичної мембрани в тваринній клітині білкові ліпідні молекули пов'язані з вуглеводними ланцюгами і утворюють *глікокалікс*. Вуглеводні ланцюги виконують роль рецепторів. Завдяки ним здійснюється міжклітинне розпізнавання, клітина набуває здатності специфічно реагувати на зовнішні впливи.

Під біомембраною з боку цитоплазми є кортикальний шар і внутрішньоклітинні фібрилярні структури, що забезпечують її механічну стійкість.

В рослинних клітинах ззовні мембрани розташована щільна структура - клітинна оболонка, або клітинна стінка, що складається з полісахаридів (в основному целюлоза). Вона виконує захисну функцію, утворює зовнішній каркас клітини, надає їй форми і бере участь у формуванні осмотичних властивостей.

## ТРАНСПОРТ РЕЧОВИН ЧЕРЕЗ БІОМЕМБРАНУ

Одна з найважливіших властивостей біомембрани пов'язана зі здатністю пропускати в клітину або з неї різні речовини. Це необхідно для підтримки постійності її складу (гомеостазу). Механізм транспорту речовин через мембрану залежить від розмірів частинок, що транспортуються. Малі молекули і іони проходять через мембрани шляхом *пасивного* і *активного* транспорту. Перенесення макромолекул і великих частинок здійснюється за рахунок утворення оточених мембраною пухирців і називається *ендоцитозом* або *екзоцитозом*.

**Пасивний транспорт** відбувається без витрати енергії АТФ за концентраційним градієнтом. Основними видами пасивного транспорту є дифузія та осмос.

*Дифузія* – транспорт молекул і іонів через мембрану з області з високою концентрацією в область з нижчою їх концентрацією, тобто речовини перетинають мембрану за градієнтом концентрації. Дифузія може бути простою і полегшеною. Наприклад, якщо речовини добре розчиняються в жирах, то вони проникають в клітину шляхом *простої дифузії*. Кисень, що використовується клітинами при диханні, і вуглекислий газ, що утворюється в цьому процесі, швидко дифундують через мембрани. Речовини, які нерозчиняються в жирах і не проходять через мембранні пори, транспортуються через іонні канали та за допомогою білків-переносників. Це складні глобулярні білки, які мають високу спорідненість до певних молекул. Завдяки дифузії відбувається перенесення глюкози, амінокислот і деяких іонів.

Це *полегшена дифузія*. Наприклад, надходження глюкози в еритроцити відбувається шляхом полегшеної дифузії.

*Осмозом* називається транспорт розчинника через напівпроникну мембрану. В живих системах таким розчинником є вода, яка здатна проходити

через спеціальні водяні канали, утворені білками-аквапоринами, і переносити молекули і іони розчинених в ній речовин.

**Активний транспорт** – перенос молекул через мембрану за допомогою спеціальних білків проти концентраційного градієнту з витратою енергії АТФ. Ці білки є ферментами і називаються АТФазами або іонними помпами.

*Натрій - калієва АТФаза* ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФаза або  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -насос).  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -насос викачує 3 іони  $\text{Na}^+$  з клітини в обмін 2 іони  $\text{K}^+$ . Фермент регулює концентрацію  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$  всередині клітини, потоки  $\text{H}_2\text{O}$ , підтримує постійний об'єм клітини, забезпечує  $\text{Na}^+$ -зв'язаний транспорт багатьох молекул, які беруть участь в створенні мембранного потенціалу і потенціалів дії.

*Кальцієва АТФаза* ( $\text{Ca}^{2+}$ -АТФаза або  $\text{Ca}^{2+}$ -насос).  $\text{Ca}^{2+}$ -насос викачує іони кальцію з клітини, регулюючи концентрацію  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазмі, який є необхідним для процесу м'язового скорочення.

В мембранах є також рецепторні білки. Вони специфічно зв'язують фізіологічноактивні речовини, зокрема гормони та нейромедіатори, забезпечуючи певну реакцію клітин.

Макромолекули і більші частинки проникають через мембрану всередину клітини шляхом ендоцитозу, а виділяються з неї - екзоцитозом.

При ендоцитозі плазматична мембрана утворює впинання або вирости, які потім відшнуровуються і перетворюються на внутрішньоклітинні пухирці, що містять захопленій клітиною матеріал. Таким чином, поглинені речовини потрапляють в клітину в мембранній упаковці. Ці процеси відбуваються з витратою енергії АТФ. Видами ендоцитозу є піноцитоз, фагоцитоз та опосередкований рецепторами ендоцитоз.

*Піноцитоз* – це процес поглинання рідини і розчинених в ній речовин з утворенням специфічних мембранних пухирців.

*Фагоцитоз* – це процес захоплення і поглинання клітиною великих частинок (іноді цілих клітин і їх частин). Спеціальні клітини, що здійснюють фагоцитоз, називаються фагоцитами. В результаті утворюються великі пухирці -*фагосоми*.

*Опосередкований рецепторами ендоцитоз* характеризується поглинанням зпозаклітинної рідини певних макромолекул за участю мембранних рецепторів. Рецептори зв'язують молекулу й ініціюють відповідь. Вони представлені трансмембранними білками, що мають спеціальну ділянку для зв'язування фізіологічно активних молекул: гормонів і нейромедіаторів. Багато рецепторних білків у відповідь на зв'язування певних молекул змінюють транспортні властивості мембран. Внаслідок цього може змінюватися полярність мембран, генеруватися нервовий імпульс або змінюватися обмін речовин.

Плазматична мембрана бере участь і у виведенні речовин з клітини, яке відбувається в процесі *екзоцитозу*. Таким чином з клітини виводяться гормони, білки, жирові краплі та інші продукти життєдіяльності клітини. Деякі білки, що секретуються клітиною, упаковуються в транспортні везикули, які безперервно переносяться до плазматичної мембрани, зливаються з нею, вивільняючи вміст в позаклітинний простір. Такий процес є характерним для всіх еукаріотичних

клітин.

## **ЦИТОПЛАЗМА**

Цитоплазма складає основну масу клітини. Це весь її внутрішній вміст, за винятком ядра. Містить 75-85 % води, 10-20 % білків і багато інших речовин, але в менших кількостях. При вивченні клітини за допомогою світлового мікроскопа цитоплазма представляється гомогенною, безбарвною, прозорою, в'язкою рідиною. Проте, електронний мікроскоп дозволив побачити складну багатокомпонентну, поліфункціональну, високовпорядковану структуру цитоплазми. Цитоплазма складається з цитозолу (цитоплазматичний матрикс), внутрішньоклітинних органел і включень.

**Цитозоль.** Цитозоль складає значну частину цитоплазми (~55 % загального об'єму клітини) за винятком органел. Цитозоль – це структурований колоїд, що складається з складної суміші розчинених у воді органічних макромолекул – білків, жирів, вуглеводів, малих органічних молекул (амінокислот, моносахаридів, нуклеотидів, жирні кислоти і т. п.), а також неорганічних речовин. Містить до 10 000 різних видів білків, здебільшого ферментів.

### ***Фізичні властивості цитозолу:***

1. Колоїд може переходити з більш рідкого стану - золю, в більш твердий стан – гель.
2. Постійний броунівський рух молекул і постійне зіткнення молекул ініціює метаболічні реакції.
3. Перехід ділянок цитоплазми зі стану гелю в стан золю і навпаки обумовлює *циклоз* – рух цитоплазми.
4. За допомогою хімічних буферів підтримується постійність рН.
5. Підтримується певний розмір і форма клітини.

### ***Хімічний склад і властивості цитозолу:***

1. Неорганічні речовини: вода, солі, газ. Властивості води:
  - розчинник для всіх речовин клітини;
  - багато речовин іонізуються водою;
  - середовище для протікання реакцій та учасник багатьох з них;
  - вода сприяє пересуванню речовин в клітині, з клітини і в клітину;
  - вода є хорошим терморегулятором.
2. Органічні речовини: білки, вуглеводи, ліпіди, нуклеотиди.
  - органічні речовини забезпечують специфіку будови та функцій клітин;
  - запасні речовини – глікоген, ліпіди;

### ***Біологічні властивості цитозолу:***

1. Забезпечення метаболізму;
2. Здатність до руху;
3. Забезпечення росту і диференціювання клітин;
4. Підтримка гомеостазу клітини;
5. Містить органели, сприяє виконанню ними специфічних функцій.

## ОРГАНЕЛИ

Органели – постійні компоненти клітини, що мають певну будову і виконують певні функції. Їх можна розділити на дві групи: мембранні і немембранні. Мембранні органели мають одну або дві мембрани.

До *одномембранних* органел відносять ендоплазматична сітка (ЕПС), або ендоплазматичний ретикулум (ЕР), комплекс Гольджі (КГ), лізосоми, пероксисоми та ін. До *двомембранних* органел відносять мітохондрії й пластиди, а до *немембранних* – рибосоми, клітинний центр, притаманний клітинам тварин.

## ОДНОМЕМБРАННІ ОРГАНЕЛИ

*Ендоплазматична сітка* (ЕПС) знайдена у всіх еукаріотичних клітинах, але відсутня в прокаріотичних клітинах, яйцеклітині і зрілих еритроцитах. ЕПС утворена сіткою мембранних трубочок, цистерн і овальних везикул. ЕПС структурово пов'язана з оболонкою ядра. Розрізняють два типи ЕПС: гладеньку і зернисту, хоча вони структурово пов'язані між собою. Зерниста ЕПС несе на своїй поверхні рибосоми, яких немає на поверхні гладенької ЕПС.

### *Функції зернистої ЕПС:*

1. Участь в процесі синтезу білків;
2. Накопичення і модифікація білків, що синтезуються;
3. Упаковка білків у везикули, які синтезуються і транспортуються до місця використання;
4. Утворення мембранної системи гладенької ЕПС.

### *Функції гладенької ЕПС:*

1. Синтез фосфоліпідів та вуглеводів;
2. Накопичення і модифікація синтезованих речовин;
3. Упаковка їх у везикули і транспортування до місця використання;
4. Участь в процесах детоксикації шляхом біохімічного ферментативного перетворення токсинів у нетоксичні речовини, які є більш зручними для екскреції.

*Комплекс Гольджі* (КГ), або *апарат Гольджі* (АГ) - органела, знайдена в клітині італійським дослідником Камілло Гольджі в 1898 р.

Він утворений комплексом з десятків ущільнених дископодібних мембранних цистерн, мішечків та трубочок. Секреторні клітини мають сильно розвинену цю органелу. Внутрішній простір КГ заповнений матриксом, який містить спеціальні ферменти.

КГ має дві зони: зону формування, куди поступає матеріал з ЕПС за допомогою транспортних везикул, і зону дозрівання, де формується секрет ізрілі секреторні мішечки.

### ***Функції комплексу Гольджі:***

1. Накопичення і модифікація синтезованих в ЕПС макромолекул;
2. Утворення складних секретів і секреторних везикул;
3. Синтез і модифікація вуглеводів, утворення глікопротеїнів;
4. КГ грає важливу роль в оновленні цитоплазматичної мембрани шляхом утворення мембранних везикул та їх подальшого злиття з клітинною мембраною;
5. Утворення лізосом і пероксисом.

### ***Спеціальні функції комплексу Гольджі:***

1. Формування акросоми сперматозоїда під час сперматогенезу;
2. Віттелогенез – процес синтезу і формування жовтка в яйцеклітині.

***Лізосоми*** (від грец. lisis - руйнування, розщеплювання, сома – тіло) – пухирці більших або менших розмірів, заповнені гідролітичними ферментами (протеазами, нуклеазами, ліпазами і іншими).

Лізосоми в клітинах не є самостійними структурами. Вони утворюються за рахунок активності ЕПС та КГ. Основна функція лізосом - внутрішньоклітинне розщеплення і перетравлення речовин, які надійшли в клітину або знаходяться в ній.

Розрізняють первинні і вторинні лізосоми (травні вакуолі, фагосоми, аутолізосоми), залишкові тільця, аутофагуючі вакуолі.

1. *Первинні лізосоми* – тільця невеликих розмірів з рівномірним нещільним вмістом. Ферменти знаходяться в неактивному стані.
2. *Вторинні лізосоми* – більші тільця з нерівномірним вмістом. В них відбувається активний процес перетравлення макромолекул та клітинних структур. Утворюються шляхом злиття первинних лізосом з речовинами, які поглинаються клітиною.
3. *Залишкові тільця*. Неперетравлений в лізосомах матеріал залишається в них, зменшується в розмірах, утворюючи залишкові тільця в цитоплазмі.

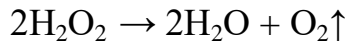
*Аутофагуючі вакуолі*. Первинні лізосоми можуть зливатися з зовнішніми і внутрішніми структурами клітини і руйнувати їх. При цьому утворюються великі пухирці, вкриті загальною мембраною, різної форми і щільності. Такі тільця називаються *аутофагосомами*, а сам процес перетравлення цілої клітини – *аутофагія*.

### ***Функції лізосом:***

1. Перетравлення речовин, які надходять в клітину ззовні в процесі фагоцитозу.
2. Перетравлення пошкоджених внутрішньоклітинних макромолекул і органел та тих, що виконали свою функцію (аутофагія).
3. Участь у перетравлення загиблих клітин.
4. Рециклізація органічних молекул, розщеплення білків, вуглеводів та нуклеїнових кислот до мономерів для повторного їх використання в процесах синтезу.

Порушення функціонування лізосом призводить до розвитку важких патологічних станів організму. Це спадкові захворювання, що одержали назву *хвороб накопичення*, оскільки пов'язані з аномальним накопиченням в клітині «неперетравлених» речовин, які заважають нормальному функціонуванню клітини.

**Пероксисоми** – дрібні мембранні пухирці, які містять ферменти каталазу та пероксидазу. Свою назву ці органели одержали від перекису водню ( $H_2O_2$ ), який утворюється в клітині в біохімічних реакціях. Ферменти пероксисом, перш за все каталаза, нейтралізують цю токсичну сполуку, викликаючи її розщеплення з виділенням води і кисню.



Пероксисоми також беруть участь в метаболізмі ліпідів, холестерину та ін. При генетичних порушеннях, коли в клітинах печінки і нирок новонародженого відсутні пероксисоми (хвороба Цельвегера), дитина живе всього декілька місяців.

У цитоплазмі клітин рослин містяться **вакуолі**. Вони відокремлені від цитоплазми одинарною мембраною – *тонопластом*. Порожнина вакуолі заповнена клітинним соком, який є водним розчином неорганічних солей, глюкози, органічних кислот та інших речовин. Вони виконують запасуючу, видільну, осмотичну та лізосомну функції.

Ендоплазматична сітка, комплекс Гольджі, лізосоми і вакуолі утворюють *вакуолярну систему* клітини, окремі елементи якої можуть переходити один в один при перебудові і зміні функції мембран.

## ДВОМЕМБРАННІ ОРГАНЕЛИ

**Мітохондрії** – це органели, які перетворюють енергію хімічних зв'язків органічних речовин в енергію фосфатних зв'язків молекул АТФ, які клітині зручно використовувати для всіх видів її діяльності. Мітохондрії є досить великими органелами (0,2–2,0 мкм), вкритими двома мембранами. Вони зустрічаються майже у всіх еукаріотичних клітинах, за винятком анаеробних найпростіших і еритроцитів. Мітохондрії хаотично розподілені по цитоплазмі, хоча частіше виявляються біля ядра або в місцях з високими потребами енергії.

*Зовнішня мембрана* мітохондрій легко проникна для багатьох невеликих молекул. Вона містить ферменти, що перетворюють речовини в реакційноздатні субстрати.

*Внутрішня мембрана* утворює вирости всередину матриксу – *кристи*. На цих мембранах розташовані ферменти, які обумовлюють процеси утворення АТФ, наприклад, окислювально-відновні ферменти, АТФ-синтетази та специфічні транспортні білки.

*Міжмембранний простір* зокрема використовується для створення градієнта іонів водню на внутрішній мембрані.

*Матрикс* – це вміст мітохондрії, де протікає значна кількість біохімічних реакцій. У матриксі виявляються рибосоми і молекули мітохондріальної ДНК,

які забезпечують синтез частини необхідних для функціонування мітохондрій білків.

Основна інтегральна функція мітохондрій - утворення молекул АТФ, що містять макроергічні зв'язки між фосфатними залишками.

Перед поділом клітини кількість мітохондрій в цитоплазмі збільшується, а потім вони більш менш рівномірно розподіляються між дочірніми клітинами.

**Пластиди** – двомембранні органели клітин рослин і деяких тварин (джгутикових). У клітинах вищих рослин розрізняють три типи пластид: хлоропласти, хромопласти та лейкопласти.

*Хлоропласти* – забарвлені у зелений колір завдяки пігменту хлорофілу. Вони виконують функцію фотосинтезу. *Лейкопласти* – безбарвні пластиди, які відрізняються від хлоропластів відсутністю розвиненої ламелярної системи. В них запасуються поживні речовини. *Хромопласти* – пластиди, які надають забарвлення (жовтого, червоного та ін.) пелюсткам, плодам, листкам.

## НЕМЕМБРАННІ ОРГАНЕЛИ

**Рибосоми** це невеликі немембранні органели. Вони містяться в цитоплазмі, мітохондріях і пластидах. Кожна рибосома складається з двох частин: малої і великої субодиниць. До складу першої входять молекули білку і одна молекула рибосомальної РНК (рРНК), до другої – білки і три молекули рРНК. Субодиниці рибосом збираються в ядерці.

Рибосоми можуть вільно знаходитись в цитоплазмі або бути зв'язані з ЕПС, входячи до складу зернистої ЕПС.

Основною функцією рибосом є синтез білку. Білки, що утворилися на рибосомах, сполучених з мембраною ЕПС, надходять в її цистерни, тоді як білки, що синтезуються на вільних рибосомах, залишаються в гіалоплазмі. Наприклад, в еритроцитах на вільних рибосомах синтезується гемоглобін.

**Цитоскелет** – це сітка білкових фібрил і мікротрубочок, що покривають зсередини цитоплазматичну мембрану і пронизують внутрішній простір клітини. Він притаманний всім еукаріотичним клітинам, лежить в основі війок і джгутиків найпростіших, хвостиків сперматозоїдів, веретена поділу клітин. Цитоскелет складається з трьох типів структур: *мікротрубочок* (найтовщі елементи), утворених декількома білковими фібрилами з глобулярного білку тубуліну; *мікрофіламентів* (найтонші елементи), утворених глобулярним білком актином; їм притаманна скоротливість; *проміжних філаментів* (комбінація декількох мікрофіламентів).

Елементом цитоскелету притаманна здатність збиратися з мономерів при необхідності і розбиратися після виконання певної функції.

### **Функції цитоскелету:**

1. Підтримка об'єму і форми клітин;
2. Зміна форми клітин;
3. Пересування органел і транспортних везикул;

4. Утворення мультиферментних комплексів;
5. Структуризація цитозолю та інтеграція цитоплазми;
6. Утворення веретена поділу під час мітозу;
7. Утворення війок і джгутиків у найпростіших;
8. Утворення міжклітинних контактів (десмосом);
9. Забезпечення скоротливої функції м'язових волокон;
10. Зміна фазового стану цитозолю: перехід золь - гель шляхом регульованого розбирання або збирання елементів цитоскелету.

**Клітинний центр** (центросома) – немембранна органела, розташована поблизу ядра. Складається з двох взаємоперпендикулярних *центріолей*. Кожна центріоль являє собою циліндр, стінки якого утворені триплетами радіально розташованих мікротрубочок. Клітинний центр має власну нуклеїнову кислоту, завдяки чому кількість центріолей в клітині подвоюється перед поділом її генетичного матеріалу.

Основними функціями клітинного центру є формування веретена поділу в клітинах, що діляться, та утворення мікротрубочок цитоскелету.

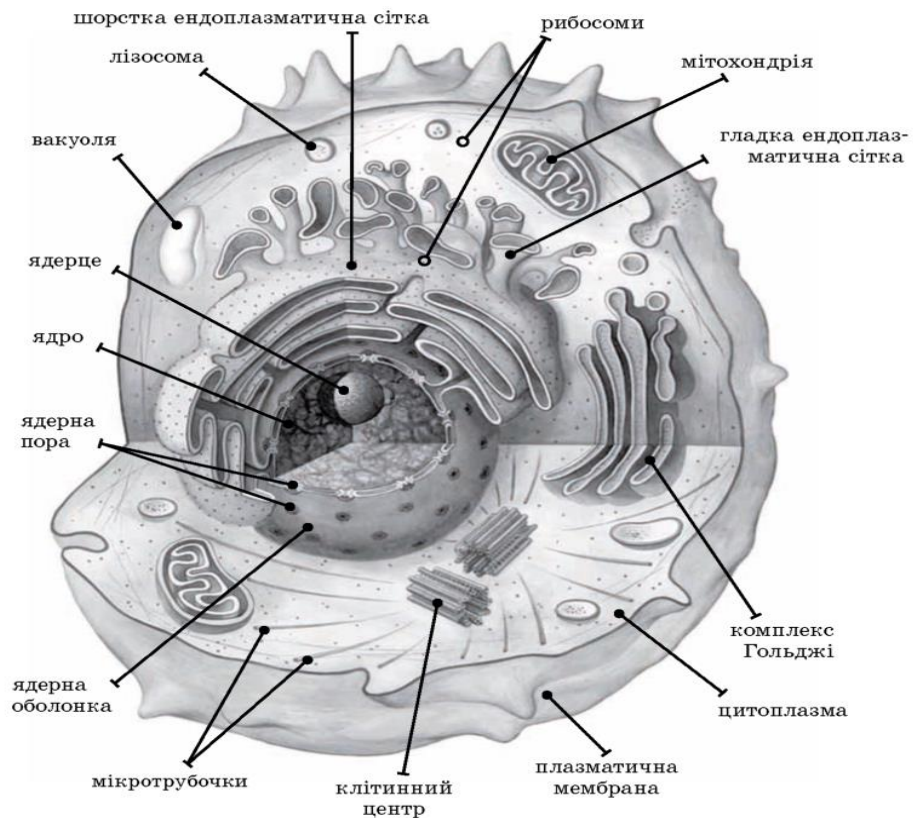
**Базальні тільця** лежать в цитоплазмі в основі війок та джгутиків. Кожне базальне тільце є циліндром, утвореним дев'ятьма триплетами мікротрубочок. Базальні тільця здатні відновлювати війки та джгутики після їхньої втрати.

**Війки та джгутики** можна віднести до органел спеціального призначення, оскільки вони зустрічаються в небагатьох клітинах, зокрема війкового епітелію, сперматозоїдах, у найпростіших, у зооспор водоростей, мохів, папоротей і т.п.

До органел спеціального призначення відносять також *міофібрили* м'язових волокон, *нейрофібрили* нейронів.

## **ВКЛЮЧЕННЯ**

У цитоплазмі клітин є також *включення* - непостійні компоненти, що виконують функцію запасання поживних речовин (краплі жиру, глібкі глікогену), різних секретів, підготовлених до виведення з клітини. До включень відносять також деякі пігменти (білірубін, ліпофусцин) та ін. Включення синтезуються в клітині в процесі її життєдіяльності та метаболізуються.



**Рис. 4. Будова клітини**

**Ядро** є найбільшою і найважливішою двомембранною органелою еукаріотичних клітин (середні розміри ядра складають близько 10 мкм). Ядро хоча б на одному з етапів диференціювання містять всі еукаріотичні клітини. Воно розташовується в цитоплазмі, і завжди займає центральне положення.

Форма ядра частіше всього кругляста або куляста, але зустрічаються також і видовжені, лопатеві і розгалужені ядра. Їх форма може залежати від форми клітини або її функціонального стану. Наприклад, в лейкоцитів в процесі життєдіяльності ядро може набувати сегментованої форми.

Ядро виконує генетичну і морфологічну функції. Генетична функція ядра полягає в зберіганні і передачі спадкової інформації, яка передається дочірнім клітинам при розподілі. Морфологічна функція ядра полягає в постійному контролі життєдіяльності клітини. Цей контроль здійснюється за допомогою мРНК, які синтезуються в ядрі в процесі реалізації певних генетичних програм при диференціюванні клітини або у відповідь на дію чинників зовнішнього середовища.

Роль ядра в клітині була доведена в експериментах на одноклітинній водорості ацетабулярії, якій притаманна дуже високою здатність до регенерації. Розділення клітини на дві частини шляхом перерізання ніжки, при якому ядро залишалося в одній з частин, приводило до побудови частиною водорості з ядром іншої частини, тоді як без'ядерна частина гинула. А обмін ділянками ніжки з ядром ацетабулярій білого і зеленого кольору викликав через деякий час зміну кольору і решти частини рослини, що була пересаджена.

У зв'язку з виконанням тієї або іншої функції ядро може знаходитися в

стані поділу або в метаболічно активному стані. Будову ядра і його структурних компонентів звичайно розглядають в період його метаболічної активності.

Основну масу ядра складають білки – до 96%. 80% з них доводиться на частку нуклеопротейнів: близько 70% – дезоксирибонуклеопротейнів (ДНП) і близько 10% – рибонуклеопротейнів (РНП). В ядрі зосереджена майже вся ДНК клітини (99%) і набагато менше РНК. Присутні в ядрі і прості білки (гістони, глобуліни). В ньому міститься багато білків-ферменти, наприклад, ферменти, що каталізують реакції синтезу нуклеотидів, нуклеїнових кислот, білків та ін. В ньому також присутні амінокислоти, нуклеотиди, ліпіди і невелика кількість мінеральних речовин, зокрема іони кальцію, мангану, феруму, купруму та ін.

Основними структурними компонентами ядра є ядерна оболонка, ядерний матрикс, хроматин і ядерця.

**Ядерна оболонка (каріотека)** утворена двома мембранами, між якими знаходиться порожнина – перинуклеарний простір. Зовнішня мембрана безперервно зв'язана з мембранами гранулярного ендоплазматичного ретикулу, а перинуклеарний простір сполучається з порожнинами його каналців і цистерн. Зовнішня мембрана може бути шорсткою від прикріплених до неї рибосом.

Місцями внутрішня і зовнішня мембрани оболонки зливаються і утворюють пори. Навкруги пори між краями мембран розташовуються білкові глобули, і в центрі порового отвору також є крупна глобула. Отвір пори покритий тонкою діафрагмою. За складність будови ядерні пори називають поровими комплексами. Через порові комплекси здійснюється транспорт речовин. З ядра в цитоплазму виходить РНК і субодиниці рибосом, а з цитоплазми в ядро надходять моонуклеотиди та білки, в тому числі ферменти, а також АТФ й іони. Порові комплекси займають від 10 до 50% поверхні ядерної оболонки залежно від типу клітин та їх активності. В ядрах молодих і метаболічно активних клітин порових комплексів зазвичай більше. Функція ядерної оболонки полягає в регуляції обміну речовин між ядром і цитоплазмою. На внутрішній стороні ядерної оболонки розташовані білки ядерної ламіни, які надають форму і об'єм самій органелі, беруть участь у збиранні ядерної оболонки після поділу генетичного матеріалу. До них прикріплюються також частини хромосом.

Основну речовину ядра – ядерний матрикс – називають **нуклеоплазмою**, або **каріоплазмою**. Нуклеоплазма є безструктурною масою, в якій помітні гранули. Вона пов'язана з матриксом цитоплазми через ядерні пори. В нуклеоплазмі міститься багато білків-ферментів, що каталізують обмін амінокислот, нуклеотидів, білків і таке ін. Функції нуклеоплазми, як і цитоплазматичного матриксу, полягають у взаємозв'язку всіх структурних компонентів ядра, і здійсненні ряду ферментних реакцій.

**Ядерця** – непостійні структури: вони зникають на початку поділу клітини і знову з'являються в кінці його. Утворення їх пов'язане з хромосомами, які мають ділянку з ядерцевим організатором. Ядерця містять білки і РНК. Основні

функції ядерець: 1) синтез рибосомальної РНК; 2) утворення субодиниць рибосом; 3) синтез ядерних білків (гістонів).

**Обмін речовин і енергії, або метаболізм** - сукупність хімічних і фізичних перетворень речовин і енергії, які відбуваються в живому організмі і забезпечують його життєдіяльність. Енергія, яка звільняється в процесі метаболізму необхідна для здійснення роботи, росту, розвитку і забезпечення структури і функцій всіх клітинних елементів. Обмін речовин і енергії складає єдине місце. Обмін речовин складається з процесів асиміляції і дисиміляції.

**Асиміляція** (анаболізм) – процес засвоєння організмом речовин, при якому витрачається енергія.

**Дисиміляція** (катаболізм) - процес розкладу складних органічних сполук, який протікає виділенням енергії. Єдиним джерелом енергії для організму людини являється окислення органічних речовин, які поступають з їжею. При розщепленні харчових продуктів до кінцевих елементів - вуглекислого газу і води – виділяється енергія.

### **Тема 3. Життєвий цикл клітини. Онтогенез**

У житті клітини розрізняють життєвий цикл і клітинний цикл.

**Життєвий цикл** значно довший – це період від утворення клітини внаслідок поділу материнської клітини і до наступного поділу або до загибелі клітини. Впродовж життя клітини ростуть, диференціюються, виконують специфічні функції.

**Клітинний цикл** значно коротший. Це власне процес підготовки до поділу (інтерфаза) і сам поділ. Тому цей цикл називають ще мітотичним.

Періодизація на життєвий і мітотичний цикли досить умовна, оскільки життя клітини – безперервний, неподільний процес.

**Клітинний цикл складається з інтерфази, мітозу і цитокінезу.** Тривалість клітинного циклу в різних організмах різна.

*Інтерфаза* – це підготовка клітини до поділу, на її частку припадає 90% усього клітинного циклу. На цій стадії відбуваються найбільш активні метаболічні процеси. Ядро має відповідну форму, що оточена двошаровою ядерною мембраною з порами.

У інтерфазному ядрі проходить підготовка до поділу. Інтерфаза поділяється на періоди:  $G_1$ ,  $S$ ,  $G_2$ .

$G_1$  – пресинтетичний період, період росту клітини, який передуює реплікації ДНК. Тут відбуваються такі біохімічні процеси: синтез РНК, білків, зростає кількість рибосом і мітохондрій, відбувається накопичення енергетичного матеріалу для здійснення структурних перебудов і складних рухів під час поділу.

Клітина інтенсивно росте і може виконувати свою функцію. Набір генетичного матеріалу буде  $2n2c$  ( $n$  – кількість хромосом,  $c$  – кількість хроматид) .

**S** – синтетичний період, під час якого подвоюється ДНК, кожна хромосома внаслідок реплікації створює собі подібну структуру. Відбувається синтез РНК і білків, мітотичного апарату і подвоєння центріоль. Набір генетичного матеріалу становить  $2n4c$ .

**G<sub>2</sub>** – постсинтетичний період, під час якого клітина запасається енергією. Синтезуються білки ахроматинового веретена, йде підготовка до мітотичного поділу. Генетичний матеріал становить  $2n4c$ .

Після досягнення клітиною певного стану (накопичення білків, подвоєння кількості ДНК та ін.), вона готова до поділу.

### **Існує два основних способи поділу ядер соматичних клітин: мітоз і амітоз.**

**Мітоз** – (від грец. *μίτος* – нитка) – непрямий поділ ядра, при якому відбувається точний розподіл спадкового матеріалу. Внаслідок мітозу кожна дочірня клітина отримує повний набір хромосом і за складом ідентична материнській клітині. Мітотичний поділ є переважаючим типом поділу еукаріотичних соматичних клітин і характерний для всіх багатоклітинних організмів. Мітоз настає після інтерфази і умовно поділяється на такі фази: профазу, метафазу, анафазу і телофазу.

**Профаза** – (від грец. *πρό* – до, і *φάσις* – поява) – початкова стадія мітозу. У цій фазі ядро збільшується в розмірах, хроматинові нитки в результаті спіралізації наприкінці профази стають короткими, товстими, мають вигляд видимого клубка. Хромосоми складаються з двох половинок – хроматид, утримуються за допомогою центромери. Профаза завершується зникненням ядерця, центріолі розходяться до полюсів з утворенням веретена поділу. Ядерна мембрана розчиняється і хромосоми розміщуються в цитоплазмі. До центромер прикріплюються нитки веретена з обох полюсів.

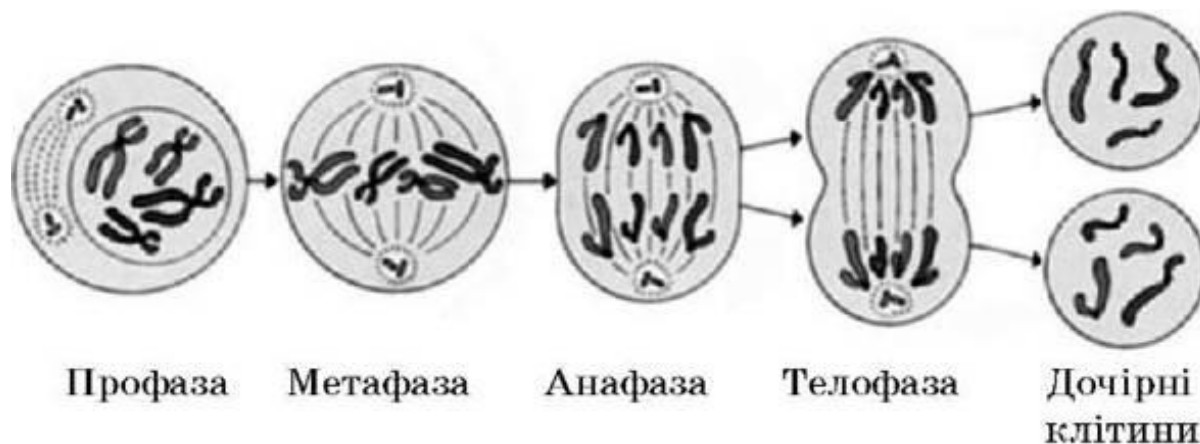
**Метафаза** - (від грец. *μετά* – між, після) розпочинається рухом хромосом у напрямку до екватора, які утворюють метафазну пластинку. У цій фазі можна підрахувати число хромосом у клітині. Набір генетичного матеріалу становить  $2n4c$ . Метафазну пластинку використовують у цитогенетичних дослідженнях для визначення числа і форми хромосом. За часом це найкоротша фаза поділу.

У **анафазі** (від грец. *άνά* – вверх) сестринські хроматини відходять одна від одної, розділяється з'єднуюча їх центромерна ділянка. Всі центромери діляться одночасно. Кожна хроматида з окремою центромерою стає дочірньою хромосомою і по нитках веретена починає рухатися до одного з полюсів. Набір генетичного матеріалу клітини становить  $4n4c$ .

**Телофаза** – (від грец. *τέλος* – кінець) – кінцева стадія мітозу. Хромосоми, які досягли полюсів, складаються з однієї нитки, стають тонкими, довгими і невидимими у світловий мікроскоп. Формується ядерна оболонка, з'являється

ядерце. У цей час зникає мітотичний апарат. Набір генетичного матеріалу становить  $2n2c$ .

Потім відбувається **цитокінез** – розділення цитоплазми з утворенням двох дочірніх клітин.



**Рис. 5. Схема мітотичного поділу**

### **Біологічне значення мітозу.**

**Мітоз** – найбільш поширений спосіб відтворення клітин тварин, рослин, найпростіших. Це основа росту і вегетативного розмноження всіх еукаріотів – організмів, які мають ядро. Основна роль його полягає у точному відтворенні клітин, забезпеченні рівномірного розподілу спадкового матеріалу материнської клітини між двома дочірніми і підтриманні сталості числа і форми хромосом у всіх клітинах тварин і рослин.

**Амітоз** – (від грец.  $\acute{\alpha}$  – заперечення і  $\mu\acute{\iota}\tau\omicron\varsigma$  – нитка) – це прямий поділ ядра клітини без утворення веретена поділу та спіралізації хромосом, шляхом перетяжки простою перетинкою. Ядро може ділитися на дві чи декілька частин. При амітозі розподіл спадкового матеріалу між дочірніми клітинами може бути рівномірним або нерівномірним. Внаслідок цього утворюються однакові або неоднакові за розміром ядра. Тому дочірні клітини спадково неповноцінні. Зустрічається у деяких найпростіших, клітинах ряду спеціалізованих тканин, ракових пухлин.

Тривалість життя клітин обмежена. Багато клітин зазнає поділу, щоб замінити «зношені клітини», а також ті, які безперервно злущуються з поверхні тіла з різною швидкістю. Утворення нових клітин необхідне для заживлення ран, відновлення пошкоджених клітин. Надмірне утворення клітин утворюється за аномальних умов при пухлинному рості. Поряд з цим є високоспеціалізовані клітини (наприклад, нервові клітини), які втрачають здатність до розмноження.

Алкалоїд колхіцин призупиняє процес поділу на стадії метафази. Після ін'єкції колхіцину в різні терміни забирають кусочки тканини і підраховують кількість хромосом, вивчають каріотип клітин організмів.

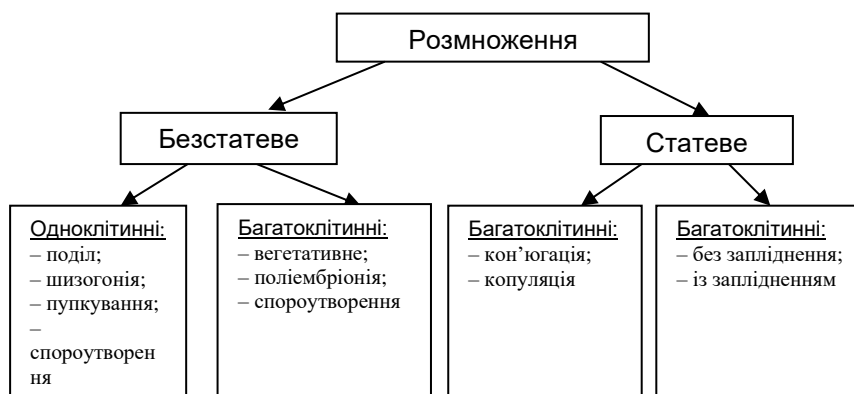
Порушення, які виникають у мітозі, призводять до утворення клітин з різними каріотипами. Такий мітоз отримав назву патологічного. Із патологічними поділами ядра пов'язано багато захворювань (рак, променева

хвороба, вірусна інфекція, хромосомні хвороби, викликані втратою або появою зайвих хромосом). Клітини з аномальним числом хромосом переважають у людей літнього і старечого віку.

## Розмноження

*Розмноження, або репродукція* – це самовідтворення, здатність організмів утворювати собі подібних, збільшення числа клітин чи організмів. Це найважливіша властивість живого, необхідна умова існування виду і наступності послідовних генерацій в середині виду.

У основу класифікації форм розмноження покладено поділ клітин: безстатевий (мітотичний) і статевий (мейотичний). Форми розмноження можна надати у вигляді такої схеми:



## Безстатеве розмноження одноклітинних організмів

У одноклітинних рослин і тварин розрізняються такі форми безстатевого розмноження: бінарний поділ, ендогонія, множинний поділ (шизогонія) і пупкування.

Бінарний поділ характерний для одноклітинних (саркодові, джгутикові, інфузорії). Спочатку відбувається мітотичний поділ ядра, а потім у цитоплазмі виникає перетяжка, яка зрештою і ділить клітини на дві. При цьому дочірні клітини отримують рівну кількість інформації. Органоїди звичайно розподіляються рівномірно.

*Шизогонія, або множинний поділ*, - форма розмноження, яка зустрічається у одноклітинних організмів, наприклад, у збудника малярії – малярійного плазмодія. При шизогонії відбувається багаторазовий поділ ядра без цитокінезу, а потім вся цитоплазма розподіляється на частинки, зосереджуючись навколо ядер. З однієї материнської клітини утворюється відразу багато дочірніх.

*Пупкування* полягає в тому, що на материнській клітині спочатку утворюється маленький горбик (пупок), який містить нуклеоїд. Пупок росте, досягає розмірів материнської особи і потім відокремлюється від неї. Ця форма розмноження спостерігається у дріжджів, а серед одноклітинних тварин – у сисних інфузорій.

*Спорування* зустрічається у деяких одноклітинних тварин і бактерій. Спора як одна із стадій життєвого циклу складається з клітин з оболонкою, яка

захищає від несприятливих умов зовнішнього середовища. Спори у рослин є одним із способів безстатевого розмноження.

### **Безстатеве розмноження багатоклітинних організмів**

При вегетативному розмноженні у багатоклітинних тварин новий організм утворюється з групи клітин, які відділяються від материнського організму. Вегетативне розмноження зустрічається лише у найбільш примітивних багатоклітинних тварин: губок, деяких кишковопорожнинних, плоских і кільчастих черв'яків.

Особою формою вегетативного розмноження необхідно визнати *поліембріонію*, при якій ембріон ділиться на кілька частин, кожна з яких розвивається у самостійний організм. Поліембріонія поширена у ос (ізді), які ведуть паразитичний спосіб життя у личинковій стадії, серед ссавців – у броненосця. До цієї категорії явищ належить утворення монозиготних близнят у людини та інших ссавців.

Спороутворення відоме у багатьох еукаріотів (гриби, водорості, папороті, плауни, хвощі). У рослин і грибів спори утворюються в спеціалізованих органах – спорангіях. Спори рослин і грибів, на відміну від спор бактерій, слугують не тільки для переживання несприятливого періоду та розповсюдження, але й для розмноження.

**Статеве розмноження** характеризується наявністю статевого процесу – злиття двох статевих клітин, гамет. Формуванню гамет у багатоклітинних передують особлива форма поділу клітин – мейоз. У результаті мейозу утворюються гамети, які мають не диплоїдний, а гаплоїдний набір хромосом. Тому у життєвому циклі організмів, які розмножуються статевим шляхом, є дві фази – гаплоїдна і диплоїдна. Тривалість цих фаз у різних груп організмів неоднакова: у грибів, мохів та деяких найпростіших переважає гаплоїдна, у вищих рослин і багатоклітинних тварин – диплоїдна. Біологічне значення мейозу подано нижче.

Різноманітні форми *статевого процесу у одноклітинних організмів* можна поєднати у дві групи: кон'югацію, при якій спеціальні статеві клітини (статеві особини) не утворюються, і гаметичну копуляцію, коли формуються статеві елементи і відбувається їх попарне злиття.

**Кон'югація** – своєрідна форма статевого процесу, яка властива інфузоріям – тваринам типу Protozoa. Характерна риса їх – наявність двох ядер: великого – *макронуклеуса* і малого – *мікронуклеуса*. Інфузорії звичайно розмножуються поділом навпіл, при цьому мікронуклеус ділиться мітотично. При статевому процесі – кон'югації – інфузорії зближаються попарно, між ними утворюється цитоплазматичний місток. У ядерному апараті кожного з партнерів макронуклеус розчиняється, а із мікронуклеуса в результаті мейозу утворюються чотири гаплоїдних ядра, одне з яких ділиться мітозом (три інші руйнуються), при цьому формуються стаціонарне і мігруюче ядра. Кожне з них містить гаплоїдний набір хромосом. Мігруюче ядро переходить у цитоплазму партнера. У кожному

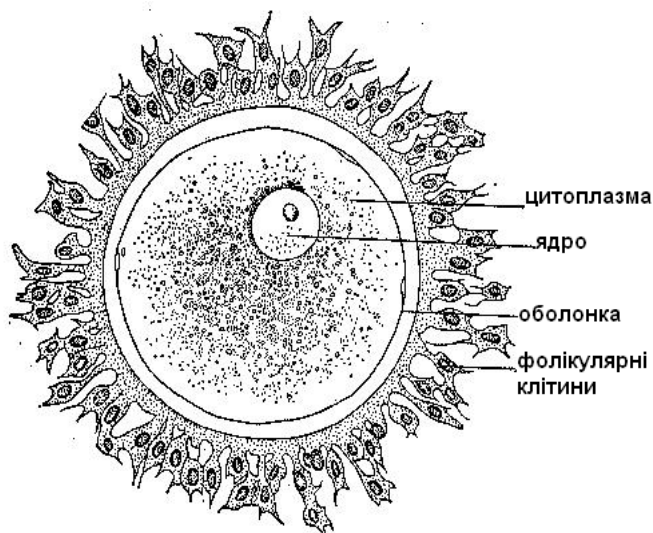
з них стаціонарне і мігруюче ядра зливаються, утворюючи так званий *синкаріон* (гр. *syn* – разом, *каруон* – ядро), який містить диплоїдний набір хромосом. Після ряду складних перебудов із синкаріона формуються звичайні макронуклеус і мікронуклеус.

Після кон'югації інфузорії розходяться, кожна з них зберігає самостійність, але завдяки обміну каріоплазмою спадкова інформація кожної особини змінюється, що, як і у інших випадках статевого процесу, може привести до появи нових комбінацій властивостей і ознак.

**Копуляцією** називається статевий процес у одноклітинних організмах: дві особини набувають властивостей гамет і зливаються, утворюючи зиготу. Коли зливаються дві однакові за будовою статеві клітини, цей процес називається *ізогамією* (деякі водорості, найпростіші тощо). Частіше трапляється злиття чоловічої і жіночої гамет, які відрізняються за формою, розмірами та особливостями будови (*анізогамія*). Якщо жіноча статеві клітина (яйцеклітина) велика, нерухома, а чоловіча (сперматозоїд, спермій) значно дрібніша, то така форма анізогамії має назву *оогамії* (багатоклітинні тварини, рослини, деякі гриби).

**Будова статевих клітин (гамет).** Гамети являють собою високодиференційовані клітини. У процесі еволюції вони пристосувалися для виконання специфічних функцій. Ядра як чоловічих, так і жіночих гамет містять однакову спадкову інформацію, яка необхідна для розвитку організму. Проте інші функції яйцеклітини і сперматозоїда різні, тому за будовою вони дуже відрізняються.

**Яйцеклітини** нерухомі, мають кулясту або дещо видовжену форму. Вони містять всі типові клітинні органоїди, але за будовою відрізняються від інших



клітин, оскільки пристосовані для реалізації можливості розвитку цілого організму. Яйцеклітини значно більші, ніж соматичні клітини.

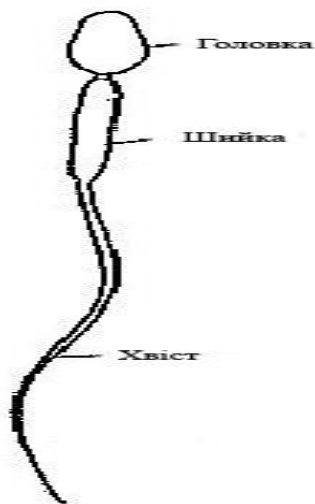
Внутрішньоклітинна структура цитоплазми у них специфічна для кожного виду тварин, чим забезпечуються видові (а часто і індивідуальні) особливості розвитку. В яйцеклітинах міститься ряд речовин, які необхідні для розвитку зародка. До них належить поживний матеріал (жовток).

**Рис. 6. Будова яйцеклітини**

У деяких видів тварин нагромаджується у яйцеклітинах стільки жовтка, що їх можна побачити неозброєним оком (ікринки риб і земноводних, яйця плазунів і птахів). Із сучасних тварин найбільші яйця у оселедцевої акули (29 см у

діаметрі). У птахів яйцем вважають те, що у побуті називається «жовтком»; діаметр яйця страуса 10,5 см, курки – близько 3,5 см. У тварин, зародок яких живиться за рахунок організму, яйцеклітини мають невеликі розміри.

Наприклад, діаметр яйцеклітини миші – 60 мкм, корови – 100 мкм. Яйцеклітина людини має у поперечнику 130–200 мкм. Яйцеклітини вкриті оболонками, які виконують захисну функцію, забезпечують необхідний тип обміну речовин, у плацентарних ссавців служать для сполучення зародка із стінкою матки, а також виконують інші функції.



**Сперматозоїди** (сперматозоон) мають здатність рухатися, що у певній мірі забезпечує можливість зустрічі гамет. За зовнішньою морфологією і малою кількістю цитоплазми сперматозоїди дуже відрізняються від інших клітин, але всі основні органоїди у них є. Типовий сперматозоїд має голівку, шийку і хвіст. На передньому кінці голівки розташована акросома, яка складається з видозміненого комплексу Гольджі. Основну масу голівки займає ядро. У шийці знаходяться центріоля і утворена мітохондріями спіральна нитка.

**Рис. 7. Будова серматозоїда**

При дослідженні сперматозоїдів під електронним мікроскопом виявлено, що цитоплазма голівки має не колоїдний, а рідинно-кристалічний стан. Цим досягається стійкість сперматозоїдів до несприятливих умов зовнішнього середовища. Наприклад, вони з меншою мірою пошкоджуються іонізуючим випромінюванням у порівнянні з незрілими статевими клітинами.

Розміри сперматозоїдів завжди мікроскопічні. Найбільші вони у тритона – близько 500 мкм, у свійських тварин (собака, бик, кінь, баран) – від 40 до 75 мкм. Довжина сперматозоїдів людини коливається у межах 52-70 мкм. Всі сперматозоїди мають однойменний (негативний) електричний заряд, що перешкоджає їх склеюванню. У тварин дуже багато сперматозоїдів. Наприклад, при статевому акті собака виділяє їх близько 60 млн, баран – до 2 млрд, жеребець – до 10 млрд, людина – близько 200млн.

Таким чином, статеві клітини суттєво відрізняються від соматичних:

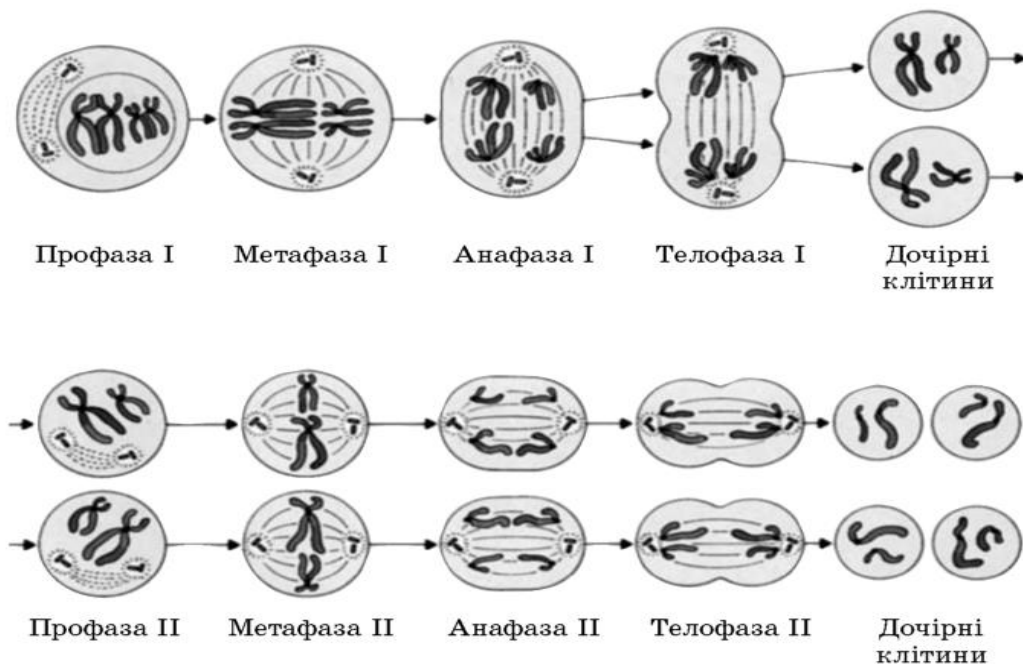
- 1) у статевих клітинах гаплоїдний набір хромосом, у соматичних – диплоїдний;
- 2) у статевих клітинах ядерно-цитоплазматичне співвідношення різне: у сперматозоїдах воно високе, в яйцеклітині – низьке;
- 3) форма і розміри статевих клітин інші, ніж у соматичних;

- 4) статеві клітини відрізняються низьким рівнем обмінних процесів;
- 5) для яйцеклітин характерна цитоплазматична сегрегація (закономірний перерозподіл цитоплазми після запліднення).

### Мейоз.

Організми, які розмножуються статевим шляхом, утворюють статеві клітини, або гамети. Цьому передуює особливий спосіб поділу клітин-попередників – мейоз (від грец. *μείωσις* – зменшення). З допомогою мейозу утворюються і дозрівають статеві клітини (сперматозоїди і яйцеклітини). Мейотичний поділ уперше описаний у 1888 р. Він лежить в основі редукції числа хромосом (зменшення вдвоє):  $2n \rightarrow n$ , із диплоїдних клітин утворюються гаплоїдні.

Мейоз складається з двох швидких у часі послідовних поділів клітин: першого і другого, причому подвоєння ДНК відбувається тільки перед першим поділом. Один з них називається редукційним, або першим мейотичним поділом, при якому число хромосом зменшується у два рази; другий – еквацийний (рівний), який нагадує мітотичний поділ. Кожний з цих поділів має фази, аналогічні мітозу. Схематично процес мейозу можна зобразити так:



**Рис. 8. Стадії мейозу**

*Интерфаза I* – відбувається подвоєння кількості хромосомного матеріалу шляхом редуплікації молекул ДНК.

*Профаза I* – найтриваліша і найскладніша за процесами фаза першого поділу. Складається з 5 послідовних стадій.

1 *Лептонема* – стадія довгих, слабоспіралізованих, тонких хромосом, на яких видно потовщення – хромомери.

2 *Зигонема* – стадія попарного сполучення гомологічних хромосом, при якому хромомери однієї гомологічної хромосоми точно прикладаються до

відповідних хромомер другої (це явище називають кон'югацією, або синопсисом).

3 *Пахінема* – стадія товстих ниток. Гомологічні хромосоми сполучені у пари – біваленти. Кількість бівалентів відповідає гаплоїдному набору хромосом. Кожна з хромосом складається з двох хроматид, тому кожний бівалент містить чотири хроматини. У цей час кон'юговані хромосоми переплітаються, що спричинює обмін ділянками хромосом (відбувається процес кросинговеру).

4 *Диплонема* – стадія, під час якої гомологічні хромосоми починають відштовхуватися одна від одної.

5 *Діакінез* – стадія, під час якої гомологічні хромосоми продовжують відштовхуватися, але вони ще залишаються сполученими у біваленти своїми кінцями, утворюючи характерні фігури – кільця і хрести (хіазми).

У профазі I хромосоми максимальні спаралізовані, вкорочені і потовщені. Безпосередньо після діакінезу ядерна оболонка розчиняється.

*Метафаза I* – хромосоми зміщуються до екватора, біваленти орієнтуються в напрямку до протилежних полюсів і відштовхуються один від одного.

*Анафаза I* – до полюсів розходяться не хроматиди, а цілі гомологічні хромосоми кожної пари, бо центромера не ділиться і хроматиди не роз'єднуються. Цим перший мейотичний поділ принципово відрізняється від мітозу. Поділ закінчується телофазою I.

Таким чином, під час першого мейотичного поділу відбувається розходження гомологічних хромосом. У кожній дочірній клітині вже міститься гаплоїдна кількість хромосом, але вміст ДНК ще рівний диплоїдному їх набору.

*Інтерфаза II* – коротка, під час цієї фази синтез ДНК не відбувається, і клітини вступають у другий мейотичний поділ.

*Профаза II* – стадія нетривала, хромосоми добре помітні.

*Метафаза II* – чітко визначена подвійна структура хромосом і значний ступінь їх спіралізації. Хромосоми розміщуються по екватору, центромери діляться.

*Анафаза II* – сестринські хроматиди направляються до протилежних полюсів.

*Телофаза II* – завершується утворення чотирьох клітин з гаплоїдним набором хромосом.

**Значення мейотичного поділу** полягає у тому, що: у результаті мейозу кожна материнська клітина дає початок чотирьом клітинам з «редукційним», тобто зменшеним удвічі числом хромосом;

мейоз є механізмом, який підтримує видову сталість кількості хромосом і зумовлює постійність видів на Землі. Якби число хромосом не зменшувалося, то в кожному наступному поколінні відбувалося б зростання їх удвічі (у батьків – 46, у дітей – 92, в онуків – 184, у правнуків – 368 і т.д.); мейоз забезпечує завдяки випадковій комбінації материнських і батьківських хромосом генетичну різноманітність гамет. Тобто мейоз сприяє комбінативній мінливості (гени

батьків комбінуються, внаслідок чого в дітей можуть з'являтися ознаки, яких не було в батьків). Комбінативна мінливість забезпечує велику різноманітність особин і дає можливість пристосовуватися до зміни умов середовища, сприяє виживанню виду; мейоз забезпечує різнорідність гамет за генетичним складом, що виникає внаслідок рекомбінації ділянок гомологічних (парних) батьківських хромосом, коли утворюються хромосоми нового генетичного складу. Ця рекомбінація (кросинговер) відбувається у профазі I, і є однією з причин мінливості організмів, яка, в свою чергу, є матеріалом для добору.

### **Гаметогенез**

Процес формування статевих клітин (гамет) відомий під загальною назвою **гаметогенезу**. Він характеризується низкою важливих біологічних процесів і відбувається з деякими відмінностями при дозріванні сперматозоонів (сперматогенез) і яйцеклітин (овогенез).

### **Сперматогенез**

Сім'яник складається з безлічі каналців. На поперечному перерізі кризь канадець можна спостерігати кілька шарів клітин. Це послідовні стадії розвитку сперматозоонів. Зовнішній шар (зона розмноження) утворений сперматогоніями — клітинами кулястої форми, з відносно великим ядром і значною кількістю цитоплазми. У період ембріонального розвитку і після народження до статевого дозрівання сперматогої діляться шляхом мітозу, внаслідок чого збільшується кількість клітин і розміри сім'яника.

Після настання статевої зрілості частина сперматогоній також продовжує ділитися мітотично й утворює клітини, частина з яких переміщується у наступну зону — зону росту, яка розташована ближче до просвіту каналця. Тут відбувається значне збільшення розмірів клітин внаслідок підвищення кількості цитоплазми. На цій стадії їх називають первинними сперматоцитами.

Третя зона розвитку чоловічих гамет називається зоною дозрівання. У цей період відбуваються два поділи, які швидко проходять один за одним, у результаті зазнає перебудови хромосомний апарат. З кожного первинного сперматоцита (мейоз) спочатку утворюються два вторинних сперматоцити, а потім чотири сперматиди, які мають овальну форму і значно менші розміри. Сперматиди переміщуються ближче до просвіту каналця, де з них формуються сперматозоони.

У більшості тварин сперматогенез відбувається тільки у певні періоди року. У проміжках між ними у каналцях сім'яників містяться лише сперматогонії. У людини і більшості свійських тварин сперматогенез постійний.

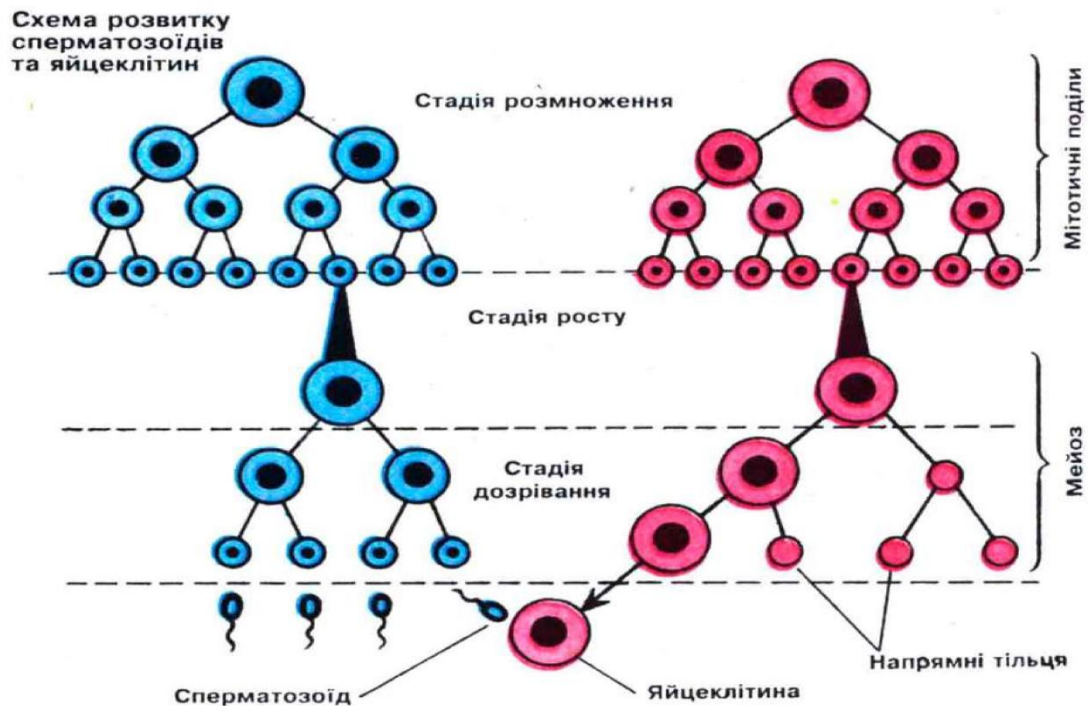


Рис. 9. Схема розвитку сперматозоїдів та яйцеклітин

### Овогенез

Фази овогенезу подібні до фаз сперматогенезу. У цьому процесі також є період розмноження, коли інтенсивно діляться овогонії - дрібні клітини з відносно великим ядром і незначною кількістю цитоплазми. У ссавців і людини цей період закінчується ще до народження. Сформовані первинні овоцити зберігаються без змін тривалий час (місяці і роки). З настанням статевої зрілості окремі овоцити періодично вступають у період росту, клітини збільшуються, в них нагромаджуються жовток, жир, пігменти. У цитоплазмі клітини, в її органелах і мембранах відбуваються складні морфологічні і біохімічні перетворення. Кожний овоцит оточений дрібними фолікулярними клітинами, які забезпечують його живлення.

Потім настає період дозрівання, коли здійснюються два послідовних поділи з перебудовою хромосомного апарату (мейоз). Крім того, ці поділи супроводжуються нерівномірним розподілом цитоплазми між дочірніми клітинами. При поділі первинного овоцита утворюється одна велика клітина — вторинний овоцит, яка вбирає майже всю цитоплазму, і маленька клітина - первинний полоцит.

При другому поділі дозрівання розподіл цитоплазми знову відбувається нерівномірно. Утворюється один великий вторинний овоцит і вторинний полоцит. У цей час первинний полоцит також може поділитися на дві клітини. Таким чином, із одного первинного овоцита утворюється один вторинний овоцит і три полоцити (редукційні тільця). Потім із вторинного овоцита формується яйцеклітина, а полоцити розсмоктуються або зберігаються на поверхні яйця, але не беруть участі в подальшому розвитку. Нерівномірний розподіл забезпечує

надходження в яйцеклітину значної кількості цитоплазми і поживних речовин, які будуть потрібні в майбутньому для розвитку зародка.

У ссавців і людини періоди розмноження і росту яйцеклітин відбуваються у фолікулах. Зрілий фолікул заповнений рідиною, всередині його знаходиться яйцеклітина. Під час овуляції стінка фолікула тріскає, яйцеклітина потрапляє у черевну порожнину, а потім, як правило, у труби матки. Період дозрівання яйцеклітин відбувається у маткових трубах, де вони і запліднюються.

У багатьох тварин овогенез і дозрівання яйцеклітин здійснюється тільки в певні сезони року. У жінок зазвичай щомісячно дозріває одна яйцеклітина, а за увесь період статевої зрілості - близько 400. Для людини має суттєве значення те, що первинні овоцити формуються ще до народження, зберігаються все життя і тільки поступово деякі із них починають дозрівати і дають яйцеклітини. Це означає, що різні несприятливі чинники, які діють упродовж життя на жіночий організм, можуть вплинути на їх подальший розвиток: отруйні речовини (зокрема нікотин і алкоголь), які потрапляють в організм, можуть проникнути в овоцит і потім викликати порушення нормального розвитку майбутнього потомства.

### **Запліднення**

Статеве розмноження тварин і рослин супроводжується заплідненням – злиттям двох гамет: чоловічої і жіночої. У результаті утворюється запліднена яйцеклітина – зигота, яка дає початок розвитку нового покоління організмів. Існують два способи запліднення: зовнішнє і внутрішнє. Майже всі водні хребетні тварини (риби, земноводні та ін.) відкладають ікру (яйцеклітини) і сперму у воду, де і відбувається запліднення. Виняток становлять водні ссавці (ластоногі, китоподібні), живородні риби і деякі земноводні, яким властиве внутрішнє запліднення.

У наземних тварин запліднення відбувається в статевій системі самки, і зародок розвивається або у середині її тіла (внутрішньоутробний розвиток у ссавців), або в яйцях, вкритих шкаралупою (комахи, плазуни, птахи, яйцекладні ссавці). Яйця зігріваються теплом матері, сонячним промінням або теплом, яке виділяється при гнитті органічних решток. Зародок розвивається поза тілом самки, яйцеклітина містить великі запаси поживних речовин, які забезпечують розвиток зародка.

При внутрішньоутробному розвитку плода яйцеклітина містить мінімальну кількість поживного матеріалу.

У людини, запліднення може настати відразу після завершення яйцеклітиною стадії дозрівання. У цей період вона вкрита шаром фолікулярних клітин, містить гаплоїдний набір – 23 хромосоми.

Під час запліднення відбуваються два важливі процеси: активація яйця, тобто збудження до розвитку, та синкаріогамія, тобто утворення диплоїдного ядра зиготи внаслідок злиття гаплоїдних ядер статевих клітин, які несуть генетичну інформацію двох батьківських організмів.

### **Біологічна суть запліднення:**

- 1 Внаслідок об'єднання гаплоїдних наборів хромосом відновлюється диплоїдне число хромосом.
- 2 Запліднення забезпечує безперервність матеріального зв'язку між поколіннями організмів.
- 3 У результаті поєднання спадкових особливостей двох організмів у нащадків утворюються нові ознаки – з'являється матеріал для добору, підвищується мінливість потомства, зростає комбінативна мінливість.
- 4 Вибірковість запліднення (запліднення тільки у межах виду) забезпечує збереження виду як цілого.

### **Партеногенез**

Особливою формою статевого розмноження є **партеногенез** (від грец. *παρῴεως* - незайманиця, *γένεσις* – народження), тобто розвиток із незапліднених яйцевих клітин. Ця форма розмноження виявлена у середині XVIII ст. швейцарським натуралістом Ш. Бонне. На сьогодні відомий не тільки природний, але й штучний партеногенез.

**Природний партеногенез** характерний для окремих рослин, черв'яків, комах, ракоподібних. У деяких тварин будь-яке яйце здатне розвиватися як без запліднення, так і після нього. Це так званий *факультативний партеногенез*. Він зустрічається у бджіл, мурашок, у яких із запліднених яєць розвиваються самки, а із незапліднених - самці. У цих тварин партеногенез виник як пристосування для регулювання кількісного співвідношення статей.

При **облігатному**, тобто обов'язковому партеногенезі яйця розвиваються без запліднення. Цей вид партеногенезу відомий, наприклад, у кавказької скельної ящірки. Цей вид зберігся завдяки появі партеногенезу, бо зустріч двох особин, які живуть на скелях, відділених глибокими щілинами, утруднена. Особини цього виду представлені на даний час лише самками, які розмножуються партеногенетично.

**Штучний** партеногенез досліджував О. А. Тихомиров. Він досліджував розвиток незапліднених яєць шовковичного шовкопряда, подразнюючи їх тонким пензликом або діючи впродовж кількох секунд слабким розчином сірчаної кислоти. Б. Л. Астауров у 1940–1960 рр. розробив промисловий спосіб отримання партеногенетичного потомства в шовковичного шовкопряда.

**Онтогенез** (від грец. *ον*, рід, *ontos* — сутність, і *genesis* — виникнення, походження) (індивідуальний розвиток організму) – процес розвитку організму від моменту його зародження до кінця життя. Термін «онтогенез» був уведений німецьким зоологом Е. Геккелем у 1866 р.

Онтогенез має наступні **важливі характеристики**:

- наявність кліток зародкового шляху, які дають початок гаметам; індивідуальний розвиток здійснюється на основі генетичних програм, отриманих зиготою від статевих клітин батьків;

- динамічність процесу, під час якого організм поступово змінює свої характеристики, залишаючись усе такою ж єдиною і цілісною системою;

●обумовленість *тривалим процесом філогенетичного розвитку* кожного виду; онтогенетичні процеси *характерні для багатоклітинних організмів*, хоча деякі риси відомі і для одноклітинних;

●онтогенез у багатоклітинних є *обумовленим прогресом*, у якому стан і умови попередньої стадії впливають на події, що протікають на наступних стадіях розвитку;

●усі події онтогенезу тісно пов'язані між собою *визначеним простором (тіло) і часом* (односпрямованість процесів).

Існує кілька **періодизацій онтогенезу**. Відповідно до однієї з них, заснованої на здатності до репродукції, онтогенез можна розділити на: *дорепродуктивний, репродуктивний і післярепродуктивний* періоди.

**Дорепродуктивний період** характеризується розвитком від зиготи до статевозрілого організму. У цей період відбуваються найбільш складні морфологічні процеси і функціональні перетворення, реалізується велика частина спадкової інформації.

**Репродуктивний період** зв'язаний з можливістю здійснення статевого розмноження. До цього періоду організм цілком фенотипово сформований і відрізняється стабільним функціонуванням всіх органів і систем.

**Післярепродуктивний період** характеризується поступовим старінням організму, ослабленням чи повним припиненням розмноження. Поступово знижуються регенераційні і пристосувальні можливості.

Відповідно до іншої періодизації, заснованої на основі ембріогенезу, виділяють *передембріональний* (гаметогенез і запліднення), *ембріональний* (після запліднення – стадія зиготи, бластули, гастрюли і диференційованого зародка) і *післяембріональний* (після народження – ювенільна і доросла стадії, що закінчуються смертю) етапи.

**Передембріональний період** називають також *прогенезом* (попередній онтогенезу). Основою прогенеза є гаметогенез – утворення і формування зрілих статевих клітин.

**Ембріональний період** починається з моменту запліднення яйцеклітини. Період ембріонального розвитку поділяється на *стадії зиготи, бластули, гастрюли і диференційованого зародка*. Процес внутрішньоутробного розвитку зародка людини продовжується в середньому 280 діб.

*Запліднення* — злиття чоловічої і жіночої статевих клітин, у результаті чого відновлюється диплоїдний набір хромосом, характерний для даного виду, і виникає якісно нова клітина — зигота (запліднена яйцеклітина, чи одноклітинний зародок).

*Дроблення-послідовний мітотичний розподіл зиготи на клітини (бластомери) без росту дочірніх клітин до розмірів материнської*. З поверхневих бластомерів надалі виникає *трофобласт*, що зв'язує зародок з материнським організмом, забезпечує його харчування. Внутрішні бластомери формують *ембріобласт*, з якого утворюються тіло зародка і деякі позазародкові органи (амніон, жовтковий мішок, алантоїс).

Дроблення призводить до утворення щільного скупчення клітин — *морули*, після чого починається формування *бластоцисти* — порожнього пухирця, заповненого рідиною. Бластоциста знаходиться в порожнині матки у вільному стані протягом двох днів, після чого опускається в матку, де починається імплантація.

*Імплантація* (лат. *implantatio* — вростання, укорінення) — проникнення зародка в слизову оболонку матки. Одночасно з імплантацією відбувається і початок гаструляції (утворення зародкових листків).

*Гаструляція* (від лат. *gaster* — шлунок) — складний процес хімічних і морфогенетичних змін, що супроводжується розмноженням, ростом, спрямованим переміщенням і диференціюванням клітин, у результаті чого утворюються зародкові листки: зовнішній (*ектодерма*), середній (*мезодерма*) і внутрішній (*ентодерма*) — джерела зачатків тканин і органів. Одна частина клітин перетворюється в зачатки тканин і органів зародка, інша — у позазародкові органи.

*Ембріональний гістогенез* — процес виникнення спеціалізованих тканин з малодиференційованого клітинного матеріалу ембріональних зачатків. Результатом гістогенетичних процесів є формування основних груп тканин — епітеліальних, сполучних, м'язових і нервових. Їх формування починається в ембріональному періоді і закінчується після народження. Джерелами післяембріонального розвитку тканин служать стовбурові і напівстовбурові клітини (не диференційовані клітини, що мають високий потенціал розвитку і перетворення в різноманітні спеціалізовані клітини).

*Ектодерма* (епібласт) дає зокрема початок епідермісу і його похідним, епітелію органів ротової порожнини, трахеї, легень і бронхів, нейронам і нейроглії головного і спинного мозку тощо.

Диференціювання *первинної ентодерми* приводить до утворення одношарового покривного епітелію шлунка, кишечника і їх залоз, епітеліальних структур печінки і підшлункової залози. Диференціювання *первинної мезодерми* дає початок поперечносмугастій м'язовій тканині, кістковим і хрящовим тканинам, дермі шкіри, епітелію нирок, гонад, матки, клітинам крові тощо.

Таким чином, до кінця ембріонального періоду закінчується закладка основних ембріональних зачатків тканин і органів, і зародок здобуває основні риси, характерні для людини.

Зародки людини до утворення зачатків органів прийнято називати ембріонами, а надалі — плодами. В плоді людини органи починають функціонувати й утворюються системи органів. Відзначається дуже швидкий ріст плоду. Пренатальний розвиток завершується пологамі, але до народження організм знаходиться під захистом ембріональних оболонок і нездатний виконувати основні функції самостійно. Тільки після народження встановлюються зв'язки з новим середовищем і його автономне існування.

**Позазародкові органи** – це органи, що розвиваються в процесі ембріогенезу поза тілом зародка, виконують різноманітні функції, забезпечують ріст і розвиток

самого зародка. Деякі з цих органів, які оточують зародок, називають також зародковими оболонками. До цих органів відносяться амніон, жовтковий мішок, алантоїс, хоріон, плацента.

*Амніон* — тимчасовий орган, що забезпечує водне середовище для розвитку зародка, охороняє його від механічного ушкодження і попереджає попадання в плід шкідливих агентів.

*Жовтковий мішок* депонує живильні речовини (жовток), необхідні для розвитку зародка, але ця структура у харчуванні зародка бере участь дуже недовго, тому що з третього тижня розвитку встановлюється зв'язок плоду з материнським організмом. У жовтковому мішку формуються перші клітини крові і перші кровоносні судини плоду.

*Алантоїс* у людини не досягає значного розвитку, але його роль у забезпеченні харчування і дихання зародка все ж таки велика, тому що по судинах алантоїсу доставляється кисень, а в алантоїс виділяються продукти обміну речовин зародка. В ембріогенезі алантоїс редукується і разом зі скороченим жовтковим мішком входить до складу пупкового канатика.

*Пупковий канатик*, чи *пуповина*, з'єднує зародок (плід) із плацентою і поряд з цим перешкоджає проникненню шкідливих агентів із плаценти до ембріона.

*Ворсинки хоріона* чи *ворсинчасті оболонки*, виділяють протеолітичні ферменти, що руйнують слизову оболонку матки при імплантації. Пізніше розвиток хоріона проходить паралельно з розвитком плаценти.

*Плацента (дитяче місце)* складається з двох частин: зародкової, чи плодової, і материнської. Плодова частина представлена гіллястим хоріоном і прирослою до нього зсередини амніотичною оболонкою, а материнська — видозміненою слизовою оболонкою матки, що відривається при пологах.

Основні функції плаценти: 1) дихальна, 2) транспорт поживних речовин, води, електролітів і імуноглобулінів, 3) видільна, 4) ендокринна, 5) участь у регуляції скорочення міометрію.

***Післяембріональний період*** починається після народження. Містить у собі ювенільну стадію і дорослу.

*Ювенільний період* життя індивіда починається з моменту виходу з ембріональних оболонок і закінчується статевим дозріванням і початком розмноження. Для цього періоду характерний інтенсивний ріст, остаточний розвиток кісток і пропорцій тіла, завершення розвитку статевої системи.

*Період дорослого стану* характеризується стабільністю функціонування всіх органів і систем, статевою зрілістю й активною репродукцією. Включає так само *період старості*, що характеризується поступовим угасанням усіх функцій, зниженням регенеративних здібностей, припиненням репродукції. Цей період завершується смертю організму.

## **КРИТИЧНІ ПЕРІОДИ РОЗВИТКУ В ОНТОГЕНЕЗІ. ТЕРАТОГЕНИ**

У ході онтогенезу, особливо ембріогенезу, відзначаються періоди більш високої чутливості деяких клітин до певних факторів середовища. Вперше на це

звернув увагу австралійський лікар Н. Грегг у 1944 р. Російський ембріолог П.Г. Светлов у 1960 р. сформулював **теорію критичних періодів** розвитку і перевірів її експериментально. Сутність цієї теорії полягає у твердженні загального положення, що кожен етап розвитку зародка в цілому і його окремих органах починається відносно коротким періодом якісно нової перебудови, що супроводжується детермінацією і диференціюванням клітин.

*Екзогенними* ушкоджуючими факторами у критичні періоди можуть бути хімічні речовини, у тому числі багато лікарських препаратів, іонізуюче опромінення (наприклад, рентгенівське в діагностичних дозах), гіпоксія, голодування, наркотики, нікотин, віруси й ін. Багато уроджених дефектів з'являється через вплив токсичних речовин, уживаних жінкою під час вагітності. Такі аномалії розвитку не успадковуються, а можуть виникнути лише при повторному впливі ушкоджуючого фактора. Такі фактори називаються **тератогени** (від грецьк. «той, що призводить до каліцтв»). Хімічні речовини і ліки, що проникають через плацентарний бар'єр, особливо небезпечні для зародка в перші 3 місяці вагітності, тому що вони не метаболізуються і накопичуються в підвищених концентраціях у тканинах і органах зародка. Наркотики порушують розвиток головного мозку. Голодування, віруси викликають пороки розвитку і навіть внутрішньоутробну загибель.

Взагалі, в онтогенезі людини виділяють кілька **критичних періодів розвитку**: у передембріональному періоді, ембріогенезі і післянатальному житті. До них відносяться:

- 1) розвиток статевих клітин — овогенез і сперматогенез;
- 2) запліднення;
- 3) імплантація (7—8-і доби ембріогенезу);
- 4) розвиток осьових зачатків органів і формування плаценти (3—8-ий тиждень розвитку);
- 5) стадія посиленого росту головного мозку (15—20-й тиждень);
- 6) формування основних функціональних систем організму і диференціювання статевих апаратів (20—24-ий тиждень);
- 7) народження;
- 8) період новородженості (до 1 року);
- 9) статеве дозрівання (11—16 років).

#### **Тема 4. Хроматин. Хромосоми. Каріотип**

**Клітинне ядро** (лат. nucleus, грец. karion - ядро) — центральний інформаційний апарат еукаріотичних клітин, який виконує генетичні функції і регулює всі процеси життєдіяльності клітини (метаболічні функції). Складовими компонентами ядра є ядерна оболонка, каріоплазма (ядерний сік), ядерця (одне або два), хроматин, ядерний білковий матрикс. Ядро вперше в 1831 р. відкрив англійський ботанік Р. Броун в клітинах рослин з родини орхідних.

### **Функції ядра:**

1) збереження спадкової інформації в молекулах ДНК;

2) реалізація спадкової інформації шляхом регуляції синтезу білків. Завдяки цьому підтримується структурна впорядкованість клітин, регулюються їх метаболізм, функції та процеси поділу;

3) передача спадкової інформації наступним поколінням внаслідок реплікації ДНК шляхом утворення хромосом та їх поділу.

**Ядерна оболонка** – складається з двох мембран, які розділені перинуклеарним простором шириною 20-50 нм. В основі кожної мембрани лежить ліпідний бішар, з вбудованими в нього білками. Зовнішня ядерна оболонка безпосередньо переходить у мембрани ендоплазматичної сітки. З боку цитоплазми вона вкрита рибосомами. Ядерна оболонка має отвори - пори діаметром 80-90 нм для забезпечення транспорту макромолекул. В зоні пори внутрішня та зовнішня оболонки зливаються. Отвір пори містить комплекс, що має певну будову (діаметр близько 120 нм). Закриває отвір пори тонка діафрагма. По периферії пори, з обох сторін від діафрагми, розташовуються білкові гранули і ще одна гранула у центрі, що пов'язана фібрилами з периферічними. Таким чином, утворюється структура, яка нагадує велосипедне колесо. У самій діафрагмі можуть утворюватись тимчасові циліндричні канали, через які здійснюється транспорт речовин. Кількість пор залежить від функціонального стану клітини: чим інтенсивніше у клітині відбуваються синтетичні процеси, тим більше пор. Наприклад, в еритроблестах, де інтенсивно накопичується гемоглобін на 1 мкм<sup>2</sup> ядерної оболонки нараховується до 30 пор, а в зрілих еритроцитах тварин, у яких зберігається ядро — до 5 пор.

В зоні комплексу пор починається білковий шар, що вкриває внутрішню ядерну оболонку — щільна тонка пластинка (ядерна ламіна), яка виконує опірну функцію, а також сприяє впорядкованому розміщенню хромосом в інтерфазному ядрі. До ламіни теломерними ділянками приєднуються нитки хроматину. Вона утворена проміжними філаментами ( $d = 10$  нм) і входить до складу *ядерного матриксу*. Матрікс також включає внутріядерну фібрилярну сітку та білкові комплекси з ферментативною та регуляторною функціями.

**Основні функції ядерної оболонки:** 1) бар'єрна функція - відокремлює вміст ядра від цитоплазми; 2) регулює транспорт макромолекул між ядром і цитоплазмою. Так, білки (гістонові і негістонові) після синтезу в цитоплазмі транспортуються в ядро, а РНК і субодиниці рибосом, які синтезуються в ядрі, - у цитоплазму. У профазі мітозу ядерна оболонка розпадається на мембранні пухирці, а в телофазі утворюється знову

**Каріоплазма** (ядерний сік) – це внутрішнє середовище ядра, яке відіграє важливу роль у забезпеченні нормального функціонування генетичного матеріалу. До складу ядерного соку входять ферменти, які необхідні для синтезу нуклеїнових кислот.

**Ядерця** – структура, де відбувається утворення та дозрівання рибосомальних РНК (рРНК). Ядерця – не самостійні структури ядра, а похідні хромосом. Гени рРНК займають певні локуси одної чи декількох хромосом,

наприклад, у людини 13–15, 21–22 пар – це ядерцеві організатори, які й утворюють ядерця. Такі ділянки метафазних хромосом звужені, їх називають вторинними перетяжками. В ядерці також знаходять нитчастий (фібрилярний) і зернистий компоненти. Фібрилярний компонент – комплекс білку і молекул РНК- попередників (про-РНК), з яких під час процесінгу утворюються зрілі рРНК. Зернистий компонент визначає розміри ядерця. Ядерця не постійні структури ядра: на початку поділу клітини вони зникають, а під кінець поділу знову з'являються.

Найважливіша структура ядра – **хроматин**, що знаходиться в каріоплазмі. Це ниткоподібний комплекс ДНК та білків, які виділяються в інтерфазному ядрі барвниками, специфічними для ДНК. Під час поділу клітини хроматин зменшується в розмірах за рахунок спіралізації, утворює хромосоми, які добре помітні під час мітозу.

### **Функції хроматину:**

- 1) збереження генетичної спадкової інформації у вигляді чіткої послідовності нуклеотидів ДНК, стабілізованої білками і спеціальним упакуванням;
- 2) передача спадкової інформації від батьків до нащадків за допомогою формування хромосом;
- 3) забезпечення росту клітин, підтримка їх будови та функцій шляхом керування синтезом структурних білків;
- 4) контроль метаболізму шляхом регуляції утворення необхідних ферментів;
- 5) формування ядерць, де утворюються рибосоми.

### **Типи хроматину**

Залежно від ступеня конденсації (спіралізації) хроматин поділяють на гетерохроматин і еухроматин.

**Еухроматин** – функціонально активні, практично неконденсовані (деспіралізовані) і тому світлі ділянки хроматину, які транскрибуються (генетично активні) та розташовуються між глибками гетерохроматину. З початком мітозу весь еухроматин конденсується в складі хромосом і стає видимим.

**Гетерохроматин** – сильно конденсовані і тому функціонально неактивні ділянки хроматину (генетично інертний). Відрізняють конститутивний (структурний) і факультативний гетерохроматин.

**Конститутивний гетерохроматин** міститься в навколоцентромірних та тіломірних ділянках усіх хромосом, а також представлений деякими внутрішніми ділянками окремих хромосом. Він підтримує загальну структуру ядра, прикріплюється до ядерної оболонки, визначає взаємодію між гомологічними хромосомами під час мейозу, участь в регуляції активності генів.

**Факультативний гетерохроматин** утворюється цілими хромосомами. Наприклад, у гомогаметної статі одна з гоносом утворює тільце статевого хроматину (тільце Бара).

*Статевий хроматин*: розрізняють X- (1949 р. М. Барр і Ч. Бертрам) та Y-статевий хроматин. *X-статевий хроматин (тілце Барра)* – одна з двох X-хромосом особин жіночої статі (ссавці, людина), яка гетерохроматизується (щільно конденсується) на ранніх стадіях ембріогенезу і переходить у генетично неактивний стан. При цьому в одній частині клітин неактивна материнська X-хромосома, в іншій – батьківська. Інактивація однієї з X-хромосом є механізмом, який вирівнює баланс генів статевих хромосом у клітинах організмів чоловічої (XY) і жіночої (XX) статей. Визначення X-статевих хроматинів застосовують для експрес-діагностики числа X-хромосом у каріотипі, що необхідно для визначення генетичної статі людини на Олімпійських іграх, у судовій медицині, клініці, а також для діагностики спадкових хвороб, пов'язаних з порушенням числа статевих хромосом.

*Y-хроматин (F-тілце)* – це Y-хромосома в ядрах соматичних клітин чоловіків. Визначення X- та Y-статевих хроматинів складає частину цитогенетичного методу.

### **Виділяють наступні рівні компактизації (упаковки) хроматину:**

1. Молекулярний — подвійна спіраль ДНК.
2. Нуклеосомний — нуклеосомна нитка діаметром 10-12 нм.
3. Фібрилярний — елементарна хроматинова спіраль діаметром 25-30 нм.
4. Хромонемний — інтерфазна хромонема діаметром до 200 нм.
5. Хроматидно-хромосомний — метафазна хромосома (з 2 або 1 хроматид).

Хроматида має діаметр до 600 нм.

*Хромосома* (від грец. χρώμα – колір, σῶμα – тіло) – це ниткоподібні щільні тілця, видимі у світловий мікроскоп тільки впродовж поділу клітини. Вони утворюються в результаті ущільнення і спіралізації хроматину. Довжина хромосом залежить від кількості ДНК і білків, а також від ступеня скручування хроматину.

### **Властивості хромосом:**

- 1 *Специфічність набору хромосом для кожного виду.* Рослини і тварини мають сталий набір хромосом у кожній соматичній клітині.
- 2 *Парність хромосом.* Кожна пара хромосом, яка має однаковий розмір, форму і склад генів, що контролюють альтернативні ознаки, називаються гомологічними.
- 3 *Індивідуальність окремих пар хромосом.* Кожна пара гомологічних хромосом індивідуума відрізняється від іншої пари за розміром, формою і генетичним складом.
- 4 *Безперервність хромосом.* Кожна дочірня хромосома походить від материнської хромосоми.

У послідовних генераціях клітин зберігається постійне число хромосом та їх індивідуальність внаслідок здатності хромосом до точної репродукції при

поділі клітини. Отже, не тільки «кожна клітина від клітини», але і «кожна хромосома від хромосоми».

Найдрібнішими структурними компонентами хромосом є нуклеопротейдні фібрили. До складу хромосомних нуклеопротейдів входять ДНК та білки, переважно гістони. Молекули пістонів утворюють *нуклеосоми*, на які упаковується ДНК. Кожна нуклеосома - це глобула, яка складається з 8 білкових молекул (октамер): вона включає по дві молекули гістонів чотирьох видів ( $H_2A$ ,  $H_2B$ ,  $H_3$ ,  $H_4$ ). Розмір нуклеосоми 11 нм. Навколо кожної такої глобули молекула ДНК робить приблизно два оберти. Така ділянка ДНК має довжину 140 нм та називається *сег-ДНК* (nDNA). Кожна нуклеосома відокремлюється від іншої ділянкою *лінкерної ДНК* (iDNA), довжиною 60 н.п. З кожною лінкерною ділянкою зв'язана 1 молекула ще одного гістонового білка –  $H_1$ . Період нуклеосомної організації складає 200 н.п. Фібрили ДНК попарно скручуються, утворюючи хромонери, які входять до складу напівхроматид. Пара напівхроматид складає хроматиду, а пара хроматид - хромосому.

### **Каріотип людини. Хромосомний аналіз**

Сукупність хромосом клітини, яка характеризується їх певним числом, розмірами і формою, називається *каріотипом*. Кожний вид живих організмів має певну і постійну кількість хромосом, тобто кількість хромосом і характерні особливості їхньої будови – видова ознака.

*Каріотип* — це відносно стійка система ядерних хромосом самостійних клітин, яка характеризується певною диплоїдною кількістю, характерними розмірами, формою та групами зчеплених генів. Цей термін увів у науку в 1924 р. український цитолог Г.А. Левитський (1878-1942). Каріотип — це видова характеристика організмів.

Каріотип людини було встановлено в 1956 році шведськими вченими Д. Тийо і А. Леваном на культурі клітин людини. Каріотип людини включає 46 хромосом, або 23 пари хромосом: з них 22 пари автосоми та одна пара статевих хромосом (гетерохромосоми).

В ядрах соматичних клітин міститься повний подвійний набір хромосом - *диплоїдний* ( $2n$ ). В ядрах статевих клітин з кожної пари гомологічних хромосом присутня лише одна, всі вони не гомологічні – *гаплоїдний* набір хромосом ( $n$ ). При заплідненні відбувається злиття статевих клітин, кожна з гаплоїдним набором хромосом, і в зиготі відновлюється диплоїдний набір ( $n+n=2n$ ). У жіночих та чоловічих особин одного виду спостерігається відмінність за однією парою хромосом – статеві хромосоми або гетерохромосоми: у жінки – XX, у чоловіка – XY. Всі інші хромосоми - автосоми однакові у обох статей. Нормальний каріотип жінки записують 46, XX, чоловіка – 46, XY. Нормальний каріотип – важлива умова формування здорової людини. Зміни числа і структури хромосом (мутації) спричиняють хромосомні хвороби.

Вивчення каріотипу людини проводять на культурі клітин кісткового мозку, фібробластів або лейкоцитів периферичної крові. Хромосоми вивчають

під час мітотичного поділу (метафаза), коли вони максимально спіралізовані. Ділення клітин стимулюють фітогемаглютиніном.

Обробка колхіцином (або колхаміном) зупиняє процес мітозу клітини на стадії метафази, оскільки руйнуються ахроматинові нитки апарату поділу (веретена поділу) і хромосоми залишаються максимально спіралізованими у центрі клітин.

Застосування гіпертонічного розчину викликає набрякання та руйнування клітин і хромосоми виявляються вільними та відокремленими одна від одної (метафазна пластинка), що надає можливість підрахувати хромосоми та провести аналіз та ідентифікацію хромосом. Майже кожна хромосома має наступні частини:

- а) центромера (первинна перетинка);
- б) плечі – частини хромосоми по боках від центромери;
- в) теломери – кінцеві ділянки плеч. Теломерні кінці хромосом не дають хромосомам злипатися одна з одною.

Деякі хромосоми мають вторинну перетяжку. Вона знаходиться ближче до кінця хромосоми і відділяє маленьку ділянку, яку називають *супутником*. Тоненькі нитки, що з'єднують супутники з плечами хромосом беруть участь у формуванні ядерця. Саме ці ділянки у хромосомах людини є ядерцевими організаторами. Вторинні перетяжки зазвичай бувають в акроцентричних хромосомах. У людини вторинні перетяжки є на довгих плечах 1, 9 та 16 парам хромосом та на кінцевих ділянках коротких плеч 13–15 та 21–22 хромосом.

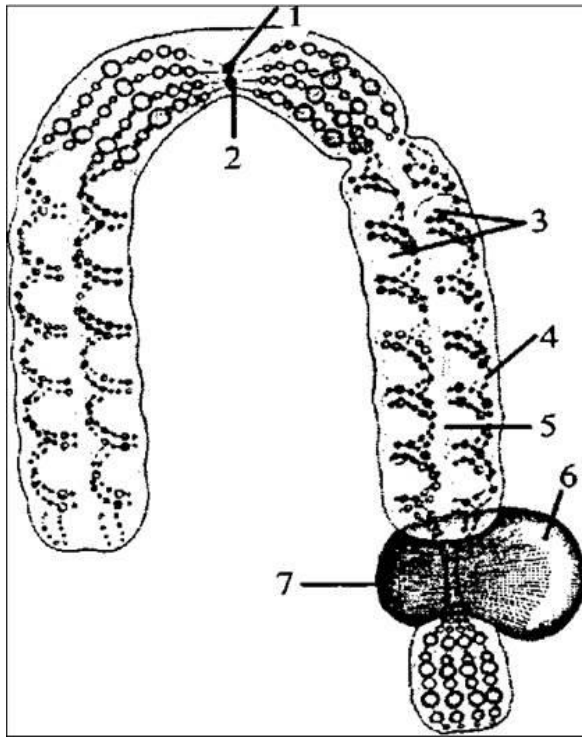
Місце розташування центромери визначає **форму хромосом**:

- а) метацентричні хромосоми – центромера знаходиться посередині хромосоми і ділить її тіло на два рівних плеча; б) субметацентричні хромосоми - центромера дещо зміщена від центру і ділить хромосому на плечі різної довжини; в) акроцентричні хромосоми мають центромеру, яка зміщена до одного з кінців хромосоми і поділяє її тіло на коротке та довге плечі. г) телоцентричні хромосоми – центромера знаходиться на кінці хромосоми. У нормальному каріотипі людини такі хромосоми не зустрічаються.

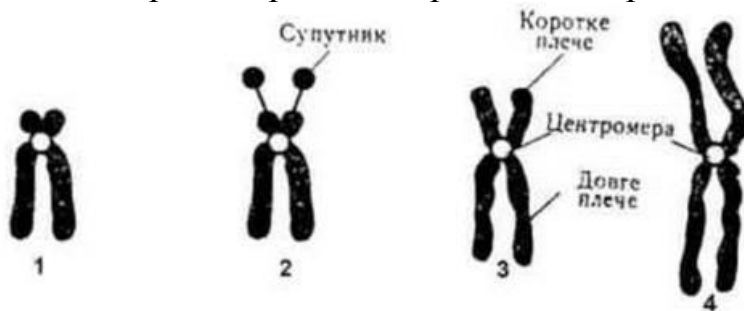
В ділянці центромери знаходиться **кінетохор** – місце прикріплення ниток веретена поділу.

Для вивчення та ідентифікації хромосом застосовують морфометричний аналіз: вимірюють довжину хромосом (в мкм) та визначають центромірний індекс (співвідношення довжини короткого плеча хромосоми  $p$ , до довжини всієї хромосоми  $p+q$ , де – довжина довгого плеча хромосоми).

У метацентричних хромосом центромерний індекс становить близько 50 %, у субметацентричних – менше 50 %. Розмір метафазних хромосом коливається від 11 до 2,3 мкм.



**Рис. 10. Метафазна хромосома:** 1 - центромера; 2 - кінетохор; 3 - хроматида; 4 - хромомера; 5 - матрикс; 6 - ядерце; 7 - вторинна перетяжка.



**Рис. 11. Типи хромосом людини в залежності від положення центромери ( стадія метафази):** 1 - акроцентрична; 2 - аероцентрична із супутником; 3 - субметацентрична; 4 - метацентрична.

### **Правила хромосом:**

1. Правило постійності кількості хромосом: встановлено, що кожен вид рослин і тварин має визначену сталу кількість хромосом та характерні особливості їх будови – це видова ознака. Кількість хромосом не залежить від ступеня організації організмів та філогенетичної спорідненості. Приклади: шимпанзе (*Anthroporithecus*) – 48 хромосом, рак (*Astacus fluviatilis*) – 116 хромосом, дрозофіла (*Drosophila melanogaster*) – 8 хромосом.

2. Правило парності хромосом: кількість хромосом у каріотипі парне. Хромосоми, які належать до однієї пари називають гомологічними: однакові за розмірами, за формою – співпадає розташування центромер, хромомер, міжхромомерних ниток та інші деталі будови і генетичний склад.

3. Правило індивідуальності хромосом: не гомологічні хромосоми мають відмінності. Кожна пара хромосом відрізняється від інших формою, розмірами, генетичним складом.

4. Правило безперервності хромосом: кожна хромосома походить від материнської хромосоми (авторепродукція).

**Ідіограма** – це систематизований каріотип, в якому хромосоми розташовують в рядку зменшення їх довжини. Складання ідеограми та сам термін запропонував радянський цитолог С.Г. Навашин.

Інтенсивне вивчення хромосом людини в лабораторіях різних країн супроводжувалось створенням цитологами систем класифікації і номенклатури хромосом. Постала необхідність уніфікації номенклатури хромосом людини. Робота по створенню спільної системи позначення хромосом людини була проведена в 1960 році спеціальною комісією, зібраною в американському місті Денвері. Було створено «Стандартну систему номенклатури мітотичних хромосом людини» (Денверська система класифікації хромосом): за формою та розмірами метафазні хромосоми поділяються на 7 груп, які позначаються латинськими літерами: А, В, С, D, Е, F, G, окремо виділяються статеві хромосоми. Кожна пара хромосом має свій номер від 1 до 22. Не мають номерів лише статеві хромосоми. Вони позначаються Х- і Y-хромосоми.

Багато вчених відмічали у хромосомах, які забарвлювали за звичайною методикою, деяку неоднорідність густоти забарвлення.

Касперсон та співробітники (1968р.) встановили, що після обробки хромосом акрихінін-іпритом флюоресценція не рівномірна, а розподіляється сегментами. Такий же сегментний малюнок можна одержати за допомогою барвника Гимзе. На паризькій конференції по стандартизації і номенклатурі хромосом людини в 1971 р. прийняли наступні позначення для забарвлення **сегментів хромосом:**

а) Q – сегменти (quinacrine, акрихінін) – ділянки хромосом, які забарвлюються акрихінін-іпритом.

б) G – сегменти (Giemsa, Гимза) – сегменти, які забарвлюються гимзebarвником при певних додаткових прийомах обробки хромосом.

Q і G – сегменти ідентичні. Q – метод дозволяє виявити в інтерфазному ядрі Y-хромосому за яскравою флюоресценцією.

в) R – сегменти (reverse, зворотні) забарвлюються після теплової обробки. Розміщуються між Q (або G) сегментами.

г) C – сегменти (constitutive heterochromatin, конституційний гетерохроматин) знаходиться у навколо центромерних ділянках обох плечей хромосом.

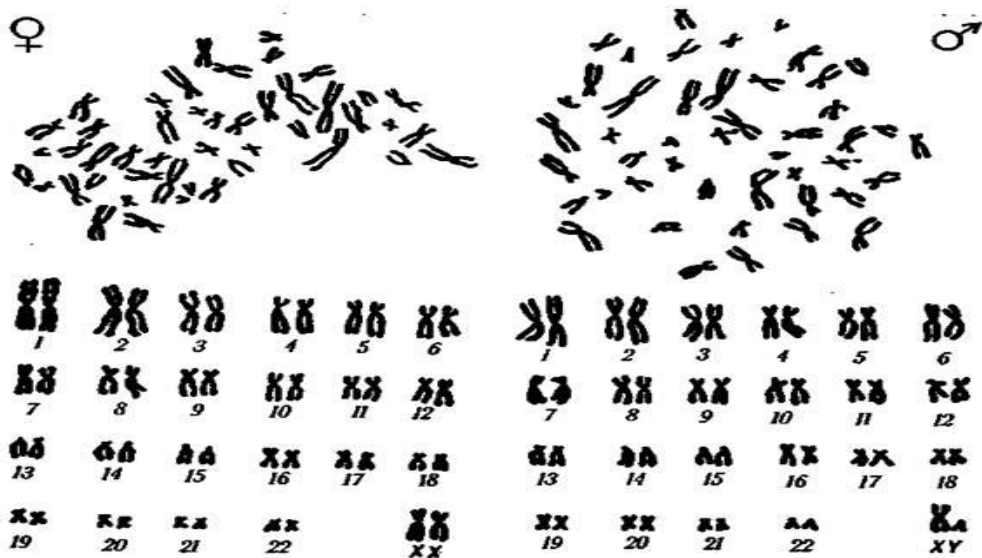
Диференціальне забарвлення пов'язане з хімічними особливостями хромосом (нуклеотидами ДНК і білками). Акрихінін-іприт зв'язується з ділянками багатими А=Т парами, R – сегменти відповідають ділянкам багатим Г=Ц парами.

Диференціальне забарвлення дозволяє чітко підбирати гомологічні пари та виявити хромосомні аберації. Кожна пара хромосом має свою поперечну посмугованість, свій порядок розміщення і своє число поперечних смуг. Такий аналіз у поєднанні з генетичними спостереженнями дозволив почати складання хромосомних карт людини, тобто знаходити місця розташування генів на певних ділянках хромосом.

## ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУП ТА НОМЕРІВ ХРОМОСОМ

Група	Номер	Розмір, мкм	Центромірний індекс, %	Характеристика
A	1,2,3	11,0; 10,8; 8,3	Хр. 1: 48-49 Хр. 2: 38-40 Хр. 3: 45-46	Часто довге плече Хр.1 має «вторинну перетяжку». Хр.2 найбільша субметацентрична. Хр.3 майже на 20% коротша за Хр.1.
B	4-5	7,7	Хр. 4,5: 24-30	Великі субметацентричні хромосоми.
C	6,7,8,9,10- 11,12	7,2; 6,8; 5,7; 5,8; 5,8-5,8; 5,8	Хр. 6,7,8,11,12: 27-35	Середнього розміру субметацентричні. Хр.9 часто має вторинну перетяжку в плечі q. X-хромосома нагадує самі довгі з групи C з високим центромірним індексом.
D	13-15	4,2	15	Акроцентричні, мають супутник.
E	16,17,18	3,6; 3,5; 3,2	Хр. 16-40 Хр. 17-31 Хр. 18-26	Короткі субметацентричні хромосоми.
F	19-20	2,9	Хр. 36-46	Найменші метацентричні. Дуже відрізняються при диференціальному забарвленні.
G	21,22	2,8; 2,3	Хр. 13-33 16	Маленькі акроцентричні хромосоми. Y-хромосома більша, ніж хромосоми групи G. Супутники відсутні. При забарвленні акрихином флюоресціює дистальна ділянка довгого плеча.

Матеріальною основою спадковості і мінливості є нуклеїнові кислоти. Нуклеїнові кислоти (НК) – високомолекулярні органічні сполуки, біополімери, мономерами яких є нуклеотиди. Вперше вони були виявлені Ф. Мішером в ядрах загиблих лейкоцитів (1869). Термін нуклеїнові кислоти (НК) був впроваджений біохіміком Р. Альтманом у 1889 р. Докази того, що ДНК приймає безпосередню участь у передачі спадкової інформації були отримані при вивченні мікроорганізмів та вірусів на явищах трансформації та трансдукції.



**Рис. 12. Каріотип людини:** ліворуч - жінки, праворуч – чоловіка. Зверху – метафазні пластинки, знизу – ідіограми. В ідіограмах хромосоми розташовані попарно в порядку зменшення довжини. Окремо виділені статеві хромосоми: у жінки - XX, у чоловіка - XY.

## Тема 5. Молекулярні основи спадковості та мінливості

Клітини здатні підтримувати високу впорядкованість своєї організації завдяки генетичній інформації, що зберігається, відтворюється, реалізується й удосконалюється. У основі цих фундаментальних явищ є молекулярні процеси, що відбуваються за допомогою ДНК і РНК.

У клітині, в організації потоку біологічної інформації, послідовно беруть участь ДНК хромосом ядра, молекули інформаційної РНК, які переносять її у цитоплазму, потім рибосоми, транспортна РНК і ферменти активізації амінокислот. Нарешті, синтезуються білки, які мають певну структуру і функції.

Головна роль у зберіганні та перенесенні інформації належить нуклеїновим кислотам. Уперше нуклеїнові кислоти були виявлені Ф. Мішером у 1869 році. Переконливі докази того, що саме з ДНК пов'язана передача спадкової інформації, отримані при вивченні вірусів. Вагомі докази ролі ДНК у передачі спадкової інформації отримано також в експериментах на мікроорганізмах завдяки явищам трансформації, трансдукції і кон'югації.

**Трансформація** (перетворення) – включення чужорідної ДНК у геном клітини хазяїна, що призводить до зміни її структурних і функціональних властивостей.

**Трансдукція** (переміщення) – полягає в тому, що віруси, залишивши бактеріальні клітини, в яких вони паразитували, можуть захоплювати частину їх ДНК і, потрапивши в нові клітини, передають новим хазяям властивості попередніх.

**Кон'югація** (з'єднання) – перенос генетичного матеріалу від однієї бактерії до іншої шляхом утворення цитоплазматичного містка, переміщення частини ДНК та її інтеграції з геномом клітини реципієнта.

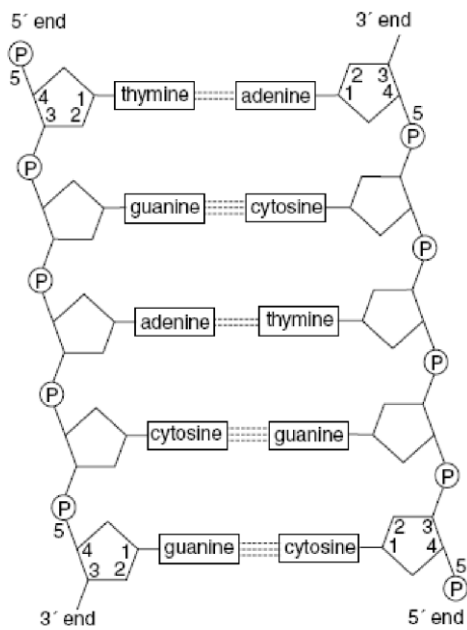
### Будова нуклеїнових кислот

Встановлення структури ДНК відкрило нову епоху в біології, оскільки дозволило зрозуміти, яким чином живі клітини, а значить і організми, точно відтворюють собі подібних і як у них кодується інформація, яка необхідна для регуляції їх життєдіяльності.

Дж. Уотсон і Ф. Крік встановили молекулярну структуру нуклеїнових кислот та їх роль у передачі інформації у живій матерії, за що в 1962 р. отримали Нобелівську премію.

Відомо дві групи цих кислот – РНК і ДНК. Вони відрізняються хімічною будовою і біологічними властивостями. Деякі віруси містять тільки РНК, інші – тільки ДНК, але клітини бактерій і всіх еукаріот містять нуклеїнові кислоти обох типів. ДНК і РНК у клітині локалізовані по-різному. ДНК знаходиться переважно в ядрі, входить до складу хроматину, зосереджена у хромосомах. ДНК також входить до складу мітохондрій, центросом і пластид. Основні резервуари РНК – ядрця ядра і рибосоми, які розміщені у цитоплазмі. Крім того, РНК знаходиться у цитоплазматичному матриксі.

**Нуклеїнові кислоти** – це полімери, мономерами яких є нуклеотиди. Кожний нуклеотид складається з моносахариду (рибози або дезоксирибози), залишку фосфорної кислоти і однієї з чотирьох азотистих основ: аденіну (А), гуаніну (Г), цитозину (Ц), і тиміну (Т), або урацилу (У). Нуклеотиди з'єднуються між собою фосфодіефірними зв'язками, утворюючи полімерні ланцюги. Нитки ДНК з'єднані між собою водневими зв'язками і утворюють подвійну спіраль ДНК. Таку модель будови ДНК запропонували у 1953 р. Дж. Уотсон і Ф. Крік. Два полінуклеотидні ланцюги ДНК антипаралельні. Тобто 5'-кінець одного ланцюга (вільний фосфатний залишок біля п'ятого вуглецю рибози чи дезоксирибози) з'єднаний із 3'-кінцем іншого (вільна гідроксильна група біля третього вуглецю рибози чи дезоксирибози), і навпаки. Генетична інформація записана послідовністю нуклеотидів у напрямку від 5'- до 3'- кінця. Одна нитка називається «змістовною», послідовність її нуклеотидів збігається з послідовністю мРНК. Другий ланцюг у напрямку 3'–5' називається «антизмістовним», він є матричним ланцюгом у процесі транскрипції.



**Рис. 13. Антипаралельні ланцюги ДНК**

Два довгі антипаралельні полімерні ланцюги міцно з'єднані між собою водневими зв'язками.

Аденін одного ланцюга двома водневими зв'язками з'єднується з тиміном іншого ланцюга, а гуанін – трьома водневими зв'язками з цитозином. Вони комплементарні один одному. Потім утворюється подвійна спіраль, закручена навколо центральної осі за стрілкою годинника (права спіраль).

Вивчаючи хімічний склад ДНК в 1950 р., Е. Чаргафф сформулював важливі положення щодо структури ДНК:

1. Молярна частка пуринів (аденіну – А і гуаніну – Г) дорівнює молярній частці піримідинів (цитозину – Ц і тиміну – Т):

$$A+G=C+T, \text{ або } A+G/C+T=1$$

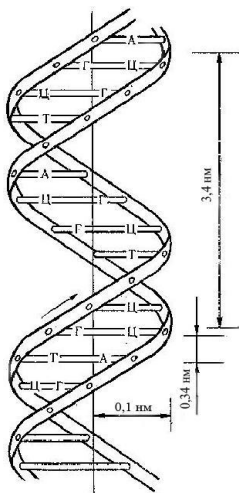
2. Кількість аденіну і цитозину дорівнює кількості гуаніну і тиміну:

$$A+C=G+T, \text{ або } A+C/G+T=1$$

3. Кількість аденіну дорівнює кількості тиміну, а кількість гуаніну дорівнює кількості цитозину:

$$A=T, \text{ або } A/T=1, G=C, \text{ або } G/C=1$$

4. Відношення суми молярних концентрацій А+Т у різних видів значно змінюється:  $G+C/A+T$  названо *коефіцієнтом специфічності*. Для бактерій коефіцієнт специфічності дорівнює 0,45–2,8, для вищих рослин, тварин і людини – 0,45–0,94.



**Просторова організація ДНК.** Можна виділити первинну структуру – послідовність нуклеотидів у ланцюгу, з'єднаних між собою фосфодієфірними зв'язками, вторинну структуру – два комплементарні антипаралельні ланцюги, з'єднані водневими зв'язками, і третинну структуру – тривимірну спіраль.

**Рис.14. Просторова організація ДНК**

Рентгеноструктурний аналіз показав, що діаметр подвійної спіралі становить 2 нм, повний оберт спіралі становить 3,4 нм. У кожний виток входить 10 пар нуклеотидів. Внесок одного нуклеотида в довжину спіралі становить 0,34 нм.

ДНК не бере безпосередньої участі в життєдіяльності клітин. Роль посередників у передачі інформації від ДНК у цитоплазму відіграють рибонуклеїнові кислоти. Взаємовідносини між ДНК, РНК і білків можна подати у вигляді схеми: ДНК → РНК → білок.

У цьому випадку один з ланцюгів ДНК є матрицею для молекул РНК, що в свою чергу є матрицями для синтезу білків або входять до складу рибосом чи переносять амінокислоти.

РНК мають вигляд довгих нерозгалужених полімерних молекул, що складаються з одного ланцюга. У частини вірусів РНК є носієм спадкової інформації за відсутності ДНК. РНК – полімер рибонуклеотидів, що складаються із фосфорної кислоти, рибози й азотистих основ (аденіну, гуаніну, цитозину, урацилу). Рибоза разом із залишками фосфорної кислоти утворює скелет молекули, на якому розміщені азотисті основи. Усі різновиди РНК синтезуються на молекулах ДНК за участю ферментів РНК-полімераз на основі принципу комплементарності. При цьому в синтезованій молекулі урацил РНК комплементарний аденіну ДНК, а гуанін – цитозину. Якщо вміст ДНК у клітинах постійний, то вміст РНК дуже коливається залежно від типу клітин, інтенсивності метаболізму і синтезу білків.

Молекули РНК мають багато спільного зі структурою ДНК, але відрізняються низкою ознак: а) вуглеводом РНК є рибоза; б) РНК не містить тиміну, його місце в молекулі займає урацил (тільки в тРНК зустрічається тимін); в) РНК – одноланцюгова молекула; г) правила Чаргаффа не виконуються.

**Типи РНК.** На основі розміру, структури і функції молекул розрізняють три типи РНК, характерних як для прокаріотів, так і для еукаріотів.

*Інформаційна РНК (іРНК).* Її молекули утворюються на певних ділянках ДНК, несуть інформацію із структурних генів і мають вигляд комплементарної копії ділянки одного з ланцюгів ДНК. Вони несуть закодовану інформацію про первинну структуру білків у цитоплазму, де прикріплюються до рибосом і реалізують цю інформацію.

Інформаційна РНК є матрицею для синтезу поліпептидів (білків), тому її називають також матричною (мРНК). Матрична РНК є шаблоном, на якому будуються поліпептиди відповідно до закладеної генетичної інформації. Інформаційна РНК містить інформацію про порядок розташування амінокислот у синтезованому білку. Розташування амінокислот кодується чіткою послідовністю нуклеотидів у молекулі іРНК. Кожній амінокислоті відповідає свій триплет нуклеотидів (кодон). Молекули іРНК складаються з 300–3000 нуклеотидів. Вони становлять 0,5–3,0% маси всіх РНК клітини. Інформаційна РНК утворюється в ядрі у вигляді про-іРНК, яка містить екзони (інформативні послідовності нуклеотидів) і інтрони (неінформативні послідовності). У результаті процесингу (вирізання

інтронних ділянок) вона «дозріває» і надходить у цитоплазму, де відразу приєднується до рибосом.

*Транспортна РНК (тРНК).* Молекули тРНК утворюються на спеціальних генах. Транспортні РНК короткі, одониткові, мають форму листка конюшини завдяки комплементарному сполученню основ на різних ділянках ланцюга, складаються з невеликого числа нуклеотидів – 75–90. Від загальної маси РНК на тРНК припадає близько 10-15%. У цитоплазмі молекули тРНК переносять до місця синтезу білків тільки відповідні їм амінокислоти. Кожній амінокислоті відповідає своя тРНК внаслідок особливостей нуклеотидної послідовності та просторової структури. Молекули тРНК мають чотири важливі ділянки:

- а) транспортна – до якої приєднується специфічна амінокислота;
- б) антикодон, що являє собою три специфічні рибонуклеотиди (триплет) і є комплементарним триплету на іРНК (кодону);
- в) ділянка приєднання ферменту, який каталізує приєднання амінокислоти до тРНК;
- г) ділянка зв'язування з рибосоною – певна послідовність нуклеотидів, що потрібна для прикріплення до рибосом.

*Рибосомальна РНК (рРНК).* Рибосомальна РНК утворюється в ядерці на спеціальних генах ДНК. рРНК – велика одоланцюгова нерозгалужена молекула, що включає 3000–5000 нуклеотидів. Із загальної маси РНК на її частку припадає до 90%. У каріоплазмі рРНК і різні білки об'єднуються у співвідношенні 1:1 для утворення малих і великих субодиниць рибосом.

Функції рРНК в структурі рибосоми: забезпечує процес синтезу білків; забезпечує зв'язування іРНК з рибосомами за допомогою певних послідовностей нуклеотидів.

### **Репарація ДНК**

Для забезпечення основних характеристик клітин і організмів даної популяції необхідне точне зберігання структури і стабільності функцій генетичного матеріалу впродовж тисяч і мільйонів років, незважаючи на дію різних факторів. Для підтримання стабільності функцій ДНК існує кілька механізмів. По-перше, це висока хімічна стабільність самої молекули ДНК, по-друге – наявність спеціальних механізмів самокорекції і репарації виникаючих змін. Генетична інформація може надійно зберігатися в нуклеотидних послідовностях ДНК лише тому, що широкий набір різних реплікаційних ферментів здійснює безупинний «огляд» ДНК і видаляє з неї ушкоджені нуклеотиди.

Під дією фізичних і хімічних чинників, а також при нормальному біосинтезі ДНК у ній можуть виникати ушкодження. Виявилось, що клітини мають механізми виправлення пошкоджень у ланцюгах ДНК. Здатність клітин до виправлення пошкоджень у молекулах ДНК називається **репарацією** (від лат. reparatio – відновлення).

Процес репарації ДНК полягає в тому, що генетична інформація подана в ДНК двома копіями – по одній в кожному з двох ланцюгів подвійної спіралі ДНК. Завдяки цьому випадкове пошкодження в одному з ланцюгів може бути видалено

реплікаційним ферментом і ушкоджена ділянка ланцюга ресинтезована в своєму нормальному вигляді за рахунок інформації, що міститься в неушкодженому ланцюгу. Не всі види пошкоджень ДНК репаруються, частина їх проявляється у вигляді мутацій, що може викликати загибель клітини. Відомо кілька мутацій, які проявляються як важкі природжені хвороби завдяки порушенню процесу репарації. Наприклад, пігментна ксеродерма – рідкісна рецесивна аутосомна мутація. Діти, гомозиготні за цією мутацією, при народженні мають нормальний вигляд, але вже в ранньому віці під впливом сонячного світла у них з'являється пошкодження шкіри: ластовиння, розширення капілярів, зроговіння, бувають пошкодження очей. В подальшому розвиваються атрофічні зміни шкіри, доброякісні а потім і злоякісні пухлини.

Здатність клітин змінювати ефективність репарації генетичного матеріалу може мати значення також у клітинних механізмах старіння. Існують спостереження, які свідчать про зниження інтенсивності процесів репарації ДНК з віком. Але важко сказати, чи ці зміни – причина старіння організму, чи його наслідок.

### ***Хвороби, пов'язані з порушенням репарації ДНК***

Різні гени відповідають за синтез ферментів для репарації ДНК. При порушенні структури хоча б одного з цих генів наслідки для організму людини можуть бути дуже серйозними.

Класичним прикладом ушкодження репараційної системи є *пігментна ксеродерма*. Пігментна ксеродерма вперше описана у Відні в 1874 р., а в 1960-х р. був виявлений зв'язок даної хвороби з порушеннями репарації ДНК, а точніше, з недостатністю ферментів для темної репарації. Пігментна ксеродерма зустрічається з частотою 1 на 250000 і успадковується по аутосомно-рецесивному типу. Невелике опромінення сонцем може легко призводити до ран на шкірі і раку шкіри. При *атаксії-телеангіектазії* також виявляється дефіцит ферментів топоізомераз, необхідних для репарації. Дане захворювання уперше виявляється в дитинстві як недолік м'язового контролю (атаксії), що збільшується, коли дитина починає ходити. На обличчі і шиї з'являються червоні плями (телеангіектазія) внаслідок розширення дрібних кровоносних судин під шкірою. Дитина схильна до різних легеневих інфекцій. Симптоми *анемії Фанконі* є результатом порушення здатності вирізати тимінові димери, що утворилися після УФ-опромінення (дефіцит ферментів темної репарації). У деяких популяціях частота анемії Фанконі досягає 1 на 22000.

Анемія ушкоджує всі типи клітин крові. Корекцію хвороби можна проводити лише за допомогою трансплантата кісткового мозку. Дитина з анемією Фанконі маленького росту, із трикутним обличчям, смаглявою шкірою і відсутніми чи «підрубленими» великими пальцями. Іншими супутніми симптомами є розумова відсталість і порушення здатності до навчання. Як і індивіди з іншими хворобами порушення репарації ДНК, дитина з анемією Фанконі має розриви в хромосомах і високий ризик розвитку лейкемії.

## Тема 6. Реалізація спадкової інформації в клітині

**Реплікація ДНК. Транскрипція.** Унікальна властивість молекули ДНК подвоюватися перед поділом клітини називається **реплікацією**. Напівконсервативний шлях реплікації ДНК. Встановлено (М. Мезельсон, Ф. Сталь), що в процесі реплікації дві нитки ДНК розділяються, кожна з них є шаблоном (матрицею) для нової нитки.

Послідовність основ, що повинні бути в нових нитках, можна легко передбачити, тому що вони комплементарні основам, що присутні у старих нитках. Отже, утворюються дві дочірні молекули, що ідентичні материнській. Кожна дочірня молекула складається із однієї старої (материнської) нитки й однієї нової нитки. Оскільки лише одна материнська нитка збережена в кожній дочірній молекулі, такий тип реплікації має назву напівконсервативного.

### Механізм реплікації ДНК

Реплікація ДНК – складний, багатоступеневий процес, що вимагає залучення великої кількості спеціальних білків і ферментів. Наприклад, ініціаторні білки утворюють реплікаційну вилку, ДНК-топоізомерази розкручують ланцюги, ДНК-геліказа та дестабілізуючий білок розщеплюють ДНК на два окремих ланцюги, ДНК-полімераза та ДНК-праймаза каталізують полімеризацію нуклеотидтрифосфатів і утворення нового ланцюга, ДНК-лігази руйнують РНК-затравки на відстаючих ланцюгах ДНК та ін..

Процес відбувається аналогічно як у прокариотів, так і в еукаріотів, хоча дещо відрізняється за швидкістю, спрямованістю, кількістю точок реплікації тощо. Швидкість реплікації в еукаріотів дуже велика і складає 50 нуклеотидів за секунду, а в прокариотів – до 2000 нуклеотидів за секунду.

### Основні етапи реплікації:

#### 1. Ініціація (від лат. *initialis* – первинний, початковий).

Активація дезоксирибонуклеотидів. Монофосфати дезоксирибонуклеотидів (АМФ, ГМФ, ЦМФ, ТМФ) знаходяться у стані «вільного плавання» в ядрі та є «сировиною» для синтезу ДНК.

Розпізнавання точки ініціації. Розкручування ДНК починається із певної точки. Така особлива точка називається точкою ініціації реплікації або геном ініціації (спеціальна послідовність нуклеотидів). Для визначення точки ініціації необхідні специфічні білки-ініціатори. У вірусів і прокариот є лише одна точка ініціації. В еукаріотів, що мають великі молекули ДНК, може бути багато точок ініціації реплікації, що, зрештою, зливаються одна з одною при повному роз'єднанні ланцюгів ДНК. Реплікація обох ланцюгів ДНК відбувається одночасно й безупинно.

Розкручування молекули ДНК. Подвійна спіраль ДНК розкручується і розгортається на окремі нитки ДНК шляхом розриву слабких водневих зв'язків між комплементарними нуклеотидами. Цей процес забезпечують ферменти – гелікази. Оголені основи А, Т, Г і Ц обох ланцюгів проєктуються у каріоплазму. Ферменти,

що названі топоізомеразами, розривають і заново зшивають окремі нитки ДНК, допомагають розкручуванню спіралі. Завдяки роз'єднанню ланцюгів ДНК виникають реплікаційні вилки. Нові нитки ДНК утворюються на кожному із звільнених ланцюгів, їх ріст відбувається у протилежних напрямках.

## **2. Елонгація.**

Вільні трифосфати дезоксирибонуклеотидів своїми азотистими основами приєднуються водневими зв'язками до азотистих основ обох ланцюгів ДНК, у відповідності до правила комплементарності, тобто А–Т, Ц–Г.

Елонгація – це додавання дезоксирибонуклеотиду до 3'-кінця ланцюга, що росте. Процес каталізується ДНКполімеразою. Трифосфати дезоксирибонуклеотидів (тринуклеотиди), приєднуючись до кожного ланцюга ДНК, розривають свої внутрішні високоенергетичні зв'язки й утворюють монофосфати дезоксирибонуклеотидів (мононуклеотиди), що є звичайними компонентами ДНК. При цьому в нуклеоплазму надходять пірофосфатні молекули, що звільнилися (P-P).

## **3. Утворення нових ланцюгів ДНК.**

У подальшому приєднані сусідні нуклеотиди зв'язуються між собою фосфорними залишками та утворюють новий ланцюг ДНК. Процес каталізується ферментом ДНКполімеразою. При цьому необхідна присутність іонів металів  $Mn^{2+}$  або  $Mg^{2+}$ .

ДНК-полімераза може полімеризувати дезоксирибонуклеотиди в напрямку 5-3', тобто від вуглецевого 5'-кінця до вуглецевого 3'-кінця молекул ДНК. Оскільки дві нитки ДНК є антипаралельними, нові нитки повинні утворюватися на старих (материнських) нитках у протилежних напрямках. Одна нова нитка утворюється у напрямку 5'-3'. Ця нитка називається ведучою. На другій материнській нитці утворюються короткі сегменти ДНК у напрямку 3'-5'. Згодом вони з'єднуються разом, утворюючи довгу відстаючу нитку.

## **4. Утворення праймерів.**

На відстаючій нитці спочатку утворюється короткий ланцюг РНК за шаблоном ДНК. Вона називається РНК-праймером і містить послідовність із 10- 60 нуклеотидів. Фермент праймаза каталізує полімеризацію блоків РНК (А, У, Г, Ц) у праймері. РНКпраймер утворюється тому, що ДНК-полімераза не може ініціювати синтез нової нитки ДНК у відстаючому ланцюгу в напрямку 3'-5', вона може лише каталізувати її ріст. Праймери пізніше віддаляються, а порожнини, які утворилися, заповнюються дезоксирибонуклеотидами ДНК у напрямку 5'-3', що завершує побудову другого ланцюга. На місці праймерів утворюються фрагменти нового ланцюга ДНК, які називаються **фрагментами Оказакі** і складаються із 1000-2000 (прокаріот) або з 100-200 (еукаріот) нуклеотидів. Ці фрагменти легуються (зшиваються) ДНК-лігазами, в результаті чого утворюється другий повноцінний ланцюг.

**Цей процес називається дозріванням.**

## **1. Редагування.**

Чітка комплементарність пар основ забезпечує точну реплікацію ДНК. Однак іноді виникають помилки в приєднанні основ. Вони видаляються ДНКполімеразою, яка для цього знову зв'язується із молекулами ДНК (репарація).

## **2. Термінація (від лат. *terminalis* – кінцевий).**

Після завершення процесу реплікації молекули, що утворилися, розділяються, і кожна дочірня нитка ДНК скручується разом із материнською у подвійну спіраль. Так утворюються дві молекули ДНК, що ідентичні материнській. Вони формуються окремими фрагментами по довжині хромосоми.

Такий окремий фрагмент ДНК, що подвоюється на одній хромосомі, називається **репліконом**. Виникає відразу декілька репліконів, причому асинхронно й у різних її ділянках.

Процес реплікації стосується всієї хромосоми та перебігає практично одночасно, з однаковою швидкістю. Після завершення реплікації у репліконах вони зшиваються ферментами в одну молекулу ДНК. Ділянки хромосом, де починається реплікація, називаються точками ініціації. Вважають, що це, ймовірно, місця прикріплення інтерфазних хромосом до білків ламели ядерної оболонки. Процес включається цитоплазматичним фактором невідомої природи, що надходить у ядро. Реплікація перебігає за визначеним порядком, тобто спочатку починають реплікуватись одні ділянки хромосом, а пізніше – інші. У синтетичному періоді інтерфази подвоюється також і кількість гістонових білків, що асоціюються із синтезованими ДНК і утворюють класичну структуру хроматину. Порушення реплікації призводить до порушення синтезу білків і розвитку патологічних змін клітин і органів.

*Значення реплікації:*

- а) процес є важливим молекулярним механізмом, що лежить в основі всіх різновидів поділу клітин про- й еукаріотів;
- б) забезпечує розмноження як одноклітинних, так і багатоклітинних організмів;
- в) підтримує сталість клітинного складу органів, тканин і організму внаслідок генетичної регенерації;
- г) забезпечує тривале існування окремих індивідумів та видів організмів;
- д) сприяє точному подвоєнню інформації;
- е) у процесі реплікації можливі помилки (мутації), що може призводити до порушень синтезу білків з розвитком патологічних змін.

## **Транскрипція, процесинг, сплайсинг**

Молекули ДНК кожної клітини містять інформацію для синтезу всіх необхідних їй білків. Молекули ДНК містяться в ядрі, а синтез білків відбувається в цитоплазмі. ДНК не може переміщуватися до місця синтезу білків у цитоплазму. Вона передає інформацію про структуру білків за участю специфічних молекул іРНК, що утворюються на ДНК і переносяться з ядра в цитоплазму до місця синтезу білків. У синтезі білків беруть участь також інші РНК (тРНК і рРНК). Утворення молекул РНК на матриці ДНК називається **транскрипцією** (від лат. *transcription* –

перепишування). Цей процес відбувається під час інтерфази. На генах матриці ДНК утворюються всі три типи РНК – інформаційна, транспортна і рибосомальна.

Молекулярні механізми, пов'язані з «дозріванням» різних типів РНК, називаються *процесингом*. Вони здійснюються в ядрі перед виходом РНК із ядра в цитоплазму. З'ясувалося, що комплементарною ДНК є тільки молекула-попередниця інформаційної РНК (про-іРНК). Молекули про-іРНК набагато більші, ніж зрілі іРНК. Під час «дозрівання» інформаційної РНК у бактерій відбувається тільки відщеплення кінців молекул, а в еукаріотів і деяких вірусів цей процес набагато складніший. Молекула про-іРНК містить у собі ряд інертних ділянок (інтронів), що не несуть інформації про структуру білка.

У процесі «дозрівання» іРНК спеціальні ферменти вирізають нитрони і зшивають активні ділянки, що залишилися (екзони). Цей процес називається сплайсингом. Тому послідовність нуклеотидів у дозрілої іРНК не є цілком комплементарною нуклеотидам ДНК.

Сплайсинг – дуже точний процес, його порушення змінює рамку зчитування при трансляції, що призводить до синтезу іншого пептиду.

### Трансляція. Регуляція експресії генів.

**Білки** - це органічні сполуки, полімери, мономерами в яких є амінокислоти. **Амінокислоти** - це невеликі за розміром органічні сполуки, у молекулі яких одночасно містяться аміногрупа і карбоксильна група. Білки також називають **протеїнами**.

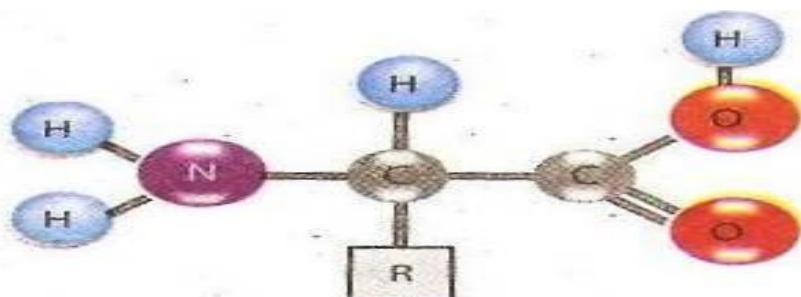


Рис. 15. Загальна формула амінокислоти

У процесі біосинтезу білка до його складу включаються 20 амінокислот (наприклад, аланін, гліцин, серин, тирозин та інші).

Є амінокислоти, яких організми людини і тварини синтезувати не можуть, вони називаються незамінними і обов'язково мають надходити до організму з їжею.

Амінокислоти можуть з'єднуватись одна з одною. Якщо у такій сполуці декілька амінокислот, то цей зв'язок називають **пептидним**; якщо велика кількість – **поліпептидним**.

### Рівні організації білкової молекули

- **Первинна структура білка** представлена поліпептидним ланцюгом. У цій структурі всі зв'язки між амінокислотами ковалентні, а отже, міцні.

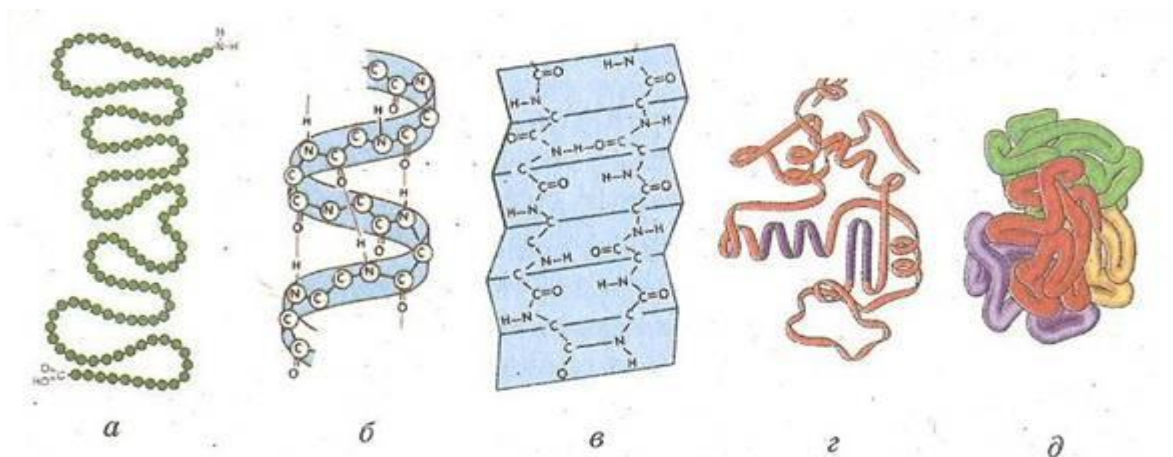
- **Вторинна структура білка** - це спосіб упакування первинної структури в альфа-спіраль або бета-шар. Альфа-спіраль виникає в результаті

утворення водневих зв'язків між групами -CO- та -NH, розташованих на різних витках спіралі.

- Бета-шар утворюється в результаті формування водневих зв'язків між CO-групами одного поліпептидного ланцюга та NH-групами іншого поліпептидного ланцюга.

- **Третинна структура** - це спосіб упакування альфа-спіралі у просторову глобулу. Утворюється завдяки додатковим водневим зв'язкам, гідрофільно-гідрофобним взаємодіям та ковалентним дисульфідним зв'язкам -S-S-, які виникають між двома молекулами цистеїну.

- **Четвертинна структура** - спосіб спільного упакування декількох поліпептидних ланцюгів.



**Рис 16. Рівні організації білкової молекули:** первинна структура (а); вторинна структура: б -  $\alpha$ -спіраль, в -  $\beta$ -шар; третинна структура (г); четвертинна (д).

### Генетичний код, його властивості

Унікальність кожної клітини полягає в унікальності її білків. Клітини, що виконують різні функції, здатні синтезувати власні білки, використовуючи інформацію, що записана в молекулі ДНК. Інформація, яка міститься у ДНК, передається молекулі білка, що синтезується через РНК. Ділянку ДНК, яка містить інформацію про структуру будь-якого одного білка, прийнято називати **геном**. Ця інформація існує у вигляді особливої послідовності азотистих основ у ДНК.

**Генетичний код** – система запису спадкової інформації, відповідність між трьома нуклеотидами мРНК (кодоном) і амінокислотою при синтезі білка.

### Генетичний код

5'-P-	Друга основа				3'-ОН-
	U	C	A	G	
U	Фен	Сер	Тир	Цис	U
	Фен	Сер	Тир	Цис	C
	Лей	Сер	Стоп	Стоп	A
	Лей	Сер	Стоп	Трп	G

C	Лей	Про	Гіс	Арг	U
	Лей	Про	Гіс	Арг	C
	Лей	Про	Глн	Арг	A
	Лей	Про	Глн	Арг	G
A	Іле	Тре	Асн	Сер	U
	Іле	Тре	Асн	Сер	C
	Іле	Тре	Ліз	Арг	A
	Мет	Тре	Ліз	Арг	G
G	Вал	Ала	Асп	Глі	U
	Вал	Ала	Асп	Глі	C
	Вал	Ала	Глу	Глі	A
	Вал	Ала	Глу	Глі	G

### Характеристика генетичного коду ДНК:

- 1 Триплетність – три сусідні азотисті основи називаються *кодоном* і кодують одну амінокислоту.
- 2 Специфічність – кожний окремий триплет кодує тільки одну певну амінокислоту.
- 3 Неперекривність – жодна азотиста основа одного кодону ніколи не входить до складу іншого кодону.
- 4 Універсальність – даний кодон у ДНК або іРНК визначає ту саму амінокислоту в білкових системах всіх організмів від бактерій до людини.
- 5 Надмірність (виродженість) – одна амінокислота часто має більше ніж один кодовий триплет.

### Трансляція

Трансляція, або біосинтез білка, — це етап, під час якого за інформацією, що міститься в іРНК, синтезується поліпептидний ланцюг молекули білка. Процес трансляції відбувається в рибосомі, яка міститься у цитоплазмі клітини. Слід відмітити, що одночасно на одній молекулі іРНК може «працювати» кілька рибосом. Кожна з них синтезує одну молекулу білка. А всі вони разом з іРНК утворюють структуру, яку називають полірибосомою.

Синтез відбувається згідно з генетичним кодом, тобто кожному триплету нуклеотидів іРНК відповідає певна амінокислота (див. таблицю генетичного коду на другому форзаці). Наприклад, триплету АУГ відповідає амінокислота метіонін (Мет), триплету АУЦ — амінокислота ізолейцин (Іле), а нуклеотиди УАА, УАГ та УГА є стоп-кодонами, вони свідчать про закінчення синтезу поліпептидного ланцюга.

На час синтезу білкової молекули в цитоплазмі обов'язково повинен бути повний набір необхідних амінокислот. Нагадаємо, що вони утворюються в результаті розщеплення білків, що потрапляють в організм з їжею або синтезуються у самому організмі.

Біосинтез білка, як і всі попередні етапи реалізації спадкової інформації, забезпечується енергією за рахунок розщеплення молекул АТФ.

Процес трансляції складається з трьох етапів: ініціації, елонгації та термінації.

### **Перший етап трансляції – ініціація**

Ініціація — початок синтезу поліпептидного ланцюга білкової молекули. На цьому етапі відбувається приєднання до ланцюга іРНК малої субодиниці рибосоми, розпізнавання на ньому старт-кодону, приєднання великої субодиниці рибосоми та транспорт до рибосоми першої амінокислоти, яка дає початок поліпептидному ланцюгу.

Старт-кодоном завжди є кодон АУГ. До нього приєднується молекула тРНК, що приносить до рибосоми амінокислоту метіонін, яка й буде першою амінокислотою майбутнього поліпептидного ланцюга. Молекула тРНК приєднується до молекули іРНК за допомогою свого триплету, який має назву антикодон, за принципом комплементарності.

### **Другий етап трансляції - елонгація**

Елонгація — нарощування поліпептидного ланцюга білкової молекули. Після старт-кодона рибосома аналізує наступний кодон, розпізнає його та приєднує до нього відповідну молекулу тРНК, яка транспортує до рибосоми наступну амінокислоту.

Між двома амінокислотами виникає пептидний зв'язок, і пептидний ланцюг подовжується на цю амінокислоту. Молекула тРНК при цьому звільняється та покидає рибосому.

Після цього рибосома переміщується до наступного триплету іРНК, розпізнає його та приєднує наступну молекулу тРНК, яка приносить до рибосоми відповідну амінокислоту. Вона приєднується до попередньої амінокислоти, і поліпептидний ланцюг подовжується ще на одну амінокислоту.

Процес подовження поліпептидного ланцюга молекули білка повторюється доти, поки рибосома не натрапить на один зі стоп-кодонів — УАА, УАГ або УГА.

### **Третій етап трансляції – термінація**

Із розпізнавання рибосомою стоп-кодону починається третій етап трансляції — термінація — завершення трансляції. На цьому етапі синтез поліпептидного ланцюга білкової молекули завершується, рибосома знову розпадається на малу та велику субодиниці, молекули тРНК та іРНК звільняються.

Субодиниці рибосом після завершення синтезу поліпептидного ланцюга можуть приєднатися до нової молекули іРНК, а молекули тРНК — захопити нові молекули амінокислот і транспортувати їх до місця синтезу іншого білка.

### **Дозрівання білка**

Після закінчення синтезу може відбуватися процес дозрівання білка. У ході цього процесу деякі ділянки білків можуть вирізатися спеціальними ферментами, білок може змінювати свою форму, об'єднуватися з іншими білками чи приєднувати до себе небілкову частину.

Дозрівання потрібне тому, що білок, який тільки синтезовано, ще не здатен виконувати свої функції. Наслідком дозрівання є втрата деяких амінокислот,

розташованих на кінцях ланцюга, та остаточне формування вторинної, третинної і четвертинної структур молекули.

Білковий синтез є основою поділу, диференціювання, росту й розвитку, забезпечує особливості метаболізму і функцій. Білки сприяють об'єднанню клітин у групи, що призводить до утворення тканин і органів. Будь-які порушення трансляції та синтезу білків спричиняють порушення метаболізму, функцій і це призводить до появи хвороб.

## Регуляція експресії генів

Під **регуляцією експресії генів** мається на увазі складна сукупність молекулярних механізмів, завдяки яким клітини можуть збільшувати або зменшувати кількість продуктів експресії певних генів (РНК або білків) у відповідь на зміну зовнішніх умов і факторів. Регуляція експресії дозволяє існування різних фенотипів у клітин, що мають ідентичні геноми; це своєю чергою обумовлює гнучкість живих систем та можливість пристосування до зміни факторів середовища. Регуляція експресії генів відіграє ключову роль у таких біологічних явищах, як, наприклад, адаптація бактерій до нового середовища з альтернативним набором поживних речовин. Інформація, закодована в генах транскрибується в РНК, яка після відповідного процесингу транслюється на рибосомі у поліпептидний продукт (білок). Загалом, будь-яка з ланок цього процесу може бути регульована; тому прийнято розрізняти регуляцію генів на рівні транскрипції, регуляцію генів на рівні трансляції тощо.

Ключовою подією у дослідженні регуляції експресії генів стало відкриття лактозного оперону (*lac* оперону) в 1961 році Жаком Моно. Було показано, що група ензимів, які необхідні для метаболізму лактози, експресуються в бактеріях *E. coli* тільки в присутності лактози і відсутності основного джерела енергії – глюкози. Тобто на прикладі лактозного оперону було показано, як організми пристосовуються до несприятливих умов середовища, змінюючи набір генів, що експресуються в організмі в певний момент часу.

В багатоклітинних організмах, завдяки регуляції експресії генів відбуваються такі складні явища, як клітинна диференціація та морфогенез. Як правило, ініціатором змін в експресії генів є активація певних рецепторів.

## Гени та геноми. Горизонтальний перенос генів.

Усім організмам притаманна спадковість — здатність передавати свої ознаки та особливості індивідуального розвитку нащадкам. Одиниця спадковості — ген.

**Ген — це ділянка молекули ДНК, що містить інформацію про первинну структуру молекули білка або РНК і визначає можливість розвитку ознаки.**

Ген кодує спадкову інформацію про структуру певного білка, нуклеїнової кислоти або виконує регуляторні функції.

Будь-який ген є ділянкою молекули ДНК. Ген відповідає за утворення однієї або декількох ознак організму. Проте, більшість ознак утворюються у результаті взаємодії кількох генів.

### **Історія вивчення гена:**

- 1) У 1865 р. Грегор Мендель довів існування спадкових «задатків»;
- 2) термін «ген» було запропоновано у 1909 році датським ученим Вільгельмом Людвігом Йогансенем;
- 3) у першій половині ХХ століття Томас Морган установив, що гени лінійно розташовані у хромосомах ядра;
- 4) у 1953 р. Джеймс Уотсон і Френсіс Крік відкрили просторову структуру ДНК.

За функціональним значенням розрізняють **структурні гени** (містять 100, 1000 і більше нуклеотидів) кодують структуру білків і РНК; і **регуляторні** (містять декілька десятків пар нуклеотидів) контролюють діяльність структурних генів — забезпечують активацію або гальмування зчитування інформації.

### **Регуляторні гени:**

- 1) слугують місцем приєднання ферментів та інших біологічно активних речовин;
- 2) впливають на активність структурних генів;
- 3) беруть участь у процесах реплікації ДНК і транскрипції.

**Геном – сукупність спадкового матеріалу у клітинах організму певного виду.**

Термін «геном» був запропонований Хансом Вінклером у 1920 році для опису сукупності генів.

### **Основні положення сучасної теорії гена:**

- 1) кожен ген займає певне положення у хромосомі – **локус**.
- 2) Ген – частина молекули ДНК, яка має певну послідовність нуклеотидів і є функціональною одиницею спадкової інформації. Кількість нуклеотидів, які входять до складу різних генів є різною. Гени розташовані у хромосомі по її довжині у лінійному порядку: один за одним. При цьому вони не перекриваються.
- 3) Всередині гена можуть відбуватися **рекомбінації** (перерозподіл генетичного матеріалу) і **мутації** (зміни генетичного матеріалу).
- 4) Існують **структурні гени** – які кодують синтез білків і **регуляторні** – які контролюють і спрямовують діяльність структурних генів.
- 5) Ген не бере безпосередньої участі в синтезі білка, він є матрицею для утворення посередників – різних молекул РНК, які безпосередньо беруть участь у синтезі.
- 6) Розташування триплетів із нуклеотидів у структурних генах є відповідним (**колінеарним**) до амінокислот у поліпептидному ланцюгу, який кодується даним геном.

7) Молекули ДНК здатні до **репарації** (виправлення ушкоджень ДНК), тому не всі пошкодження гена призводять до мутації.

8) **Генотип** складається з окремих генів, але функціонує як єдине ціле. На функцію генів впливають чинники як внутрішнього, так і зовнішнього середовища.

**Функції генів визначаються такими властивостями:**

- 1) **специфічність** – ген містить спадкову інформацію лише про певний продукт або регулює синтез лише одного конкретного білка;
- 2) **стабільність** – гени здатні зберігати властивий їм порядок розташування нуклеотидів;
- 3) **лабільність** – гени здатні до змін і можуть мутувати;
- 4) **взаємодія генів** – гени здатні впливати один на одного за участю білків, що є продуктами реалізації закодованої у них спадкової інформації;
- 5) **множинна дія генів** – один ген може впливати на розвиток декількох ознак;
- 6) **полімерна дія генів** – декілька генів можуть впливати на формування однієї ознаки.

**Горизонтальне перенесення генів** – будь-який процес, під час якого організм або клітина передає генетичний матеріал іншому організму (клітині), який не обов'язково є його нащадком. На відміну від цього, під час *вертикальної передачі* організм отримує генетичний матеріал від свого предка, наприклад свого батька або виду, від якого цей організм еволюціонував. Штучна форма горизонтальної передачі генів називається генною інженерією.

### **Генна терапія**

Концепція генної терапії полягає в тому очевидному твердженні, що найрадикальнішим способом боротьби з різного роду захворюваннями, викликаними змінами генетичної інформації клітин, має бути виправлення або знищення самої генетичної причини захворювання, а не її наслідків. Такою може бути мутація в зародковій лінії клітин, яка передається нащадкам; або соматична мутація, що викликає, наприклад, злоякісну трансформацію; або поява в клітині чужорідного генетичного матеріалу унаслідок вірусної інфекції. Спосіб боротьби із цими генетичними змінами полягає в штучному введенні в постраждалу клітину нової генетичної інформації, покликаної виправити ту, з якою пов'язана хвороба

Стратегії генної терапії можна розділити на три великі блоки. Стратегія першого типу використовується в тих випадках, коли клітини, які потрібно вилікувати, втратили функцію певного гена. Тоді в клітину, що страждає від втрати функції, потрібно доставити ген, здатний забезпечити її. Часто хвороба, навпаки, викликається надлишковою функцією, не властивою нормальній клітині. Це, зокрема, відбувається при інфекціях або пухлинних трансформаціях. Тоді варто сконцентрувати увагу на пригніченні зайвої функції. Ці дві стратегії можна вважати суто генно-терапевтичними: вони спрямовані на корекцію дефекту клітини шляхом її генетичної модифікації. Підходами третього типу є такі, що спрямовані на підсилення імунної відповіді організму на небажані явища. При цьому також здійснюється генетична модифікація або тих клітин, проти яких хочуть збільшити

імунну відповідь, або клітин імунної системи, за допомогою котрих хочуть підсилити цей ефект.

Існує кілька способів введення нової генетичної інформації в клітини ссавців. Зазвичай використовують два основні підходи, які різняться природою клітин-мішеней:

1) фетальна генотерапія - при якій чужорідну ДНК уводять у зиготу або ембріон на ранній стадії розвитку; при цьому очікується, що введений матеріал потрапить в усі клітини реципієнта, у тому числі - статеві, забезпечивши тим самим передачу наступному поколінню);

2) соматична генотерапія - у цьому разі генетичний матеріал уводять тільки в соматичні клітини і він не передається статевим клітинам.

Є й третій підхід - активація власних генів організму з метою повного або часткового подолання дії мутантного гена. Яскравим прикладом такого підходу є використання гідроксисечовини для активації синтезу гемоглобіну F у хворих із серповидноклітинною анемією та таласеміями.

Є різні методи введення чужорідної ДНК у клітини-мішені - вибір частково залежить від захворювання. Доставку генетичного матеріалу здійснюють, застосовуючи вектори на основі вірусів (ретровірусів, не здатних до самостійної реплікації, аденовірусів, герпесвірусів тощо) або за допомогою безвекторних систем, зокрема ліпосом.

Існує два підходи соматичної генотерапії. Перший - генна терапія *ex vivo*: спочатку генетичний матеріал уводять у клітини, які вирощують у культурі, а потім трансгенні клітини вводять реципієнтові. Другий - генна терапія *in vivo*: вектор, що несе потрібний ген, уводять безпосередньо в організм реципієнта. Перший підхід особливо ефективний, якщо для доставки використовують стовбурові кровотворні та інші клітини, які вдається виростити в культурі у великих кількостях.

До 80 % усіх сучасних розробок генної терапії припадають на пухлинні захворювання. Як найбільш перспективні сьогодні розглядають такі напрямки боротьби з онкологічними захворюваннями: 1) збільшення імуногенності пухлинних клітин, наприклад, шляхом введення генів, що кодують чужорідний для цих клітин антиген;

2) введення в пухлинні клітини "генів-убивць", які запускають програму загибелі або відповідають за синтез продукту, що приводить у певних умовах до загибелі пухлинних клітин;

3) блокування експресії онкогенів шляхом, наприклад, введення в клітини конструкцій, які кодують синтез антизмістовних РНК або антитіл до онкобілків;

4) захист стовбурових клітин від токсичних ефектів хіміотерапії шляхом введення в них генів стійкості до ліків.

Особливе місце посідають розробки, спрямовані на боротьбу зі СНІДом. СНІД – незвичайне інфекційне захворювання, оскільки в цьому випадку генетичний матеріал збудника потрапляє в геном і залишається там до кінця існування клітини. Сьогодні використовують два головні підходи для генотерапії СНІДу: внутрішньоклітинну імунізацію та підвищення імунності проти вірусу з використанням генетично модифікованих клітин. Термін «внутрішньоклітинна

імунізація» означає процес створення клітин, здатних продукувати внутрішньоклітинні антитіла проти збудника після введення в клітину відповідної генетичної інформації. Внутрішньоклітинні антитіла відкривають унікальний засіб впливу зсередини клітини на будь-які внутрішньоклітинні об'єкти - білки, цукри або нуклеїнові кислоти.

Нарешті, одним із найважливіших напрямків застосування методів молекулярної генетики в медицині є молекулярна діагностика спадкових захворювань, у тому числі – до народження (пренатальна діагностика). Гени практично всіх спадкових захворювань вже відомі, методи їхнього визначення широко застосовуються в медицині з метою запобігти народженню хворої дитини. Методи молекулярної діагностики дозволяють виявити не тільки гени спадкових (моногенних) захворювань (гемофілія, муковісцидоз, міодистрофія Дюшенна, фенілкетонурія тощо), а й гени схильності до того чи іншого захворювання: хвороб, які розвиваються у старечому віці (хвороба Альцгеймера, рак молочної залози, нейродегенеративні хвороби), і таких, що виникають за дії певних зовнішніх факторів (діабет, атеросклероз, деякі онкологічні захворювання). Молекулярна діагностика дає можливість поставити діагноз задовго до появи симптомів і, відповідно, розпочати профілактику або лікування.

**Генна (генетична) інженерія** – сукупність експериментальних методів, за допомогою яких переносять гени з одного організму в інший з метою спрямованого надання останньому нових спадкових ознак. Для генетичної інженерії не існує таксономічних бар'єрів. Вона дозволяє маніпулювати з генетичним матеріалом з різних джерел і за заданою програмою конструювати *in vitro* функціонально активні рекомбінантні (гібридні, хімерні) молекули ДНК, які не зустрічаються в природі. Префікс «ре» означає, що ДНК не створюється *de novo* (заново), а утворюється внаслідок об'єднання фрагментів вже існуючих молекул. Хімерними рекомбінантні молекули ДНК називаються тому, що можуть поєднувати, здавалось б, несумісні гени від різних організмів. Теоретичну основу генетичної інженерії складає універсальність генетичного коду.

Генетична інженерія включає наступні **етапи**:

1) одержання генів шляхом штучного (хімічного або матричного) синтезу або шляхом виділення їх з природних джерел; 2) включення гена у векторну молекулу ДНК, тобто створення рекомбінантних молекул ДНК; 3) введення векторної молекули ДНК з включеним геном у реципієнтну клітину; 4) створення умов для експресії перенесеного гена та його стабільного успадкування; 5) відбір клітин з діючим перенесеним геном - молекулярне клонування.

**Штучний синтез гена хімічним шляхом** вперше здійснив у 1969 р. індійський вчений Г. Корана зі співробітниками. Це був ген аланінової тРНК дріжджів з 77 пар нуклеотидів. Але синтезований ген не містив регуляторної частини і тому був функціонально не активним. Пізніше ці автори синтезували функціонально активний ген - ген супресорної тирозинової тРНК *E.coli* довжиною близько 200 пар нуклеотидів. Хімічному синтезу генів сприяла розробка методів встановлення первинної структури ДНК, тобто послідовності нуклеотидів в її

молекулі (*секвенування*). Метод хімічного синтезу гена відкрив широкі можливості для штучного синтезу генів людини. Ген гормону росту людини (соматотропін), ген інсуліну людини одержані хімічним синтезом.

**Штучний синтез гена матричним шляхом** здійснюється за допомогою фермента зворотної транскриптази (ревертази). Фермент здатний будувати копії ДНК на різних РНК, включаючи синтетичні. Матричним шляхом можна синтезувати практично будь-який ген на матриці іРНК. Таким шляхом синтезований ген інтерферона людини – цінного лікарського препарату, який застосовується для боротьби з вірусними інфекціями. Метод виділення гена з природної ДНК ґрунтується на інкубації тотальної ДНК з різними рестрикційними ендонуклеазами (рестриктазами). *Рестриктази* – це ферменти («молекулярні ножиці»), які розрізають молекулу ДНК у специфічних сайтах на фрагменти (*рестрикція*). Фрагменти розділяють методом електрофорезу, виділяють у чистому вигляді і визначають послідовність нуклеотидів. Після одержання генів шляхом синтезу або виділення з природних джерел наступним етапом генної інженерії є включення необхідного гена у векторну молекулу ДНК. Роль векторів виконують плазміди, бактеріофаги, деякі віруси, мітохондріальна ДНК. Найбільш часто в якості векторів застосовують плазміди. *Плазміди* - позахромосомні невеликі молекули ДНК кільцевої форми, здатні до автономної реплікації; вони розташовані в цитоплазмі бактеріальної клітини або інтегровані в її хромосому і тоді називаються епісомами. Епісоми відтворюються в складі хромосоми. Векторну молекулу ДНК кільцевої форми розрізають рестриктазами на лінійні фрагменти. Фрагменти векторної ДНК і фрагменти чужорідної ДНК своїми комплементарними («липкими») кінцями здатні об'єднуватися в одну рекомбінантну (гібридну) молекулу ДНК. Фосфодієфірні зв'язки між нуклеотидами утворюються за допомогою ферментів лігаз. Перенесення необхідних генів (*трансгеноз*) забезпечується різними способами: трансформацією (якщо вектор – плазміда), трансдукцією (вектор – бактеріофаг). Методами генної інженерії одержані трансгенні рослини і тварини (організми з чужорідними генами). Трансгенні тварини використовуються в біомедицині як моделі захворювань людини (миші з геном раку, свині з людськими патологіями серця, корови з людськими імуноглобулінами в крові). Розв'язується проблема одержання людських білків крові в молоці трансгенних тварин. Своїми успіхами генна інженерія в значній мірі забов'язана створенню банків (бібліотек) генів. Банком генів називають набір генів, одержаний на основі рекомбінантних молекул. Генетик може відібрати в бібліотеці генів необхідні для дослідження гени за допомогою спеціально розроблених генетичних, біохімічних, радіоізотопних чи імунологічних методів. Створені банки генів дрозофіли, кишкової палички і багатьох інших організмів, у тому числі і людини.

**Генетична інженерія** народилася в 1972 р., коли американські генетики П. Берг, Г. Бойер і С. Коен створили *in vitro* першу рекомбінантну ДНК, яка об'єднала в своєму складі генетичний матеріал з трьох різних джерел: повний геном онкогенного вірусу мавпи SV40, частину генома помірного бактеріофага  $\lambda$  (лямда) і гени галактозного оперона кишкової палички (*E.coli*). Проте

сконструйована рекомбінантна молекула не була досліджена на функціональну активність, оскільки в авторів виникли побоювання, що методи генної інженерії можуть привести до створення організмів, небезпечних для здоров'я людини. Втручання в генотип організму може привести до непередбачених наслідків для людини, рослин, тварин і довкілля в цілому. Наприклад, бактерія кишкова паличка, нешкідлива в звичайних умовах, може перенести онкогенні віруси тварин у кишечник людини. Спеціально сконструйовані біологічні агенти, які уражають живе, розглядаються як біологічна зброя. На Міжнародній конференції з біобезпеки в м. Асилмарі (США) в 1975 р. були розроблені правила, дотримання яких усуває ймовірність шкідливих наслідків генної інженерії. У 1985 р. сформована Інформаційна робоча група з біобезпеки.

**Біотехнологія** (грец. *bios* – життя, *techne* – майстер, *logos* – наука) – наука, яка вивчає застосування живих організмів або біологічних процесів у промисловості. Біотехнологічні методи відомі людству давно. У таких галузях промисловості як виноробство, хлібопекарство, броварство (пивоваріння), сироваріння широко використовуються мікроорганізми. З метою одержання біологічно активних речовин (антибіотиків, гормонів, ферментів, вакцин), сучасна біотехнологія ґрунтується на застосуванні останніх досягнень генетичної інженерії в галузі створення рекомбінантних молекул ДНК. У фармацевтичній промисловості виникла нова галузь – індустрія ДНК. У мікробіологічній промисловості використовують трансгенні штами бактерії кишкової палички (*E.coli*), у геном яких методами генетичної інженерії введені гени людини, які кодують синтез інсуліну, інтерферону, соматотропіну людини. І бактерії в промислових умовах синтезують ці лікарські речовини. Мікробіологічний синтез - надзвичайно ефективний процес. Так, щоб одержати 5 мг соматотропіну (гормон росту), потрібно використати мозок 500 000 овець протягом 5 років, у той час як аналогічну кількість гормону дають 9 л бульйонної суспензії кишкової палички.

### **Перелік питань для підготовки**

1. Визначення біології як науки. Місце та завдання біології в підготовці лікаря.
2. Визначення поняття життя на сучасному рівні розвитку біологічної науки.
3. Клітина – елементарна структурно-функціональна одиниця живого.
4. Про- та еукаріоти.
5. Клітинна теорія, її сучасний стан і значення для медицини.
6. Морфологія клітини. Цитоплазма і органоїди.
7. Клітинні мембрани. Хімічний склад. Просторова організація та значення.
8. Активний і пасивний види транспорту речовин через плазмалему.
9. Будова та функції ядра. Хроматин: рівні організації (упаковки) спадкового матеріалу (еухроматин, гетерохроматин).
10. Хімічний склад хромосом. Будова метафазної хромосоми. Форми хромосом.
11. Каріотип людини. Морфологічна характеристика та класифікація хромосом людини. Значення вивчення каріотипу в медицині.
12. Гаметогенез: сперматогенез, овогенез. Статеві клітини людини.

13. Запліднення. Особливості репродукції людини.
14. Онтогенез, його періодизація. Ембріональний розвиток, його етапи. Провізорні органи.
15. Критичні періоди ембріонального розвитку людини. Тератогенні чинники.
16. Мітоз. Порушення мітозу.
17. Мейоз. Механізми, що зумовлюють генетичну різноманітність гамет.
18. Нуклеїнові кислоти. ДНК, будова та функції.
19. РНК, будова та функції. Типи РНК.
20. Будова гена еукаріот. Класифікація генів.
21. Реплікація ДНК, її значення. Самокорекція та репарація ДНК.
22. Генетичний код, його властивості.
23. Основні етапи біосинтезу білка в клітині.
24. Особливості регуляції роботи генів у про- та в еукаріот. Оперон.
25. Клітинний цикл, його періодизація.

## **Змістовий розділ 2: «Закономірності спадковості та мінливості».**

### **Тема 7. Закономірності успадкування генів. Класична генетика.**

Усім живим істотам від найпростішої організації до людини притаманні одні з найголовніших біологічних властивостей - спадковість та мінливість. Саме їх досліджує одна з наймолодших та найактуальніших біологічних наук - *генетика*. Офіційно генетика була визнана у 1900 році, хоча підґрунтя для її формування складалося віками.

Багато століть накопичувалися спостереження, експериментальні дані, формувалися різні гіпотези та теорії щодо проблем успадкування ознак та виникнення змін у організмах. Ще до відкриття законів спадковості були відомі явища домінування, розщеплення ознак у гібридів, гетерозису і т.д. Але тільки у 1865 році чеський вчений Грегор Мендель на підставі аналізу результатів багаторічних експериментів та вдалого поєднання гібридологічного та статистичного методів дослідження зміг зробити геніальні висновки, які потім були підтвержені роботами багатьох дослідників - біологів та медиків на різних об'єктах, а саме: 1) спадковість дискретна, тобто за будь-яку ознаку організму відповідає певний матеріальний «чинник» - ген; 2) будь-яка ознака диплоїдного організму контролюється не одним геном, а двома, які називаються алельними. Ці нескладні положення стали основою класичної генетики.

За відносно невеликий час (трохи більше 100 років) генетика стала центральною ланкою сучасної біології та дала поштовх до розвитку таких актуальних напрямків, як молекулярна біологія, медична генетика, імуногенетика, фармакогенетика, генотерапія та геносистематика і т.д.

Успіхи, які були досягнуті Менделем, частково обумовлені вдалим вибором об'єкта для експериментів – гороху городнього (*Pisum sativum*). Цей об'єкт має певні переваги:

- 1) багато сортів, що чітко розрізняються за рядом ознак;
- 2) рослини легко вирощувати;

- 3) рослини є самоzapильними;
- 4) ознаки з покоління в покоління залишаються незмінними («чисті лінії»);
- 5) можливе штучне схрещування сортів, в результаті якого з'являються плідючі гібриди.

Аналізуючи результати моно- і дигібридного схрещувань гороху, він дійшов висновку, що:

- 1) розвиток спадкових ознак залежить від передачі нащадкам спадкових факторів;
- 2) спадкові чинники, які контролюють розвиток окремої ознаки, – парні: один походить від батька, другий – від матері; у функціональному відношенні чинники мають властивості доміантної і рецесивної ознак; доміантна (від лат. *dominans* – панувати) ознака проявляє себе, рецесивна (від лат. *recessives* – відступаючий) ознака себе не проявляє в одинарній дозі;
- 3) спадкові фактори передаються в ряді поколінь, не втрачаючи своєї індивідуальності, тобто характеризуються сталістю;
- 4) у процесі утворення статевих клітин парні алельні гени потрапляють у різні гамети (закон чистоти гамет); відновлення таких пар відбувається в результаті запліднення;
- 5) материнський і батьківський організми рівною мірою беруть участь у передачі своїх спадкових факторів нащадкам. Нове покоління отримує не готові ознаки, а тільки матеріальні фактори.

На цих принципах ґрунтуються правила (закони) успадкування, сформульовані Г. Менделем.

**Генетика** досліджує спадковість, закономірності та механізми успадкування, мінливість на усіх рівнях організації живої матерії.

**Спадковість** - це здатність організмів зберігати та передавати наступним поколінням певну форму життя, тобто сукупність морфологічних та фізіологічних ознак.

Будь-який організм розвивається за власною, успадкованою від батьківських особин, генетичною програмою, тобто має сукупність генів, які своєрідно діють протягом онтогенезу, мають складні взаємодії між собою та з навколишнім середовищем і формують певний генотип та фенотип.

В генетиці використовуються наступні **методи дослідження**:

**Гібридологічний** - метод спланованого схрещування та аналізу нащадків від цього схрещування. Це найстаріший інформативний класичний метод генетики, широко використовується для усіх організмів, але для людини (на організмовому рівні) він не використовується. В останній час гібридологічний метод у генетиці людини набуває актуальності на клітинному рівні (*метод гібридизації соматичних клітин*).

Для дослідження спадковості людини використовують *генеалогічний* метод – це метод складання та аналізу родоводів. Користуючись цим методом,

з'ясовують, чи успадковується ознака, характер її успадкування та роблять прогноз нащадкам. Для складання родоводів використовують певну символіку та форму запису.

*Близнюковий* метод - метод дослідження та спостереження близнюків. Найбільш цінними є монозиготні (однойцеві) близнюки, так як спадковість у них майже ідентична та ембріогенез проходить у однакових умовах. Цей метод дозволяє виявити роль генотипу та середовища на формування організму та особистості.

У медико-генетичних консультаціях використовують *дерматогліфічний* метод, тобто дослідження особливостей індивідуального малюнку шкіри долоней (пальмоскопія), пальців (дактилоскопія) або стоп ніг (плантоскопія) та встановлення кореляцій між морфологічними особливостями шкіри та спадковими патологіями.

*Цитогенетичний* метод використовується для дослідження каріотипу: морфології, кількості та особливостей хромосом людини та інших істот. Він дозволяє виявити хромосомні аномалії, що є важливим для діагностики спадкових патологій.

*Біохімічний метод* широко використовується для молекулярної генетики, генетики онтогенезу, з'ясування особливостей або патологій обміну речовин, виявлення ферментопатій і т.д.

*Молекулярно-генетичні* методи – це різноманітні методи, що застосовуються для виявлення варіацій у структурі досліджуваних ділянок ДНК та для розшифрування первинної послідовності нуклеотидів.

У сучасній науці неможливо обійтися без *статистичного* методу, який дозволяє довести достовірність результатів досліджень. Взагалі у сучасній генетиці можна використовувати майже увесь арсенал методів біології.

*Популяційно-статистичні* методи дозволяють визначити генетичний склад популяції та дати прогноз щодо її динаміки, генетичного вантажу, частот окремих генів і генотипів та окреслити перспективи її розвитку.

**Ген** - це структурна і функціональна одиниця спадковості. З погляду структури ген - це ділянка молекули ДНК (для еукариотів - це ділянка хромосоми, для прокариотів - це ділянка плазмід (або кільцевої молекули ДНК), тобто це певна послідовність нуклеотидів.

За характером дії розрізняють такі **типи генів**:

*конститутивні* - підтримують постійний рівень активності організму, регулюють синтез білків, необхідних клітині, підтримують метаболізм клітини;

*модифікатори* - змінюють прояви інших генів;

*мутатори* - здатні різко змінити деякі ознаки організму;

*індуцибельні* - проявляють активність у відповідь на спеціальний сигнал з боку клітини або організму;

*плейотропні* – впливають на прояву відразу декількох ознак;

*летальні* – спричинюють загибель організму в ембріональному періоді, якщо знаходяться в гомозиготному стані;

*сублетальні* – гени, що істотно знижують життєздатність організму, приводять до його смерті ще до початку статевого дозрівання;

*епістатичні* – гени, що пригнічують дії інших, неалельних їм генів (гіпостатичних);

*комплементарні* – взаємодоповнюючі гени, які при сумісній дії формують інший фенотип в порівнянні з дією кожного гена окремо.

Г. Мендель, досліджуючи закономірності успадкування на прикладі гороху, зробив геніальне припущення, що ознака організму контролюється не одним геном, а двома. Оскільки в каріотипі диплоїдних організмів є по два примірники кожної хромосоми (гомологічні хромосоми), то і гени мають бути парними. Гени, розташовані в однакових ділянках (*локусах*) гомологічних хромосом, мають однакові послідовності нуклеотидів і відповідають за формування однієї ознаки, називають *алельними*.

В більшості випадків існує два варіанти алельних генів: домінантний та рецесивний. *Домінантним* геном називається ген, прояв якого повністю переважає в першому поколінні, пригнічуючи прояв альтернативного, рецесивного гену. Прояв *рецесивних* генів можливий лише коли алельні гени однакові. В такому випадку організм називається *гомозиготним* (гомо – подібний). Якщо ж в особини присутні обидва варіанти алельних генів, вона називається *гетерозиготною* (гетеро – різний).

Сукупність усіх генів організму називають **генотипом**. Якщо вивчають успадкування не всіх, а одного або декількох генів, то під генотипом мають на увазі поєднання саме їх. *Геном* – це сукупність всіх генів гаплоїдного (n) набору хромосом організму. Жіноча гамета – яйцеклітина, яка містить геном матері, а чоловіча гамета – сперматозоїд – геном батька. При заплідненні ці гени зливаються, відбувається рекомбінація генів, ознак, внаслідок чого новий організм набуває індивідуальності. *Генофонд* - сукупність всіх генів даного виду або популяції.

**Фенотип** – це сукупність усіх зовнішніх і внутрішніх ознак та властивостей організму, які формуються під впливом генотипу та його взаємодії з навколишнім середовищем.

У будь-якому випадку алельні гени впливають на прояв один одного, в зв'язку з цим розрізняють наступні *типи взаємодії алельних генів*:

1) *повне домінування*. В цьому випадку домінантний ген повністю пригнічує прояв рецесивного гена і у фенотипі виявляється тільки домінантний ген ( $A > a$ ).

Наприклад: в шлюбі між гомозиготною жінкою з нормальною пігментацією шкіри (домінантна ознака) і чоловіка-альбіноса (рецесивна ознака) діти будуть нормальними.  $A > a$ .

2) *неповне домінування*. В цьому випадку домінантний ген не повністю пригнічує прояв іншого, який позначається як  $\bar{A}$ ; обидва алельних гени майже

рівні по силі і однаково впливають один на одного  $A=\bar{A}$ . При такій взаємодії формується проміжний фенотип.

Наприклад, при схрещуванні рослин нічної красуні з червоними квітками (домінантна ознака) з рослинами з білими квітками (рецесивна ознака) гібриди будуть з рожевими квітками.

3) *кодомінування*. В цьому випадку жоден з алельних генів не пригнічує інший. Кожен алельний ген формує свій прояв ознаки в гомозиготі, а в гетерозиготі вони формують новий, а не проміжний прояв ознаки.

Наприклад, група крові за системою MN успадковується по типу кодомінування: якщо у людини обидва алельних гена в стані M - група крові M; якщо обидва гени в стані N - група крові N; якщо один алельний ген в стані M, а інший в стані N - група крові MN, якісно інша ніж M і N.

4) *наддомінування*. Природне явище, коли прояв ознаки в гетерозиготних організмів фенотипно перебільшує його прояв в гомозиготних організмів ( $AA < Aa > aa$ ).

Цей феномен лежить в основі *гетерозису* - явища, коли в гібридних особин ознака значно більш виражена, ніж в батьківських форм. Припускають, що у людини гетерозис лежить в основі акселерації – раннього, більш швидкого розвитку дітей (фізичного або розумового) в порівнянні з батьками.

Для з'ясування закономірностей успадкування важливих ознак та взаємодії генів використовується гібридологічний метод, в якому розрізняють такі види схрещувань:

1. *моногібридне* – це вид схрещування, при якому ми спостерігаємо за успадкуванням тільки однієї ознаки. Говорити, що моногібридне схрещування - це схрещування, при якому батьківські організми розрізняються по одній ознаці, - невірно, оскільки навіть однайцеві близнюки мають більше відмінностей;

2. *дигібридне* – це вид схрещування, при якому аналізується успадкування двох ознак одночасно;

3. *полігібридне* – це вид схрещування, при якому аналізується успадкування декількох ознак одночасно;

4. *аналізуюче* – це вид схрещування, при якому організм з невідомим генотипом схрещується з рецесивною гомозиготою за даною ознакою для вияву його гомо- або гетерозиготності.

Успіхи, які були досягнуті Менделем, частково обумовлені вдалим вибором об'єкта для експериментів – гороху городнього (*Pisum sativum*). Цей об'єкт має певні переваги:

- 1) багато сортів, що чітко розрізняються за рядом ознак;
- 2) рослини легко вирощувати;
- 3) рослини є самоzapильними;
- 4) ознаки з покоління в покоління залишаються незмінними («чисті лінії»);
- 5) можливе штучне схрещування сортів, в результаті якого з'являються плідючі гібриди.

Аналізуючи результати моно- і дигібридного схрещувань гороху, він дійшов висновку, що:

6) розвиток спадкових ознак залежить від передачі нащадкам спадкових факторів;

7) спадкові чинники, які контролюють розвиток окремої ознаки, – парні: один походить від батька, другий – від матері; у функціональному відношенні чинники мають властивості доміантної і рецесивної ознак; доміантна (від лат. *dominans* – панувати) ознака проявляє себе, рецесивна (від лат. *recessives* – відступаючий) ознака себе не проявляє в одинарній дозі;

8) спадкові фактори передаються в ряді поколінь, не втрачаючи своєї індивідуальності, тобто характеризуються сталістю;

9) у процесі утворення статевих клітин парні алельні гени потрапляють у різні гамети (закон чистоти гамет); відновлення таких пар відбувається в результаті запліднення;

10) материнський і батьківський організми рівною мірою беруть участь у передачі своїх спадкових факторів нащадкам. Нове покоління отримує не готові ознаки, а тільки матеріальні фактори.

На цих принципах ґрунтуються правила (закони) успадкування, сформульовані Г. Менделем.

### **Моногібридне схрещування. Закон одноманітності гібридів першого покоління**

У дослідах Менделя при схрещуванні сортів гороху, які мали жовте і зелене насіння, все потомство (тобто гібриди першого покоління) виявилось із жовтим насінням.

Виявлена закономірність була названа законом одноманітності гібридів першого покоління. Вияв ознаки у першому поколінні отримав назву доміантного, а той вияв, що був пригнічений, тобто не проявився, назвали рецесивним. Мендель запропонував позначати літерами латинського алфавіту. Алелі одного гена прийнято позначити однією літерою, але доміантний – великою (*A*), а рецесивний – малою (*a*).

Згадаємо, що кожна клітина тіла має диплоїдний набір хромосом. Всі хромосоми парні, а алелі генів знаходяться у гомологічних хромосомах. Особина, гомозиготна за доміантним алелем, записується як *AA*, за рецесивним – *aa*, гетерозиготна – *Aa*. Досліди показали, що рецесивний алель проявляється тільки у гомозиготному стані, а доміантний – як у гомозиготному, так і у гетерозиготному.

Гени розташовані у хромосомах. Отже, у результаті мейозу гомологічні хромосоми (а з ними алельні гени) розходяться у різні гамети. Оскільки гомозиготна особина у своєму наборі хромосом містить один і той самий алель, то така особина утворює один тип гамет.

Досліди з схрещування запропоновано записувати у вигляді схем. Домовилися батьків позначати літерою *P* (лат. *parents* – батько), особин першого покоління – *F*<sub>1</sub> (лат. *filii* – діти), особин другого покоління – *F*<sub>2</sub> і т.д. Схрещування

позначають знаком множення (x), генотипову формулу материнської особини записують першою, а батьківської – другою. У першому рядку виписують генотипові формули батьків, у другому – типи їхніх гамет, у третьому – генотип гібридів першого покоління.

$$\begin{array}{l}
 P: \quad \quad \quad \text{♀ } AA \text{ x } \text{♂ } aa \\
 \text{Гамети:} \quad \quad A \quad a \\
 F_1: \quad \quad \quad Aa \\
 \quad \quad \quad \quad 100\%
 \end{array}$$

Оскільки у першого батька тільки один тип гамет ( $A$ ) і у другого батька також один тип гамет ( $a$ ), можливе лише одне поєднання –  $Aa$ . Всі гібриди першого покоління виявилися одноманітними; гетерозиготними за генотипом і домінантними (жовте насіння) за фенотипом.

Отже, **перший закон Менделя**, або одноманітності гібридів першого покоління, можна сформулювати так: *при схрещуванні гомозиготних особин, які відрізняються за однією парою альтернативних виявів ознаки, все потомство у першому поколінні одноманітне як за фенотипом, так і за генотипом.*

**Закон розщеплення.** При схрещуванні однорідних гібридів першого покоління між собою (самозапилення або споріднене схрещування) у другому поколінні з'являються особини як з домінантними, так і з рецесивними виявами ознаки, тобто спостерігається розщеплення.

$$\begin{array}{l}
 P: \quad \quad \quad \text{♀ } Aa \text{ x } \text{♂ } Aa \\
 \text{Гамети:} \quad \quad A \ a \quad A \ a \\
 F_1: \quad \quad \quad AA : 2Aa : aa \\
 \quad \quad \quad \quad 25\% \ 50\% \ 25\%
 \end{array}$$

Узагальнюючи фактичний матеріал, Мендель дійшов висновку, що у другому поколінні відбувається розщеплення виявів ознаки у певних частотних співвідношеннях, а саме: 75% особин мають домінантні вияви ознаки, а 25% - рецесивні (співвідношення за фенотипом 3:1). Проте за генотипом співвідношення  $1AA : 2Aa : 1aa$ . Ця закономірність отримала назву *другого закону Менделя, або закону розщеплення.*

З другого закону Менделя можна зробити висновок:

- 1) алелі гена, перебуваючи в гетерозиготному стані, не змінюють один одного;
- 2) при дозріванні гамет у гібридів утворюється приблизно однакова кількість гамет з домінантними і рецесивними алелями;
- 3) при заплідненні чоловічі й жіночі гамети, що несуть домінантні і рецесивні алелі, вільно комбінуються.

Таким чином, **другий закон Менделя** формулюється так: при схрещуванні двох гетерозиготних особин, тобто гібридів, які аналізуються за однією парою альтернативних виявів ознаки, у потомстві спостерігається розщеплення за фенотипом у співвідношенні 3:1 і за генотипом 1:2:1.

Правило розщеплення свідчить, що хоч у гетерозигот проявляються лише домінантні алелі, проте рецесивні алелі не втрачені, більше того, вони не змінюються. Отже, алелі гена знаходячись у гетерозиготному стані, не зливаються, не розводяться, не змінюють один одного. Цю закономірність Мендель назвав гіпотезою чистоти гамет. Дана гіпотеза має цитологічне обґрунтування. Соматичні клітини мають диплоїдний набір хромосом. У однакових місцях (локусах) гомологічних хромосом знаходяться алелі гена. Якщо це гетерозиготна особина, то у одній із гомологічних хромосом розміщений домінантний алель, у другій рецесивний. При утворенні статевих клітин відбувається мейоз і в кожному з гамет потрапляє лише один алель гена. Гамети залишаються «чистими», вони несуть лише один з альтернативних виявів ознаки.

**Аналізуюче схрещування.** Генотип організму, який має рецесивний вияв ознаки, визначається за його фенотипом. Такий організм обов'язково має бути гомозиготним за рецесивним алелем, бо у випадку гетерозиготності у нього був би домінантний вияв ознак. Гомозиготна і гетерозиготна особини не відрізняються між собою за фенотипом. Для визначення генотипу у дослідах на рослинах і тваринах проводять аналізуюче схрещування і дізнаються про генотип аналізованої особини за її потомством. Аналізуюче схрещування полягає в тому, що особина, генотип якої необхідно з'ясувати, схрещується з рецесивною формою.

Якщо від такого схрещування все потомство виявиться однорідним, одже, аналізована особина гомозиготна, якщо ж відбудеться розщеплення, то вона гетерозиготна.

<p>1     <i>P</i>:         ♀ <i>AA</i> x ♂ <i>aa</i></p> <p>Гамети:    <i>A</i>    <i>a</i></p> <p><i>F</i><sub>1</sub>:         <i>Aa</i></p>	<p>2     <i>P</i>:         ♀ <i>Aa</i> x ♂ <i>aa</i></p> <p>Гамети:    <i>A</i>  <i>a</i>    <i>a</i></p> <p><i>F</i><sub>1</sub>:         <i>Aa</i> : <i>aa</i></p>
--	--

Як видно із схеми, при аналізуючому схрещуванні для потомства гетерозиготної особини характерне розщеплення у співвідношенні 1:1.

Визначення генотипів має велике значення при селекційній роботі у тваринництві та рослинництві. Аналіз генотипів важливий також для медичної генетики. Але на відміну від селекціонерів і дослідників, які мають справу з рослинами і тваринами і можуть ставити експерименти зі схрещування організмів, антропологів і лікарів звертаються до аналізу родоводів і за кількісними співвідношеннями потомків у них шукають шлюби, які є аналізуючими.

### **III закон Менделя (закон незалежного успадкування та комбінування ознак)**

При схрещуванні гомозиготних особин, які відрізняються за двома або більше парами альтернативних ознак в другому поколінні спостерігається незалежне успадкування та незалежне комбінування ознак (при умові їх

незчепленої локалізації), внаслідок чого з'являються особини з новими комбінаціями ознак не властивими батьківським та прабатьківським формам.

Третій закон спадковості був встановлений при дигібридному схрещуванні. Аналізували успадкування двох пар альтернативних ознак: жовтий і зелений колір насіння та гладеньку та зморшкувату форму насіння гороху.

При самозапиленні гібридів першого покоління, в другому поколінні спостерігається розщеплення за фенотипом у такому співвідношенні 9:3:3:1, де 9/16(56,25%) - жовтих гладеньких; 3/16 (18,75%) - жовтих зморшкуватих; 3/16(18,75%) - зелених гладеньких та 1/16 (6,25%) - зелених зморшкуватих. Тобто, крім рослин з насінням, аналогічним батьківським формам, були одержані рослини, у насінні якого спостерігалися нові комбінації батьківських ознак. Цитологічною основою цього закону є мейоз. У мейозі негомологічні хромосоми розходяться незалежно і можуть комбінуватися в будь-яких поєднаннях.

Розщеплення за генотипом – 1 : 2 : 1 : 2 : 4 : 2 : 1 : 2 : 1 (1/16 -гомозиготні жовті і гладенькі; 2/16 - гомозиготні жовті, гетерозиготні гладенькі; 1/16 - гомозиготні жовті і зморшкуваті; 2/16 - гетерозиготні жовті та гомозиготні гладенькі; 4/16 - дигетерозиготні жовті та гладенькі і т.д.)

Успадкування по кожній ознаці відбувається незалежно від інших ознак.

Випадкове (незалежне) комбінування проявляється в тому, що в F<sub>2</sub> з'являються 3/16 жовтих, зморшкуватих та 3/16 зелених, гладеньких - особини з перекомбінованими ознаками.

Незалежне успадкування ознак відбувається в тих випадках, коли гени, які визначають різні ознаки локалізуються в різних негомологічних хромосомах (незчеплена локалізація генів). При локалізації неалельних генів в однієї хромосомі (зчеплена локалізація) спостерігається зчеплене успадкування в відповідності до закономірностей, встановлених Т. Морганом.

При полігібридному схрещуванні співвідношення різних фенотипів F<sub>2</sub> виражається формулою (3:1)<sup>n</sup>, де n - число пар ознак, що аналізуються у гетерозиготної особини (ступінь гетерозиготності). Розщеплення за фенотипом при моногібридному схрещуванні (3:1)<sup>1</sup> = 3:1, при дигібридному схрещуванні (3:1)<sup>2</sup> = 9 : 3 : 3 : 1, при тригібридному схрещуванні (3:1)<sup>3</sup> = 27 : 9 : 9 : 9 : 3 : 3 : 3 : 1. Розщеплення за генотипом визначається формулою (1 : 2 : 1)<sup>n</sup>, де n - ступінь гетерозиготності.

### **Схема схрещування:**

Дано:

А - ген жовтого забарвлення насіння гороху;

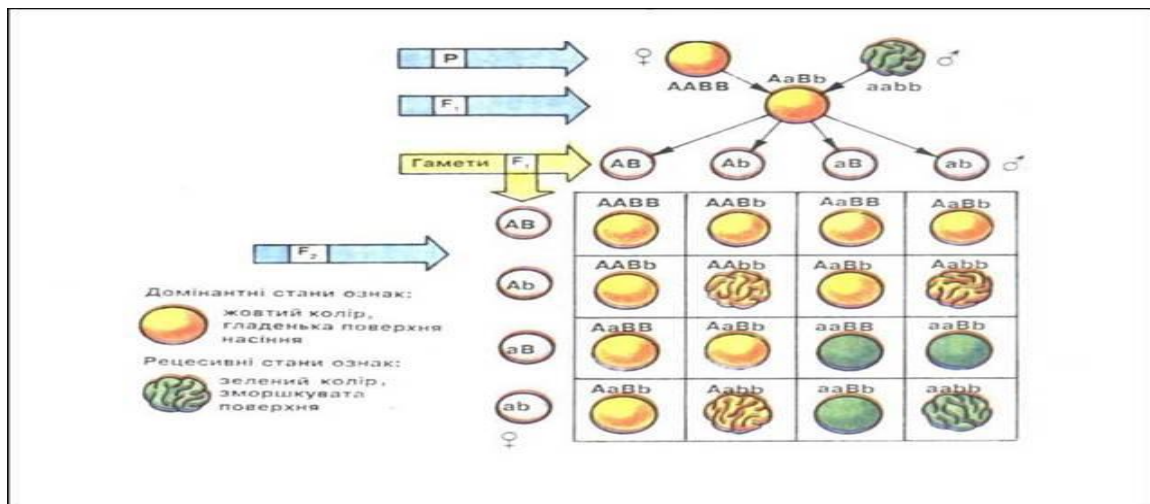
а - ген зеленого забарвлення насіння гороху;

В - ген гладенької форми насіння гороху;

в - ген зморшкуватої форми насіння гороху.

ААВВ - генотип гомозиготного жовтого та гладенького гороху,

аавв - генотип гомозиготного зеленого та зморшкуватого гороху.



Розв'язання

$P: \text{♀ } AABV \times \text{♂ } aavv$

Гамети: (G): AV av

$F_1: AaBv$  - дигетерозиготний жовтий гладенький горох (одноманітність гібридів першого покоління).

$P: \text{♀ } AaBv \times \text{♂ } AaBv$

Гамети: AV AV

Av Av

aV aV

av av

$F_2:$

**Решітка Пенета**

Гамети	AV	Av	aV	av
AV	AABV	AABv	AaBV	AaBv
	жовтий, гладенький	жовтий, гладенький	жовтий, гладенький	жовтий, гладенький
Av	AABv	Aaav	AaBv	Aaav
	жовтий, гладенький	жовтий, зморшкуватий	жовтий, гладенький	жовтий, зморшкуватий
aV	AaBV	AaBv	aaBV	aaBv
	жовтий, гладенький	жовтий, гладенький	зелений, гладенький	зелений, гладенький
av	AaBv	Aaav	aaBv	aaav
	жовтий, гладенький	жовтий, зморшкуватий	зелений, гладенький	зелений, зморшкуватий

Для розв'язання задач потрібно вірно виписати типи гамет, кількість яких визначається формулою  $2^n$ , де  $n$  – число генів, за якими даний гібрид гетерозиготний. У моногібридів  $Aa$  два сорти гамет:  $2^1 = 2$  (двох сортів:  $A, a$ ), у дигібридів -  $2^2 = 4$  ( $AV, Av, aV, a$ ), у тригібридів  $2^3 = 8$  типів гамет. Кількість

генотипів у  $F_2$  визначається формулою  $3^n$ , де 3 відображає кількість можливих комбінацій чоловічих і жіночих гамет при моногібридному схрещуванні;  $n$  – число пар алелів, за якими даний гібрид гетерозиготний.

Результати дигібридного схрещування та 3-го закону спадковості визначаються тим, що:

а) гени, які ми аналізували знаходяться у різних негомологічних хромосомах, тільки при цьому буде відбуватися незалежне успадкування та випадкове комбінування ознак;

б) при мейозі в анафазі I відбувається незалежне розходження гомологічних хромосом;

в) в анафазі II відбувається незалежне розходження хроматид (алельних генів). Внаслідок незалежного розходження хромосом і хроматид формуються гамети з різними комбінаціями генів;

г) при заплідненні відбувається випадкове поєднання гамет з різними комбінаціями алельних та неалельних генів, внаслідок чого формуються зиготи (організми) з різними генотипами та комбінаціями ознак. Певна частина нащадків (6/16 або 37,5 %) має фенотипи з новими комбінаціями ознак.

### ***Закон чистоти гамет***

Алельні гени, знаходячись у гетерозиготному стані, не зливаються, не змінюють один одного і, не втрачаючи своєї індивідуальності, передаються в гамети. Гамети є «чистими»: вони несуть лише один з двох алелей певного гена.

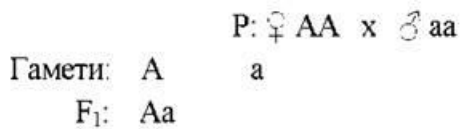
Той факт, що рецесивна ознака (зелений колір насіння), яка була відсутня в гібридів першого покоління  $F_1$  знову з'явилася в 1/4 гібридів другого покоління  $F_2$ , Г. Мендель пояснив тим, що успадковуються не самі ознаки, а спадкові фактори (гени), які визначають їхній розвиток і що ці фактори дискретні. У гібридів  $F_1$  (Aa) існує два спадкові фактори, один з них A відповідає за жовтий колір насіння, інший a - за зелений. Ця закономірність одержала назву *закону «чистоти гамет»* і одержала цитологічне обґрунтування: а) за кожен ознаку в організмі відповідають два алельних гена, що знаходяться (фен) в гомологічних хромосомах; б) в гамету в процесі мейозу потрапляє гаплоїдний набір хромосом (одна з гомологічних хромосом, а значить один із алельних генів). Гамети залишаються «чистими», так як мають (в нормі) одну алель гену, що визначає один з альтернативних ознак; в) при заплідненні, під час злиття гамет, відновлюється диплоїдний набір хромосом, а значить і парність алельних генів.

### ***Аналізуюче схрещування***

Як відомо, за повного домінування гомозиготні за домінантним алелем та гетерозиготні особини подібні за фенотипом. Визначити їхній генотип можливо за фенотипом нащадків, отриманих від різних типів гібридизації, наприклад, за допомогою аналізуючого схрещування.

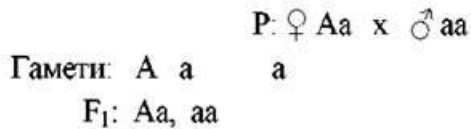
*Аналізуюче схрещування* здійснюють між рецесивною та домінантною за фенотипами особинами. Воно ґрунтується на тому, що особини, гомозиготні за рецесивним алелем, завжди подібні фенотипово та утворюють гамети лише одного сорту. Отже, аналізуюче схрещування дає змогу вже в першому поколінні гібридів визначити генотип особини, домінантної за фенотипом.

Схема схрещування при гомозиготності особини, генотип якої потрібно встановити:



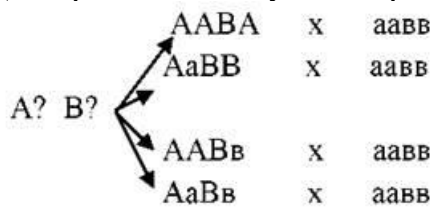
Тож, якщо серед нащадків, отриманих у результаті аналізуючого схрещування, не відбудеться розщеплення за фенотипом, то особина з домінантним фенотипом виявиться гомозиготною.

За умов гетерозиготності схема аналізуючого схрещування має такий вигляд:

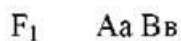
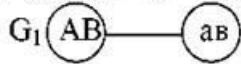
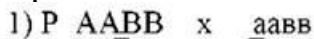


Таким чином, якщо внаслідок аналізуючого схрещування серед нащадків відбудеться розщеплення за фенотипом у співвідношенні 1:1, то особина з домінантним фенотипом є гетерозиготною за даною ознакою.

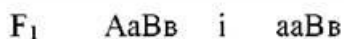
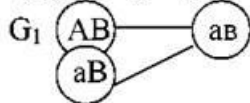
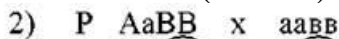
*Дигібридне аналізуюче схрещування.*



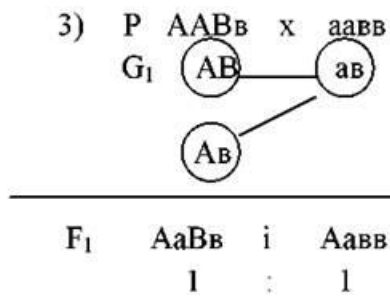
Варіанти:



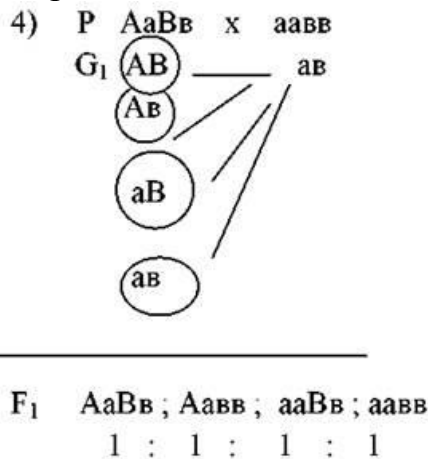
Одноманітність потомства при дигібридному аналізуючому схрещуванні доводить, що особина, яку аналізували гомозиготна за двома парами домінантних алелів (AАВВ).



Розщеплення за першою ознакою у відношенні 1:1 та одноманітність за другою ознакою доводить, що особина яку ми аналізуємо — гетерозигота за першою парою алелів та гомозигота за другою парою домінантних алелів.



Одноманітність потомства за першою ознакою та розщеплення за другою у відношенні 1:1 доводить, що особина, яку ми аналізуємо — гомозигота за першою парою домінантних алелів та гетерозигота за другою парою.



Розщеплення в потомстві за фенотипом у відношенні 1:1:1:1 вказує, що особина, яку ми аналізуємо – дигетерозигота (AaVv).

В медичній генетиці, антропогенетиці аналізуюче схрещування неможливо застосувати, але знання закономірностей такого схрещування дозволяє встановлювати можливі генотипи батьків та потомків при аналізах родоводів та реальних ситуацій.

У селекції аналізуюче схрещування застосовують для виявлення гомозиготних за певними ознаками особин, у нащадків яких неможливе розщеплення за фенотипом. Наприклад, в одному з господарств розводили кролів породи шиншила. Ці кролі мають гарне сіре забарвлення хутра, тому їхні шкурки високо цінуються. Але внаслідок схрещування особин з шиншиловим забарвленням хутра між собою часто народжувалися рябі кроленята (з великими білими плямами), шкурки яких вибраковували через неможливість рівномірного фарбування. Для з'ясування генотипів кролів з шиншиловим і рябим забарвленням їх схрестили у різних варіантах (шиншилових – з шиншиловими, рябих – з рябими, шиншилових – з рябими). Рябі особини виявилися гомозиготними за рецесивним алелем, тоді як серед особин із шиншиловим забарвленням були як гомо-, так і гетерозиготні за домінантним алелем.

Щоб позбутися гетерозиготних особин (оскільки серед їхніх нащадків відбувається розщеплення ознак), провели аналізуюче схрещування: тварин із шиншиловим забарвленням спарували з рябими. Кролів із шиншиловим забарвленням, серед нащадків яких не було розщеплення за фенотипом, залишили як плідників, а гетерозиготних, серед нащадків яких спостерігалось розщеплення, вибракували.

### *Летальні гени*

Відхилення від очікуваних результатів розщеплення часто пов'язане з фенотиповим проявом летальних алелей, коли розщеплення серед гібридів другого покоління може відрізнятись від очікуваного, оскільки гомозиготи та гетерозиготи за деякими алелями мають різну життєздатність. Алельний ген, який, проявляючись у фенотипі, призводить до смерті особини, називають летальним.

Наприклад, платинове забарвлення хутра лисиць дуже цінується для виготовлення хутряних виробів. Воно виникло на початку ХХ сторіччя внаслідок мутації та зумовлене домінантним алелем (Р): при схрещуванні платинових лисиць між собою серед їхніх нащадків є особини як із платиновим, так і сріблястим забарвленням хутра.

Спроби вивести гомозиготних платинових лисиць результатів не дали, хоча теоретично це здавалося можливим. За допомогою аналізуючого схрещування з'ясували, що всі платинові лисиці гетерозиготні, оскільки серед нащадків відбувається таке розщеплення: у 58 виводках - 127 платинових і 58 сріблястих щенят (тобто співвідношення наближувалося до 2 : 1, а не 3 : 1, як можна було очікувати згідно із законом розщеплення). Крім того, коли сріблястих лисиць парували між собою або з платиновими, у виводках здебільшого налічували 4-5 щенят, а при схрещуванні платинових лисиць між собою – тільки 3-4. Виявилось, що особин, гомозиготних за алелем платинового забарвлення, взагалі не існує, бо ембріони з таким генотипом (РР) гинуть на ранніх етапах розвитку. Подібне явище відоме і для сірих каракулівницьких овець, у яких ягнята, гомозиготні за домінантним алелем сірого забарвлення вовни, гинуть унаслідок недорозвинутості травної системи. У мишей відомий летальний алель короткохвостості.

Отже, на кількісні співвідношення різних фенотипових груп нащадків впливають летальні алелі, які, проявляючись у фенотипі, знищують організм ще до повного завершення його розвитку. У випадку з платиновими лисицями летальним був домінантний алель, але його негативна дія проявлялася лише в гомозиготному стані. Більшість летальних алелей - рецесивна і тому вони спричиняють загибель особин, гомозиготних за ними (наприклад, алель, який спричинює водянку телят ейрширської породи).

### **Менделюючі ознаки в людини, моногенні хвороби, моногенне успадкування**

Ознаки, які успадковуються за закономірностями, встановленими Г. Менделем, називаються *менделюючими*. Деякі менделюючі ознаки людини перераховані в табл. Загальна кількість їх складає понад 2300.

#### *Менделюючі ознаки в людини*

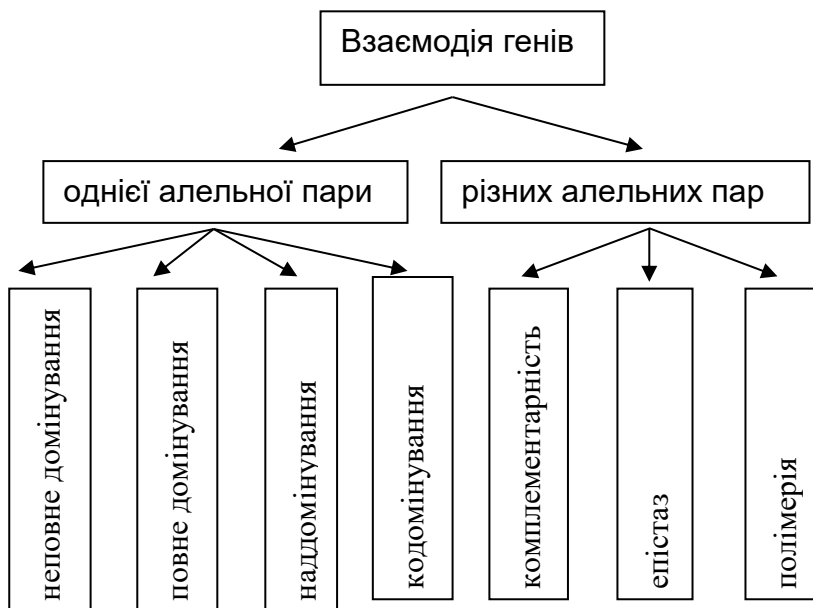
Домінантні	Рецесивні
Нормальні ознаки	
Карі очі Темне волосся	Блакитні очі Світле волосся

Косий розріз очей	Прямий розріз очей
Ніс з горбинкою	Прямий ніс
Широка щілина між різцями	Вузька щілина між різцями або відсутність її
Зуби великі, виступають вперед	Звичайна форма і положення зубів
Ямочки на щоках	Відсутність ямочок
Білий локон волосся	Рівномірна пігментація волосся
Наявність ластовиння	Відсутність ластовиння
Долька вуха вільна	Долька вуха приросла
Губи повні	Губи тонкі
Краще володіння правою рукою	Краще володіння лівою рукою
Кров резус-позитивна	Кров резус-від'ємна
Здатність згортати язик трубочкою	Нездатність згортати язик трубочкою
Здатність відчувати гіркий смак ФТК (фенілтіокарбаміду)	Нездатність відчувати гіркий смак ФТК
<b>Патологічні ознаки</b>	
Карликова хондродистрофія	Нормальний розвиток скелета
Полідактилія (6 і більше пальців)	Нормальна кількість пальців
Брахідактилія (короткопалість)	Нормальна будова пальців
Синдактилія (зрощення пальців)	Нормальна будова пальців
Нормальне зсідання крові	Гемофілія (порушення зсідання крові)
Поліпоз товстої кишки	Відсутність поліпозу
Нормальне сприймання кольору	Дальтонізм (порушення сприймання кольорів)
Наявність пігментів у шкірі, волоссі	Альбінізм (відсутність пігментів)
Нормальне засвоєння фенілаланіну	Феніл кетонурія (нездатність засвоювати фалактоземія (нездатність засвоювати лактозу)
Нормальне засвоєння лактози	
Нормальне засвоєння фруктози	Фруктозурія
Нормальна будова молекули гемоглобіну	Серпоподібноклітинна анемія

Всі менделюючі ознаки дискретні і контролюються *моногенно*, тобто одним геном (*моногенне успадкування*). До менделюючих ознак належать моногенні хвороби, які теж контролюються одним геном. Розрізняють наступні типи моногенного успадкування: автосомно-домінантний, автосомно-рецесивний, Х-зчеплений (домінантний і рецесивний), Y-зчеплений. Ознаки цих типів успадкування виявляються за допомогою генеалогічного методу шляхом складання та аналізу родоводів.

### **Взаємодія алельних генів. Множинний алелізм. Групи крові. Взаємодія неалельних генів.**

Розвиток будь-яких ознак у організмів є наслідком складної взаємодії генів, точніше – між продуктами їх діяльності – білками-ферментами. Цю взаємодію можна зобразити у вигляді схеми:



**Алельні гени** – гени, що знаходяться в однакових ділянках (локусах) гомологічних хромосом і обумовлюють формування альтернативних ознак.

Розрізняють такі види взаємодії алельних генів:

повне домінування, неповне домінування, наддомінування, кодомування.

**Повне домінування** – пригнічення, прояв у гібридних клітинах гена одного батьківського геному (сукупності всього спадкового матеріалу організму), тоді як гомологічний ген іншого батьківського геному є присутнім, але не проявляється, його дія пригнічується.

$A$  – жовт.

$a$  – зел.

P: ♀  $AA$  X ♂  $aa$

F<sub>1</sub>:  $Aa$  (жовт.)

**Неповне домінування** – така форма взаємодії, коли у гетерозиготного організму ( $Aa$ ) домінуючий ген ( $A$ ) не повністю пригнічує рецесивний ген ( $a$ ), внаслідок чого проявляється проміжна між батьківськими ознака:

$A$  – червоні квіти

$a$  – білі квіти

P: ♀  $AA$  X ♂  $aa$

F<sub>1</sub>:  $Aa$  (рожеві)

**Наддомінування** – коли ген у гетерозиготному стані виявляється сильнішим, ніж у гомозиготному.

$AA$  – норм. тривалість життя;

$Aa$  – подовжена тривалість;

$aa$  – летальний наслідок (у дрозофіл).

Гетерозис у рослин і тварин - "гібридна сила" – використовується в селекції (життєздатність, швидкий ріст, вага, плодючість).

**Кодомінування** – одночасний прояв алелей у гетерозиготі за відсутності тенденцій до будь-якого домінування одного над іншим. Класичним прикладом є система груп крові АВО, коли еритроцити людини з IV групою крові несуть на поверхні антигени, що контролюються обома алелями.

### **Успадкування груп крові системи АВО та MN; генетика груп крові**

Відкриття АВО-системи груп крові належить К. Ландштейнеру (1901). Система груп крові АВО у людини успадковується за типом множинних алелей одного автосомного гена, розташованого у хромосомі 9, локус якого позначається літерою I (від слова ізогемаглютиноген). Вивченням характеру успадкування різних груп крові АВО-системи встановлено, що вони визначаються різним поєднанням трьох алелей однієї алеломорфної групи генів, які позначають  $I^A$ ,  $I^B$  та  $I^0$ . Вони визначають чотири фенотипи: з першою групою I (0), другою II (A), третьою III (B), четвертою IV(AB) (табл.).

#### *Групи крові системи АВО*

Групи крові (фенотипи)	Генотипи	Антигени еритроцитів	Антитіла плазми крові (аглютиніни)
I (0)	$I^0I^0$	немає	$\alpha$ і $\beta$
II (A)	$I^AI^A$ , $I^AI^0$	A	$\beta$
III (B)	$I^BI^B$ , $I^BI^0$	B	$\alpha$
IV (AB)	$I^AI^B$	A, B	немає

Кожен з фенотипів відрізняється специфічними білками-антигенами, які містяться у еритроцитах, і антитілами - зосереджуються у сироватці крові. Фенотип I (0) зумовлений відсутністю у еритроцитах антигенів A і B і наявністю у сироватці крові антитіл  $\alpha$  і  $\beta$ . Фенотип II (A) характеризується наявністю у еритроцитах антигена A і антитіл  $\beta$  у сироватці крові. Фенотип III (B) пов'язаний з наявністю у еритроцитах антигена B і антитіл  $\alpha$  у сироватці крові. Фенотип IV (AB) залежить від наявності у еритроцитах антигенів A і B та відсутності у сироватці крові антитіл  $\alpha$  і  $\beta$ .

Разом антиген A і антитіло  $\alpha$  не містяться ніколи, як і антиген B з антитілом  $\beta$ . При взаємодії антигенів з однойменними антитілами відбувається склеювання еритроцитів (аглютинація), що свідчить про несумісність крові донора і реципієнта. При переливанні крові необхідно, щоб антигени донора не зустрілися з однойменними антитілами реципієнта. Оскільки перша група не має антигенів, то люди з такою кров'ю називаються *універсальними донорами*, а люди з четвертою групою - *універсальними реципієнтами*.

Успадкування двох алелей з трьох можливих підкоряється менделівським законамірностям. Групи крові II (A) і III (B) успадковуються за автосомно-домінантним типом, I (0) група-за автосомно-рецесивним. Гени  $I^A$  і  $I^B$  по відношенню до гена  $I^0$  ведуть себе домінантно. Якщо батьки мають групу крові II (A), то їхні діти можуть мати II (A) і I (0), але не III (B) і не IV (AB). Четверта група крові (AB) успадковується не за правилами Г. Менделя, а за типом

кодомінування. Оскільки групи крові генетично зумовлені і не змінюються протягом життя, то їх визначення може допомогти у випадку спірного батьківства. При цьому необхідно пам'ятати, що за групою крові не можна встановити, що саме цей мужчина є батьком дитини. Можна лише сказати, що він міг бути батьком дитини чи батьківство виключене.

В осіб з IV (AB) групою крові в 0,1-0,2 % випадків спостерігається особливе положення генів - *цис-положення*, коли обидва гени I<sup>a</sup> і I<sup>b</sup> знаходяться в одній хромосомі. Тоді в шлюбі такої людини з особою, що має I (0) групу крові, можливе народження дітей з I (0) групою крові, що необхідно враховувати при медико-генетичному консультуванні, проведенні судово-медичної експертизи.

Люди з генотипом I<sup>a</sup>I<sup>a</sup> фенотипово зовсім не різняться від людей з генотипом I<sup>0</sup>I<sup>0</sup>, але мають особливості їх діти. У дітей від шлюбу, в якому один із батьків має генотип I<sup>a</sup>I<sup>0</sup>, а інший I<sup>0</sup>I<sup>0</sup>, половина дітей має фенотип А (при генотипі I<sup>a</sup>I<sup>0</sup>), і половина - фенотип 0. Якщо один з батьків має генотип I<sup>a</sup>I<sup>a</sup>, а другий I<sup>0</sup>I<sup>0</sup>, то всі діти мають фенотип А (при генотипі I<sup>a</sup>I<sup>0</sup>). Така ж різниця спостерігається й у людей з генотипами I<sup>b</sup>I<sup>b</sup> і I<sup>b</sup>I<sup>0</sup>.

*Нащадки, очікувані від шлюбу, відповідно до груп крові батьків*

Типи поєднання	Групи крові батьків	Групи крові в дітей
1	00x00	00
2	00xA0	A0, 00
	00xAA	A0
3	00xB0	B0, 00
	00xBB	B0
4	A0xA0	AA, A0, 00
	AAxA0	AA, A0
	AAxAA	AA
5	A0xB0	AB, A0, B0, 00
	AAxB0	AB, A0
	A0xBB	AB, B0
	AAxBB	AB
6	B0xB0	BB, B0, 00
	B0xBB	BB, B0
	BBxBB	BB
7	00xAB	A0, B0
8	A0xAB	AA, AB, A0, B0
	AAxAB	AA, AB
9	B0xAB	AB, BB, A0, B0
	BBxAB	AB, BB
10	ABxAB	AA, AB, BB

*Примітка.* У межах кожного з десяти типів поєднань генотип групи крові можна розрізнити тільки на підставі вивчення нащадків.

Фенотипові прояви АВ0-системи груп крові відносяться до найбільш стійких ознак і за життя людини ніколи не зазнають змін.

Виділяють понад 20 різних систем крові за наявністю антигенів, у тому числі за резус-фактором та системою MN.

При успадкуванні групи крові за системою MN, відкритою у 1927 році, також має місце кодомінування. Ця система визначається двома алелями:  $I^M$  і  $I^N$ . Обидва алелі кодомінантні, тому існують люди з генотипом  $I^M I^M$  (у фенотипі вони мають фактор M),  $I^N I^N$  (у фенотипі вони мають фактор N),  $I^M I^N$  (у фенотипі у них обидва фактори M і N). У сироватці крові людей з тим чи іншим фенотипом за цією системою груп крові немає антитіл до відповідних антигенів, як це має місце у системі АВ0. Тому при переливанні крові ця система може не враховуватися. Серед європейців генотип  $I^M I^M$  зустрічається приблизно у 36 %,  $I^N I^N$  – у 16 %,  $I^M I^N$  – у 48%.

### Успадкування резус-фактора

Резус-фактор - білок (антиген), названий так тому, що вперше (1940 р.) був виділений з еритроцитів мавпи макака-резус (*Macacus resus*), а потім у людини. Близько 85 % європейців здатні його синтезувати і становлять резус-позитивну групу (Rh), 15 % – нездатні і називаються резус-негативними (Rh<sup>-</sup>). Резус-фактор зумовлений трьома домінантними тісно зчепленими генами (C, D, E), розміщеними в першій хромосомі. Успадковуються вони як при моногібридному схрещуванні. Основна роль належить антигену D, якщо він визначається, то кров належить до резус-позитивної (DD або Dd), якщо не визначається - то до резус-негативної (dd). Резус-фактор необхідно враховувати при переливанні крові і трансплантації, тому що на нього в організмі виробляються антитіла. Резус-фактор може бути причиною резус-конфлікту між матір'ю і плодом. При шлюбі жінки, що має резус-негативну кров, з чоловіком, який є резус-позитивною гомозиготою, усі діти будуть резус-позитивними, а при його гетерозиготності - 50 % резус-позитивні і 50 % резус-негативні.

1)	P	dd	x	DD
	гамети	d		D
	F,	Dd		
		Резус-позитивні		
		100%		

2)	P	dd	x	Dd
	гамети	d		D, d
	F,	Dd		dd
		Резус-позитивні		Резус- негативні
		50%		50%

Конфлікт виникає в тому випадку, коли мати має резус-негативну кров, а дитина одержала домінантний алель D від батька і є резус-позитивною. Кров матері і плода не змішується. Тому перша вагітність завершується нормально. Але під час народження першої дитини, коли плацента відшаровується, еритроцити дитини попадають в організм матері, де на резус-антиген утворюються антитіла. При наступній вагітності ці антитіла через бар'єр плаценти проникають у кров плода, з'єднуються з резус-антигеном, викликаючи склеювання еритроцитів та їх лізис (*еритробластоз*, або *гемолітична хвороба новонароджених*). Причому з кожними наступними пологами захворювання в дітей виявляється в більш тяжкій формі. Якщо резус-негативній дівчині до шлюбу було зроблено переливання резус- позитивної крові, то вже перша дитина

(якщо вона резус-позитивна) буде нежиттєздатною. Тому навіть одноразове переливання резус-позитивної крові дівчатам з резус-негативною кров'ю абсолютно не припустиме.

В Японії, Кореї, Китаї, Індії гемолітична хвороба новонароджених зустрічається дуже рідко. Пояснюється це тим, що серед них дуже низька частота Rh(-) (від 0 до 1,5 %). Рідко зустрічається Rh(-) група крові у ескімосів, евенків. У австралійських аборигенів резус-конфлікт у вагітних не існує, так як частота гена Rh(+) у них складає 100 %.

Гемолітична хвороба новонароджених описана понад 400 років назад. Вона виникає при несумісності не тільки за резус-системою, але й за системою АВ0: найбільш часто, коли в матері I (0) група, а в дитини II (A) або III (B).

### **Взаємодія неалельних генів**

Основні форми взаємодії неалельних генів - комплементарність, епістаз і полімерія. Вони переважно видозмінюють класичну формулу розщеплення за фенотипом, встановлену Г. Менделем для дигібридного схрещування (9:3:3:1).

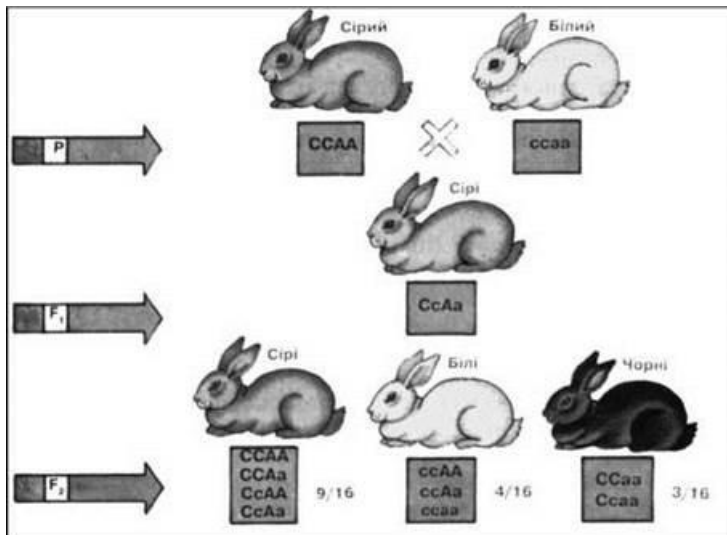
*Комплементарність* (лат. complementum - доповнення) - форма взаємодії неалельних генів, при якій один ген взаємодоповнює дію іншого, неалельного гена. При одночасній наявності в генотипі комплементарні гени зумовлюють розвиток нової ознаки (новоутворення).

У людини нормальний слух зумовлений комплементарною взаємодією двох домінуючих неалельних генів D і E, з них один визначає розвиток завитки, інший – слухового нерва. Люди з генотипами D-E- мають нормальний слух, з генотипами D-ee і ddE – глухі. У шлюбі, де батьки глухі (DDee x ddEE), всі діти будуть мати нормальний слух (DdEe).

Сіре забарвлення шерсті в мишей контролюється двома генами. Ген А детермінує синтез пігменту, ген В забезпечує скупчення пігменту переважно біля основи і на кінчиках волосся. Схрещування дигетерозигот (AaBb<sup>x</sup>AaBb) призводить до розщеплення гібридів у співвідношенні 9:3:4 (9 – забарвлення «агуті»: 3 – чорна шерсть : 4 – біла шерсть). Числові співвідношення можуть бути як 9:7; 9:6:1 (видозміна менделівського розщеплення).

Для захисту від вірусів у імунокomпетентних клітинах людини виробляється специфічний білок інтерферон. Його утворення в організмі пов'язано з комплементарною взаємодією двох неалельних генів, розташованих у різних хромосомах.

Гемоглобін дорослої людини містить чотири поліпептидні ланцюги, кожен з яких кодується окремим незалежним геном. Отже, для синтезу молекули гемоглобіну необхідна наявність чотирьох комплементарних генів.



**Рис. 17. Комплементарна взаємодія неалельних генів у кролів**

У тварин (мишей, щурів, кролів) для формування темного забарвлення шерсті необхідна присутність двох доміантних неалельних генів (С і А), один з яких визначає наявність пігменту, а інший - його розподіл по волоссю. Якщо один із генів перебуває у гомозиготному рецесивному стані (сс), то пігмент не утворюється і народжуються білі особини (альбіноси).

*Епістаз* – взаємодія неалельних генів, при якій один ген пригнічує дію іншого, неалельного, гена. Перший ген називається *епістатичним*, або *супресором* (інгібітором), інший, неалельний, ген - *гіпостатичним*. Якщо епістатичний ген - доміантний, епістаз називають доміантним ( $A > B$ ). І, навпаки, якщо епістатичний ген рецесивний, епістаз - рецесивний ( $aa > B$  або  $aa > bb$ ). Взаємодія генів при епістазі протилежна комплементарності.

У курей доміантний алель С одного гена зумовлює розвиток забарвлення пір'я, але доміантний алель І іншого гена є його супресором. Тому кури з генотипом І-С- — білі, а з генотипами ііСС і ііСс – забарвлені. У схрещуванні білих курей (ІСС х іісс) гібриди першого покоління  $F_1$  (ІіСс) виявляться білими, але при схрещуванні  $F_1$  між собою в другому поколінні  $F_2$  відбудеться розщеплення за фенотипом у співвідношенні 13:3. З 16 особин 3 будуть забарвлені (ііСС, ііСс), тому що в них відсутній доміантний ген-супресор і є доміантний ген забарвлення. Інші 13 особин будуть білими. Даний приклад ілюструє явище доміантного епістазу.

Прикладом рецесивного епістазу може бути *бомбейський феномен* – незвичайне успадкування груп крові системи АВО, вперше виявлене в одній індійській сім'ї. У родині, де батько мав групу крові І (0), а мати - ІІІ (В), народилася дівчинка з групою І (0), вона одружилася з чоловіком з групою крові ІІ (А) і в них народилося дві дівчинки: одна з групою крові ІІІІ (АВ), інша – з І (0). Народження дівчинки з ІІІІ (АВ) групою крові в родині, де батько мав ІІ (А), а мати - І (0) було незвичайним. Генетики пояснили цей феномен так: дівчинка з групою ІІІІ (АВ) успадкувала алель  $I^A$  від батька, а алель  $I^B$  – від матері, але в матері алель  $I^B$  фенотипово не виявлявся, тому що в її генотипі був присутній рідкісний

рецесивний епістатичний ген  $s$  у гомозиготному стані, який пригнічував фенотиповий прояв алеля  $I^B$ .

При епістатичній взаємодії генів розщеплення за фенотипом у  $F_2$  складає 13:3; 12:3:1 або 9:3:4 та ін.

*Гіпостаз* – взаємодія неалельних генів, при якій домінантний ген однієї алельної пари пригнічується епістатичним геном з іншої алельної пари. Якщо ген  $A$  пригнічує ген  $B$  ( $A > B$ ), то по відношенню до гена  $B$  взаємодія неалельних генів називається гіпостазом, а по відношенню до гена  $A$  – епістазом.

*Полімерія* – взаємодія неалельних генів, при якій одну і ту саму ознаку визначають кілька домінантних неалельних генів, які діють на цю ознаку однозначно, в однаковій мірі, підсилюючи її прояв. Такі гени називають полімерними (множинними, полігенами) і позначають однією літерою латинського алфавіту, але з різними цифровими індексами. Наприклад, домінантні полімерні гени -  $A_1, A_2, A_3$  і т.д., рецесивні –  $a_1, a_2, a_3$  і т.д. Відповідно позначають генотипи –  $A_1A_2A_3$ ;  $a_1a_2a_3$ .. Ознаки, які контролюються кількома генами (полігенами), називають полігенними, а успадкування цих ознак - полігенним, на відміну від моногенного, де ознака контролюється одним геном. Явище полімерії вперше описав у 1908 р. шведський генетик Г. Нільссон-Еле при вивченні успадкування кольору зерна в пшениці.

Забарвлення насіння пшениці, вівса та ін. може бути від червоного кольору до білого. Інтенсивність забарвлення залежить від числа домінантних генів у генотипі. Вміст всіх чотирьох домінантних алелей ( $A_1A_1A_2A_2$ ) визначає темно-червоне забарвлення, відсутність домінантних генів ( $a_1a_1a_2a_2$ ) - біле, а генотипи з трьома, двома або одним домінантним генами зумовлюють перехідне забарвлення від світло-червоного до рожевого і білого ( $A_1A_1A_2a_2$  або  $A_1a_1A_2A_2$  - світло-червоного кольору,  $A_1A_1a_2a_2$  або  $a_1a_1A_2A_2$  - рожевого кольору,  $a_1a_1b_2b_2$  - білого кольору). Розщеплення за фенотипом 15:1.

Полімерія буває кумулятивною і некумулятивною. При кумулятивній полімерії кожний ген окремо має слабку дію (слабку дозу), але кількість доз всіх генів у кінцевому результаті сумується, так що ступінь вираження ознаки залежить від числа домінантних алелей. Сумування доз полімерних генів (аддитивність) забезпечує існування неперервних рядів кількісних змін.

За типом полімерії в людини успадковуються ріст, маса тіла, колір шкіри, розумові здібності, величина артеріального тиску, а також у природі успадковується урожайність, яйценосність, молочність та ін. Так, пігментація шкіри в людини визначається 4-6 парами полімерних генів. У генотипі корінних жителів Африки наявні переважно домінантні алелі ( $P_1P_1P_2P_2P_3P_3P_4P_4$ ), у представників європеїдної раси - рецесивні ( $p_1p_1p_2p_2p_3p_3p_4p_4$ ). Від шлюбу негра і білої жінки народжуються діти з проміжним кольором шкіри - мулати ( $P_1p_1P_2p_2P_3p_3P_4p_4$ ). Якщо подружжя - мулати, то можливе народження дітей з пігментацією шкіри від максимально світлої до максимально темної.

Полігенно в типових випадках успадковуються кількісні ознаки. Проте в природі існують приклади полігенного успадкування якісних ознак, коли

кінцевий результат не залежить від числа доміантних алелей у генотипі - ознака або проявляється, або не проявляється (некумулятивна полімерія).

*Плейотропія* (від грец. πλειόν - більш численний і τροπή - напрямок, поворот) - залежність кількох ознак від одного гена, або множинна модифікуюча дія одного гена. Не буває однозначного співвідношення між генотипом і фенотипом. Один і той же ген може діяти на різні ознаки організму. Так, у вищих рослин ген, який визначає забарвлення квіток контролює забарвлення і стебла. У людини доміантний ген, який зумовлює появу арахнодактилії ("павучі пальці") викликає одночасно порушення розвитку сполучної тканини, аномалію кришталика ока і вади серця – аневризму аорти (синдром Марфана). Інший приклад, людина може бути носієм гена, який зумовлює відсутність потових залоз. Одночасно цей ген призводить до відсутності деяких зубів та ін. Прояв плейотропії залежить від того, на якій стадії онтогенезу він діє, - чим раніше, тим більший ефект.

Плейотропна дія може бути первинною і вторинною. При первинній плейотропії ген одночасно проявляє свій множинний ефект. Наприклад, при хворобі Хартнепа мутація гена призводить до порушення всмоктування амінокислоти триптофану в кишках і його реабсорбції у ниркових каналцях. При цьому вражаються одночасно мембрани епітеліальних клітин кишок і ниркових каналців з розладами травної і видільної систем. При вторинній плейотропії є один первинний фенотипний прояв гена, услід за яким розвивається ступінчастий процес вторинних змін, які призводять до множинних ефектів. Так при серпоподібно клітинній анемії у гомозигот спостерігається кілька патологічних ознак: анемія, збільшена селезінка, ураження шкіри, серця, нирок, мозку. Тому гомозиготи за геном серпоподібноклітинної анемії гинуть, як правило, ще в дитячому віці. Всі ці фенотипові прояви складають ієрархію вторинних проявів. Першопричиною, безпосереднім фенотипним проявом дефектного гену є аномальний гемоглобін і еритроцити серпоподібної форми. Внаслідок цього відбуваються послідовно інші патологічні процеси: злипання і руйнування еритроцитів, анемія, дефекти у серці, нирках, мозку. Ці патологічні ознаки є вторинними. Більш розповсюджена вторинна плейотропія.

### ***Множинний алелізм***

У досліджах Г. Менделя гени існували лише в двох формах - доміантній і рецесивній. Але більшість генів представлена не двома, а більшим числом алелей. Крім основних алелей (доміантного і рецесивного) існують ще проміжні алелі. Серію алелей (три і більше) одного гена називають множинними алелями, а саме явище - множинним алелізмом. Множинні алелі виникають внаслідок багаторазових мутацій одного і того самого локусу хромосоми. У генотипі диплоїдного організму представлені лише два алелі одного гена, у популяції число їх практично не обмежене. Особливість взаємодій між множинними алелями та, що їх можна розмістити в один послідовний ряд, в якому кожний член буде доміантним по відношенню до всіх наступних і рецесивним по відношенню до попередніх. Наприклад, у кроликів суцільне темне забарвлення зумовлене доміантним алелем А, гомозиготні рецесивні тварини (аа) - білі. Але

існує ще кілька алелей цього гена, які мають свій власний фенотип у гомозиготному стані - шиншиловий ( $a^{ch}a^{ch}$ ) і гімалайський ( $a^ha^h$ ). Шиншилові кролики - сірі, гімалайські - білі, але кінчики вух, хвоста, ніг і носа забарвлені. Вся серія алелей може бути записана у вигляді послідовного ряду  $A > a^{ch} > a^h > a$ . Темний колір будуть мати кролики з генотипами  $AA$ ,  $Aa^{ch}$ ,  $Aa^h$ ,  $Aa$ , шиншиловий - з генотипами  $a^{ch}a^{ch}$ ,  $a^{ch}a^h$ ,  $a^{ch}a$ , гімалайський – з генотипами  $a^ha^h$ ,  $a^ha$ . Значення: множинний алелізм збільшує генфонд популяції, її генотиповий і фенотиповий поліморфізм, що має значення для еволюції.

Успадкування груп крові за системою АВО у людини пов'язано з серією множинних алелей.

## **Тема 8. Хромосомна теорія спадковості. Зчеплене успадкування. Генетика статі**

Незалежне комбінування генів може здійснюватись лише за умов, що гени знаходяться в різних парах хромосом. У кожного організму кількість генів, які незалежно комбінуються при мейозі, обмежена кількістю пар хромосом. Але кількість ознак організму, які контролюються генами, дуже велика, а кількість пар хромосом невелика. Якщо допустити, що в кожній хромосомі не один ген, а більше, тоді яким чином успадковуються гени, локалізовані в одній хромосомі? Відповідь на ці питання одержав Т. Морган в дослідях на плодовій мушці дрозофілі. Гени – складові частини хромосом. Так як генів більше, ніж хромосом, можна передбачити, що в одній хромосомі буде не один ген, а кілька, які успадковуються разом. Таке явище було назване Т. Морганом зчепленням генів. Успадкування генів, які знаходяться в одній хромосомі, що обмежує вільне їх комбінування, називається *зчепленням генів*.

Гени, розташовані в одній хромосомі, називаються *зчепленими* і успадковуються переважно разом (зчеплене успадкування). Усі гени однієї хромосоми утворюють одну групу зчеплення. Гомологічні хромосоми мають однакові групи зчеплення, тому в кожному організмі буде стільки груп зчеплення, скільки пар гомологічних хромосом.

Ознаки, гени яких належать до однієї групи зчеплення, не підкоряються принципу незалежного розподілу при дигібридному схрещуванні ( $AaBb \times AaBb$ ) у співвідношенні 9:3:3:1 і при дигібридному аналізуючому схрещуванні ( $AaBb \times aabb$ ) у співвідношенні 1:1:1:1. Разом зчеплені гени передаються не завжди.

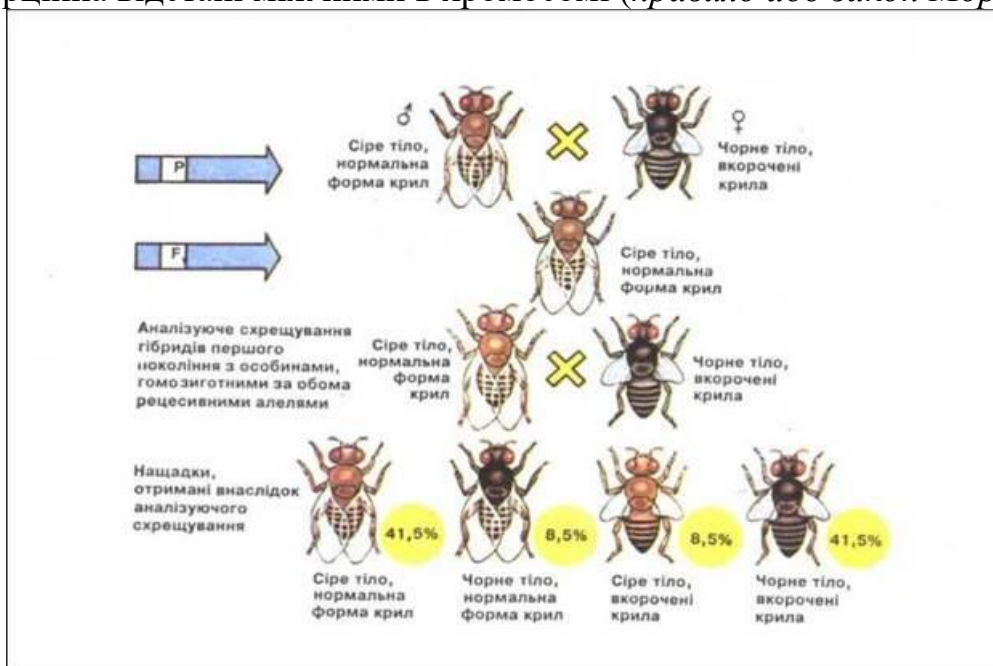
Явище зчеплення ознак відкрили в 1906 р. В. Бетсон і Р. Пеннет у дослідях із запашним горошком при схрещуванні двох його рас, які відрізнялися двома парами ознак – формою пилку та кольором квітів. Замість очікуваного розщеплення в другому поколінні  $F_2$  (9:3:3:1) спостерігалось розщеплення в співвідношенні, близькому до 3:1. Ознаки, таким чином, не проявляли незалежного успадкування.

Явище зчеплення генів проаналізував Т. Морган. У дрозофілі алель сірого кольору тіла ( $V$ ) домінує над алелем чорного кольору тіла ( $v$ ), алель нормальної довжини крил ( $V$ ) – над алелем зачаткових крил ( $v$ ). Схрещування гомозиготної

сірої мухи з нормальними крилами (BBVV) і чорної мухи із зачатковими крилами (bbvv) дало в першому поколінні F<sub>1</sub> гібридів з сірим тілом і нормальними крилами (BbVv), що підтверджувало закон одноманітності гібридів першого покоління, встановлений Г. Менделем. Результати дослідів не залежали від статі рецесивної гомозиготи. Далі було проведено два аналізуючих дигібридних схрещування. У першому з них самець був дигібридом F<sub>1</sub> (сіре тіло і нормальні крила), а самка - гомозиготою за рецесивними алелями (чорне тіло і зачаткові крила). Від цього схрещування було одержано два фенотипових класи, аналогічні вихідним батьківським формам, у рівному співвідношенні: 50% сірих з нормальними крилами (BbVv) і 50% чорних із зачатковими крилами (bbvv). У другому дигібридному аналізуючому схрещуванні самка була дигібридом F<sub>1</sub> (сіра з нормальними крилами), а самець - рецесивною гомозиготою (чорний із зачатковими крилами). Від цього схрещування було одержано чотири фенотипових класи в співвідношенні:

- 1) сірі з довгими крилами (BbVv) 41,5 %;
- 2) сірі із зачатковими крилами (Bbvv) 8,5 %;
- 3) чорні з довгими крилами (bbVv) 8,5 %;
- 4) чорні із зачатковими крилами (bbvv) 41,5 % (рис.)

Результати обидвох аналізуючих дигібридних схрещувань не співпадали з очікуваним співвідношенням фенотипів - 25 % сірих з нормальними крилами, 25 % сірих із зачатковими крилами, 25 % чорних з нормальними крилами і 25 % чорних із зачатковими крилами, як це має місце при незалежному успадкуванні (Г. Мендель). Відхилення від очікуваного розщеплення (1:1:1:1) Морган пояснив тим, що гени досліджуваних ознак (B і V) розташовані в одній хромосомі і успадковуються разом (зчеплено). Сила зчеплення між генами обернено пропорційна відстані між ними в хромосомі (*правило або закон Морган*).



**Рис.18. Зчеплене успадкування в дрозофілі**

Зчеплення генів може бути повним і неповним. У першому аналізуючому схрещуванні ( $\text{♀ } bbvv \times \text{♂ } BbVv$ ) мало місце повне зчеплення генів. У другому аналізуючому схрещуванні ( $\text{♀ } BbVv \times \text{♂ } bbvv$ ) число особин з фенотипами, які повторюють фенотипи батьків, переважало (83 %) і теж вказувало на тісне зчеплення алелей В і V. Появу в меншій кількості (17%) потомства з фенотипами, в яких поєднувалися ознаки обидвох батьків, Т. Морган, опираючись на відкриття хіазм у мейозі Ф. Янсенем (1909), пояснив порушенням зчеплення в результаті перехресту хромосом у точці між генами В і V. Процес перехресту Морган назвав кросинговером. Відмінності в результатах 1-го аналізуючого схрещування, коли дигібридом був самець, і 2-го аналізуючого схрещування, коли дигібридом була самка, пояснюються особливістю біології дрозофіли, яка полягає у відсутності кросинговеру в гаметогенезі самців. Тому дигібридний самець ( $BbVv$ ) утворює тільки некросоверні гамети ( $BV$  і  $bv$ ) двох сортів по 50 % кожного сорту, а дигібридна самка ( $BbVv$ ) - 83 % некросоверних гамет двох сортів (41,5 %  $BV$  і 41,5 %  $bv$ ) і 17 % кросоверних гамет двох сортів (8,5 %  $Bv$  і 8,5 %  $bV$ ). *Кросоверними* називаються гамети, в процесі утворення яких відбувся кросинговер, некросоверні гамети утворилися без кросинговеру. Відповідно особини, які виникли з участю кросоверних гамет, називаються *кросоверами*, а утворені без них - *некросоверами*. Отже, в досліді Т. Моргана кросоверів у потомстві було 17%, некросоверів – 83%.

*Кросинговер* (перехрест хромосом) – взаємний обмін ділянками гомологічних хромосом. Закономірно відбувається в профазі першого мейотичного поділу на стадії пахінеми при гаметогенезі (сперматогенезі та овогенезі). Гомологічні хромосоми (материнська і батьківська) профазі I найтісніше прилягають одна до одної (кон'югують). Кожна з них представлена двома хроматидами. Перед тим як розійтись, хроматиди утворюють Х-подібні фігури (хіазми), у точках перехресту хроматиди відриваються, а потім з'єднуються, але вже материнська не з материнською, а материнська з батьківською. Обмін генетичним матеріалом відбувається, як правило, між несестринськими хроматидами гомологічних хромосом, але може відбуватися і між сестринськими. Кросинговер порушує зчеплення генів. У результаті виникають *рекомбінантні* хромосоми з новими поєднаннями генів, нові групи зчеплення, що веде до появи потомства з новими комбінаціями батьківських генів. Кросинговер має значення для еволюції як один з механізмів виникнення комбінативної мінливості.

Крім мейотичного кросинговеру, який закономірно відбувається в мейозі при утворенні гамет, іноді спостерігається обмін генетичним матеріалом між хроматидами гомологічних хромосом у соматичних клітинах (мітотичний кросинговер). Так, автосомно-рецесивна мутація людини, відома як *синдром Блюма*, супроводжується цитологічною картиною, яка нагадує кон'югацію гомологічних хромосом і навіть утворення хіазм.

Частоту кросинговеру вимірюють відношенням числа кросоверів до загального числа особин у потомстві від аналізуючого схрещування і виражають у відсотках. Частота кросинговеру між генами прямо пропорційна відстані між

ними. Чим ближче між собою розміщені гени, тим менше між ними можливих точок кросинговеру і, навпаки, чим далі між собою розміщені гени, тим більше між ними можливих точок кросинговеру. Кросинговер між двома генами може відбуватися не тільки в одній, але і в двох (подвійний кросинговер) і навіть більшому числі точок.

Частота кросинговеру відбиває ступінь зчеплення генів і для даних двох генів, за однакових умов, завжди постійна. Для інших генів цієї ж хромосоми частота кросинговеру обов'язково інша, але теж постійна: від часток відсотку до майже 50 %. Постійність відсотку кросинговеру між генами використовується як показник відносної відстані між ними. За одиницю відстані між генами прийнята одна *морганіда*. Вона відповідає відстані, на якій частота кросинговеру дорівнює 1 %. У досліді Моргана кросоверів у потомстві було 17 %. Звідси, частота кросинговеру між генами В і V дорівнює 17 %, відстань між генами - 17 морганід. На основі цих даних Т. Морган та його співробітники розробили положення про лінійне розміщення генів у хромосомах і запропонували принцип побудови хромосомних карт.

### ***Основні положення хромосомної теорії спадковості***

Хромосомну теорію спадковості сформулювали і експериментально обґрунтували в дослідях на плодовій мушці дрозофілі (*Drosophila melanogaster*), проведених у 1910-1925 рр. американський генетик Т. Морган та його школа - А. Стертевант, Г. Меллер, К. Бріджес. Основні положення *хромосомної теорії спадковості*:

1. Гени розміщуються в хромосомах по довжині в лінійному порядку; різні хромосоми містять неоднакове число генів; набір генів кожної з негомологічних хромосом - унікальний.

2. Алельні гени займають певні й ідентичні локуси (місця) гомологічних хромосом.

3. Гени, розташовані в одній хромосомі, утворюють групу зчеплення, завдяки чому має місце зчеплення деяких ознак, які разом (зчеплено) передаються нащадкам. Кількість груп зчеплення дорівнює гаплоїдному набору хромосом. Зчеплення не абсолютне.

4. Під час мейозу, який відбувається тільки при утворенні гамет, диплоїдне число хромосом зменшується вдвічі (гаплоїдне число). Це відповідає закону розщеплення, за яким генетичний матеріал обох батьків має розщепитися і потрапити в різні гамети.

5. Згідно із законом незалежного розподілу батьківські й материнські набори незчеплених генів розщеплюються незалежно один від одного. Якщо незчеплені гени розташовані в різних хромосомах, то під час мейозу материнські й батьківські хромосоми повинні розподілитися між гаметами випадково.

6. Між генами гомологічних батьківських і материнських груп зчеплення можуть відбуватися, завдяки кросинговеру, реципрокні рекомбінації. Цьому відповідає утворення хіазм під час кон'югації гомологічних хромосом у мейозі (генетичний кросинговер).

7. Сила зчеплення між генами обернено пропорційна відстані між ними. Чим ближче розташовані гени в одній хромосомі, тим сильніше їх зчеплення, тим у меншій мірі виникатимуть рекомбінації між ними, і навпаки. Відстань між генами вимірюється у відсотках кросинговеру. Один відсоток кросинговеру відповідає одній морганіді.

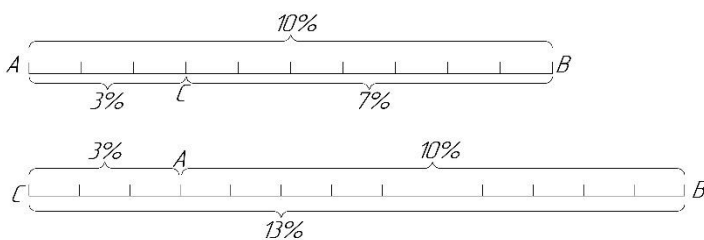
8. Кожний біологічний вид характеризується специфічним набором хромосом - каріотипом. Дослідження хромосомного механізму визначення та успадкування ознак, зчеплених зі

статтю, зчеплення генів, генетичних карт з цитологічними картами хромосом - все це покладено в основу хромосомної теорії спадковості, на яку спирається весь розвиток генетики.

### **Лінійне розташування генів. Генетичні карти еукаріотів**

Існування кросинговеру дозволило школі Моргана розробити у 1911-1914 рр. принцип побудови генетичних карт хромосом. У основу цього принципу покладене уявлення про розміщення генів вздовж хромосоми лінійно. За одиницю відстані між двома генами домовились брати 1% перехрещення між ними. Цю величину називають *сантиморганідою*, на честь генетика Т. Г. Моргана.

Припустимо, що до однієї групи зчеплення належать гени *A* і *B*. Між ними виявлене перехрещення у 10%. Отже, ці гени знаходяться на відстані 10 одиниць (сантиморганід). Припустимо також, що до цієї самої групи зчеплення належить ген *C*. Щоб знайти його місце у хромосомі, треба з'ясувати, який процент перехрещення він дає з кожним з двох уже відомих генів. Наприклад, якщо з *A* він дає 3% перехрещення, то можна припустити, що ген *C* знаходиться або між *A* і *B*, або у протилежному кінці, тобто *A* розташований між *C* і *B*. Якщо між *B* і *C* виявиться перехрещення у 7%, то на хромосомі їх необхідно розташувати у такому порядку, як показано на схемі .



Якщо ж між *B* і *C* перехрещення 13%, то розміщення генів у хромосомі має бути таким, як на нижній схемі. У загальному вигляді цю закономірність можна виразити такою формулою: якщо гени *A*,

*B*, *C* належать до однієї групи зчеплення і відстань між генами *A* і *B* дорівнює *k* одиницям, а відстань між *B* і *C* дорівнює *m* одиницям між *A* і *C* може бути або  $k + m$  або  $k - m$ .

Найбільш детальні карти хромосом складені для дрозофіли, яка давно стала класичним генетичним об'єктом. Із рослинних об'єктів порівняно добре у цьому відношенні вивчені кукурудза і томати, з тварин – кури і миші. Складені карти хромосом людини для всіх 24 груп зчеплення.

Генетичні карти хромосом будують на базі гібридологічного аналізу. Проте, для дрозофіли використовують значно інший спосіб побудови генетичних карт хромосом. Справа в тому, що в клітинах слинних залоз личинок мух знаходяться гігантські (політенні) хромосоми, які перевищують розмір хромосом з інших клітин у 100-200 разів і містять у 8000 разів більше хромонем. Виявилось, що в тих випадках, коли гібридологічним методом виявлялися якісь порушення спадкування, відповідні їм зміни мали місце і у гігантських хромосомах. У результаті співставлення генетичних і цитологічних даних стало можливим побудувати цитологічні карти хромосом. Це відкриття підтверджує вірність тих принципів, що були покладені в основу побудови генетичних карт хромосом.

### ***Карти хромосом прокариотів***

Розроблені два способи складання карт хромосом прокариот. Вони базуються на існуванні кон'югації у бактерій. В основі першого способу лежить можливість часткового переходу хромосоми із бактерії-донора у бактеріореципієнт, який триває близько 2 год. Бактерії під час кон'югації сполучені дуже слабо, і розрив їх найчастіше відбувається до повного переходу хромосоми. Ця особливість використовується для з'ясування порядку розміщення генів у хромосомі. Мається на увазі, що послідовність генів і відстань між ними пропорціональна часові, протягом якого здійснювалась кон'югація. Штучно припиняючи кон'югацію через певні відрізки часу і з'ясовуючи, які гени за цей час перейшли у реципієнтну клітину, можна встановити порядок їх розташування.

Другий метод полягає в тому, що в результаті кон'югації у бактеріореципієнта частина хромосоми подвоюється. Протягом кількох поколінь бактерій ця ділянка залишається подвоєною (диплоїдною). Такі особини використовуються для з'ясування того, який із генів є доміантним, а який – рецесивним. Як правило, після кількох поділів низка генів, що локалізовані у ділянці хромосоми із донорської бактерії, шляхом кросинговеру включаються у гомологічні локуси хромосоми бактерії-реципієнта і замінюють алельні гени, а інші гени донора елімінуються (зникають). Утворену рекомбінантну хромосому можна використовувати для вивчення локалізації генів за принципом, який зроблений для еукаріот.

### **Цитоплазматичне успадкування. Статеві хромосоми**

Наприкінці XIX ст. вчені звернули увагу на відмінність за однією із пар гомологічних хромосом у хромосомному наборі чоловіків і жінок.

У людини 46 хромосом: 44 – аутосоми і 2 – гетеросоми (статеві хромосоми).

Існує 4 основних типи регуляції статі статевими хромосомами:

- 1 XY-тип: XX – жіноча, XY – чоловіча (властивий ссавцям, комахам і покритонасінним рослинам);
- 2 XO-тип: XX – жіноча, X – чоловіча (зустрічається серед комах і ссавців);

3 ZW-тип: самка має одну статеву хромосому W і другу відмінну від неї за формою і величиною статеву хромосому Z, самка гетерогаметна, а самець – ZZ (цей тип притаманний деяким риbam, метеликам, птахам);

4 ZO-тип: жіноча стать має тільки одну Z-хромосому і гетерогаметна, а чоловіча – дві Z-хромосоми і гомогаметна. Цей тип відомий тільки у одного з видів ящірок.

Походження статевих відмінностей, детермінація статі, підтримання співвідношення різностатевих особин у популяції є дуже важливою біологічною проблемою, яка впливає також на соціальні, культурні та інші аспекти життя людини.

Виникнення статевих відмінностей пов'язано зі статевим розмноженням, яке притаманно усім органічним формам, починаючи з мікроорганізмів. Статевим розмноженням ми називаємо зміну поколінь та розвиток організмів на підставі злиття статевих клітин та утворення зиготи. Статеві відмінності обумовлюють найбільш суттєві фенотипові особливості між особинами популяції. Завдяки статевому розмноженню, комбінативні спадкові мінливості, яку воно забезпечує в процесі кросинговеру та запліднення, будь який ген може стати надбанням популяції. За рахунок статевого розмноження під контролем природного добору вид накопичує в собі найбільш вдалі сполучання генів (генофонд).

**Стать** – це сукупність ознак та властивостей організму, що забезпечують передачу спадкової інформації та її рекомбінацію при відтворенні нащадків за рахунок утворення гамет. Треба розрізнявати процеси визначення статі та її розвитку. Визначення статі може відбуватися на різних фазах циклу розмноження. У людини, як і у всіх ссавців, визначення статі відбувається у момент злиття гамет при заплідненні (сингамно).

У більшості видів організмів найбільш помітною фенотипною відмінністю між особинами є стать. Стать є надзвичайно важливим та цікавим комплексом ознак. Статеві відмінності обумовлюють найбільш суттєві особливості організму, оскільки стать впливає на багато органів та ознак, які безпосередньо не стосуються статевого розмноження. У більшості відомих нам організмів стать визначається генетично. Статеве розмноження відоме навіть у мікроорганізмів і починаючи з клітинного рівня організації живої матерії розділення за статтю існує для усіх живих істот, що мешкають на Землі. Ознаки, за якими відрізняються особини різних статей поділяються на первинні та вторинні.

**Первинні та вторинні статеві ознаки.** В процесі розвитку зиготи відбувається становлення (диференціація) статі. Під диференціацією статі

розуміють розвиток, що приводить до відмінностей між чоловічими та жіночими організмами в ході онтогенезу. У людини статєва диференціація викликає зміни усієї організації: анатомічної, фізіологічної, біохімічної. Статеві відмінності позначаються на будові внутрішніх та зовнішніх органів розмноження, фенотипі індивідууму, складних актах поведінки, обміні речовин,

гормональній діяльності, резистентності до пошкоджуючих агентів, тощо.

Зазвичай розрізняють *первинні* та *вторинні статеві ознаки*. До первинних статевих ознак відносяться морфологічні та фізіологічні особливості, зокрема внутрішні статеві органи, які забезпечують утворення гамет та процес запліднення, а також відмінності будови внутрішніх і зовнішніх органів розмноження. До вторинних належать ознаки та властивості організму, які безпосередньо не забезпечують гаметогенезу, спарювання чи запліднення, але є важливими для статевого розмноження. Чоловічими вторинними статевими ознаками є тип фігури з широкими плечима і вузьким тазом, розвинутою м'язовою тканиною, оволосіння на лиці, кадик та тембр голосу. До жіночих вторинних статевих ознак відносять тип фігури з вузькими плечима і більш широкими стегнами, розвинутою жировою тканиною, наявність молочних залоз, тембр голосу. Такий поділ є досить умовним, бо вторинні статеві ознаки контролюються гормональною діяльністю і безпосередньо пов'язані з нормальним функціонуванням первинних органів статі – гонад. Захворювання або недорозвинення статевих залоз у жінки послабить активність андрогенів, що може привести до появи вторинних статевих ознак чоловіка і навпаки.

Відомо, що у переважної більшості популяцій роздільностатевих організмів співвідношення чоловічої та жіночої статі приблизно 1:1 (50%:50%). Існує багато теорій визначення статі, однак найбільш прийнятними є хромосомна, гормональна та балансова, які не лише не протирічають одна одній, а, навпаки, доповнюють.

## ТЕОРІЇ ВИЗНАЧЕННЯ СТАТІ

**Хромосомна теорія визначення статі.** Найкраще співвідношення статей у популяціях пояснює хромосомна теорія визначення статі, сформульована Т.Г. Морганом та його співробітниками – К. Бріджесом, Г. Стертевантом та Г. Дж. Меллером.

У людини, ссавців, птахів та у більшості організмів інших видів одна стать гетерозиготна, а інша – гомозиготна за однією парою хромосом, які називають статевими. Статеві хромосоми позначають літерами X та Y, оскільки під мікроскопом вони нагадують ці літери.

Хромосомна теорія пояснила приблизно рівну вірогідність народження людей жіночої та чоловічої статі:

$$\begin{aligned} P: & \text{♀ XX} \times \text{♂ XY} \quad G: \quad X \quad X \quad X \quad Y \\ & \frac{1}{2} \text{♀ XX} : \frac{1}{2} \text{♂ XY} \end{aligned}$$

Таке співвідношення статей досягається до початку репродуктивного періоду, тоді як при заплідненні на 100 зигот XX утворюється приблизно 125 зигот XY. При народженні на 100 дівчаток припадає вже приблизно 106 хлопчиків, у дитячому віці співвідношення за статтю складає 103 хлопчика на 100 дівчаток, у юнацькому віці вже 100 дівчат на 94 хлопці. У 50-річному віці на 100 жінок припадає 85 чоловіків, а у 85-річному – лише 50.

Зміни у співвідношенні статей обумовлені різними факторами онтогенезу.

Переважання особин жіночої статі можна пояснити їх більшою життєздатністю, яка пов'язана з функцією продовження роду. Можливо, це пояснюється більшою стабільністю та життєздатністю комбінації хромосом XX порівняно з XY, та багатьма іншими факторами. У багатьох видів, в тому числі і у людини, чоловіча стать має більш високий рівень обміну речовин і меншу стійкість до несприятливих факторів середовища, що викликає зменшення її чисельності. Звичайно, таке співвідношення пояснюється не тільки біологічними, але й соціальними чинниками.

Якщо у клітинах особини знаходяться однакові статеві хромосоми – така стать – гомогаметна (XX), якщо різні (або однієї немає) – гетерогаметна (XY, XO).

У природі відомі такі типи визначення статі :

Тип	Гамети		Гетерогаметна стать	Представники
	X Y	X X		
X Y	X Y	X X	Чоловіча	Людина, ссавці, дрозофіла
X 0	X 0	X X	Чоловіча	Деякі види клопів, коники
X Y	X X	X Y	Жіноча	Птахи, земноводні рептилії, метелики
X 0	X X	X 0	Жіноча	Деякі види молі

**Успадкування ознак, зчеплених зі статтю.** Ознаки, гени яких містяться у статевих хромосомах, називають ознаками зчепленими зі статтю.

У жіночої статі гени, зчеплені зі статтю, поводяться як пара алельних генів, вони впливають один на один по типу повного або неповного домінування. Гени ознак, зчеплених зі статтю, в основному знаходяться у X-хромосомі і тому передаються від матері до сина і від батька до доньки. Такий тип успадкування має назву *кріс-крос* (хрест на хрест).

Y – хромосома по активності відрізняється від X – хромосоми, вона активних генів майже не несе, тобто генетично інертна. Ті нечисленні гени, що містяться у Y – хромосомі, називають *голандричними* і успадковуються вони від батька до сина. Тому в особин з Y – хромосомою гени, що розташовані в X – хромосомі, не мають алельного гена. Такий стан зветься *гемізіготним*.

Таким чином, успадкування ознак, зчеплених зі статтю відрізняється від успадкування аутосомних ознак і не завжди підлягають законам Г. Менделя.

Вивчення характеру успадкування генів, зчеплених зі статтю, є дуже важливим, оскільки часто спадкові хвороби визначаються рецесивними генами і вони пригнічуються дією домінантних алелів. Фенотипний прояв таких генів можливий або в рецесивному гомозиготному стані ( $X^aX^a$ ), або у гемізіготному ( $X^aY$ ).

У людини виявлено понад 100 генів, локалізованих у X-хромосомі. Наприклад, кольорова сліпота (дальтонізм), здатність відчувати запах синильної

кислоти (18% чоловіків й 4-5% жінок цього запаху не відчують), декілька типів курячої сліпоти, гемофілія (незсідання крові), м'язова дистрофія Дюшена; альбінізм очей та недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази еритроцитів успадковуються як рецесивні ознаки, тоді як рахіт, пов'язаний з неможливістю засвоювати вітамін Д та дефект емалі зубів (темні зуби) є домінантними ознаками. Остання хвороба спостерігається майже у 10 % американських негрів. У них при контакті з пилком кінських бобів (*Vicia faba*), сульфаніламідними препаратами, нафталіном починається руйнування великої кількості еритроцитів, розвивається анемія.

**Роль генів у визначенні статі.** Стать визначається на перших етапах ембріогенезу, коли утворюються зачаткові репродуктивні органи, які не є ні жіночими, ні чоловічими. Що з них буде сформоване, залежить від наявності Y-хромосоми.

У людини в Y-хромосомі є TDF-ген, відповідальний за розвиток сім'яників. Під контролем цього гену утворюється білок, що локалізується на поверхні клітин Лейдигу, які починають виділяти андрогени та спеціальний білок, що пригнічує розвиток жіночих статевих органів. При наявності цього білку у зародка з шостого тижня ембріогенезу почнуть утворюватися сім'яники. Якщо укаріотипі зародку знаходяться дві X-хромосоми, то з зачаткових гонад на сьомому тижні почнуть формуватися яєчники. Таким чином, стать організму залежить від Y-хромосоми. Але в подальшому на нормальний розвиток статі впливає багато генів; більшість з яких знаходиться в аутосомах.

Непрямим свідомством на користь хромосомної теорії визначення статі є той факт, що при наявності єдиної X-хромосоми в каріотипі (45, X0) розвивається організм з жіночим фенотипом, а одна Y-хромосома на будь-яку кількість X-хромосом (47, XXU, 48, XXXU і т.д.) сприяє формуванню чоловічого фенотипу. Такі патології по кількості статевих хромосом виникають внаслідок порушення поведінки хромосом у мейозі в процесі гаметогенезу. Наприклад, якщо у матері не розійшлися статеві хромосоми, а в батька мейоз відбувся

нормально, то утворюються такі каріотипи

♀		X		Y	
♂					
P ♀	XX	'	♂	XY	
-		X-		Y-	

**Успадкування ознак, обмежених статтю та залежних від статі.**

Серед вторинних статевих ознак є *ознаки, обмежені статтю*, тобто генетичну інформацію про них несуть усі особини, і передають їх нащадкам, але проявляються вони лише в одній статі. Наприклад, гени що контролюють лактацію.

Існують також *гени залежні від статі*. Характер домінування цих генів змінюється в залежності від статі. Наприклад, ген облисіння (алопеції) домінує в чоловіків, і є рецесивним в жінок. Таким чином, гетерозиготний за цим геном

чоловік буде лисим, а жінка – ні. Домінування таких генів визначається кількістю та співвідношенням статевих гормонів – андрогенів та естрогенів.

**Балансова теорія визначення статі.** Автор цієї теорії учень Т. Моргана К. Бріджес вважав, що розвиток чоловічої або жіночої статі залежить від співвідношення аутосом та статевих хромосом. Наприклад, мушка дрозофіла - класичний об'єкт генетики - в нормі має 6 аутосом та 2 статеві хромосоми, тобто  $6A + XX$  – самка, а  $6A + XY$  – самець, але інколи у них з'являються особини – анеуплоїди із збільшеною кількістю хромосом і тоді стать змінюється: якщо  $8A + XX$  то це буде самець,  $8A + XY$  - самка. Цей феномен може певною мірою пояснити зміну нормальних статевих ознак у людини при нерозходженні статевих хромосом. Дійсно, при синдромах Кляйнфельтера, Шерешевського-Тернера та Дауна співвідношення статевих хромосом та аутосом змінюється відповідно  $44A + XXU$ ,  $44A + X0$  та  $45A + 2XX$ , або  $45A + 2XY$  та порушується нормальний розвиток статі.

**Статевий хроматин.** До стадії гастрული у жіночого організму функціонують обидві X – хромосоми. Пізніше у всіх клітин, крім тих, з яких утворюються яєчники та яйцеклітини, одна X-хромосома інактивується і в конденсованій формі залишається в ядрах у вигляді кульки. Під мікроскопом вона помітна як глибока хроматину, яку називають *тілицем Барра*, або статевим хроматином. На локалізацію, форму та структуру статевого хроматину не впливають статеві гормони, значить він не є вторинною статевою ознакою.

Якщо у жінки у ядрах клітин декілька X-хромосом, то утворюється і декілька тілець Барра. Активною залишається лише одна X-хромосома. При утворенні тілець Барра інактивується не вся хромосома; ділянка короткого плеча залишається активною.

У 1961 році англійська дослідниця М.Лайон висунула гіпотезу про природутільця Барра:

- одна з двох X-хромосом клітин жінки є неактивною;
- неактивна хромосома може бути від батьківського або материнського організму;
- інактивація відбувається у ранньому ембріогенезі та зберігається протягом всього часу подальшого розмноження цієї клітинної лінії (клітини мають інактивовану саме цю хромосому).

Тільце Барра використовують для діагностики деяких спадкових захворювань (синдром Кляйнфельтера, Шерешевського-Тернера і т.д.).

**Гормональна теорія.** Її сутність полягає в тому, що стать регулюється гормональною системою співвідношення чоловічих та жіночих гормонів у організмі. Цей очевидний висновок підтверджується багатьма дослідженнями відомих вчених генетиків – А.І. Завадовського, Ямамото та інших. Вміст статевих гормонів повинен бути збалансованим протягом онтогенезу. В людини під час клімактеричного періоду поряд із згасанням активності гормональної системи може виникнути розлад інших систем організму: серцево-судинної, нервової та ін. В медицині відомі факти народження двояйцевих (дизиготних) близнюків чоловічої й жіночої статі, але в дівчинки існує вірогідність

пригнічення нормального формування статевих функцій. Ймовірно, це пов'язане з тим, що чоловічі ембріони розвиваються дещо раніше жіночих і починають синтезувати андрогени, які, у свою чергу, можуть впливати на нормальний розвиток жіночої особини. Тому лікарі-генетики вважають, що при народженні різностатевих близнюків слід уважно ставитись до гормонального розвитку дівчинки.

Відомі факти неспівпадіння каріотипу людини та її морфофізіологічних статевих ознак, яке є наслідком різноманітних відхилень. Тому у людини як біосоціальної істоти розрізняють чотири рівні визначення статі:

- 1) генотипний (за каріотипом);
- 2) гонадний (статевих залоз);
- 3) фенотипний (за сукупністю зовнішніх статевих ознак);
- 4) психологічний.

Психологічна стать визначається за спеціальними методиками як співвідношення суто чоловічих та жіночих рис характеру та схильностей.

### **Цитоплазматичне успадкування**

У клітинах еукаріотів, крім спадкового матеріалу, розташованого в ядрі, виявлено також цитоплазматичну спадковість, або позаядерну. Вона полягає у здатності певних структур цитоплазми зберігати і передавати нащадкам частину спадкової інформації батьків. Хоча провідна роль в успадкуванні більшості ознак організму належить ядерним генам, роль цитоплазматичної спадковості теж значна. Вона пов'язана з двома видами генетичних явищ:

– успадкуванням ознак, які кодуються позаядерними генами, розташованими в певних органелах (мітохондріях, пластидах);

– проявом у нащадків ознак, зумовлених ядерними генами, але на формування яких впливає цитоплазма яйцеклітини.

Про існування генів в органелах (мітохондріях і пластидах), здатних до самоподвоєння, стало відомо на початку ХХ століття під час вивчення зелених і безбарвних пластид у деяких квіткових рослин із мозаїчним забарвленням листків. Позаядерні гени взаємодіють із ядерними і перебувають під контролем ядерної ДНК. Цитоплазматична спадковість, пов'язана з генами пластид, характерна для різних видів рослин (наприклад, ротиків). Серед таких рослин є форми зі строкатими листками, причому ця ознака передається по материнській лінії. Строкатість листків зумовлена нездатністю частини пластид утворювати пігмент хлорофіл. Після поділу клітин із безбарвними пластидами в листках виникають білі плями, які чергуються із зеленими ділянками. Передача строкатості по материнській лінії пояснюється тим, що під час утворення статевих клітин пластиди потрапляють до яйцеклітин, а не до спермій. Пластиди, які розмножуються поділом, мають генетичну безперервність: зелені пластиди дають початок зеленим, а безбарвні – безбарвним. Під час поділу клітини пластиди розподіляються випадково, внаслідок чого утворюються клітини з безбарвними, зеленими або обома типами пластид одночасно.

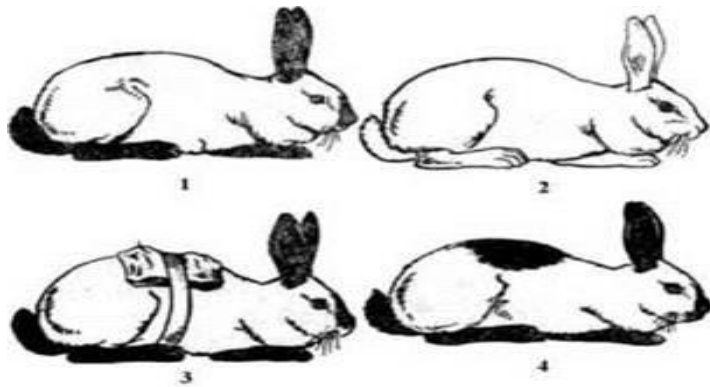
## Генотип і фенотип

Особини будь-якого виду відрізняються між собою за багатьма ознаками. І людина в цьому відношенні не є винятком. Люди різні за кольором шкіри, очей, волосся, масою і лінійними розмірами тіла та органів, кількістю клітин крові, величиною артеріального та венозного тисків, антигенами еритроцитів (групи крові, резус-система), активністю ферментів, комплексом гістосумісності. Ці та інші відмінності визначають індивідуальність людини, що необхідно враховувати в трансплантаційній хірургії, трансфузіології, судово-медичній практиці, медико-генетичному консультуванні.

Відмінності зумовлені генетичними факторами і факторами середовища. Обидва фактори однаково важливі. Але співвідносна роль їх у розвитку ознак неоднакова. Будь-які ознаки генетично детерміновані. Але одні з них мають виключно генетичну природу, тобто за всіх умов середовища, сумісних з життям, даний генотип дає однаковий фенотип (групи крові). Інші відмінності теж генетично детерміновані, але на ступінь їх фенотипового прояву впливає середовище. Так, кількість еритроцитів у периферичній крові часто пов'язана з висотою місцевості над рівнем моря, хоч сама здатність організму змінювати у певних межах цю кількість залежно від парціального тиску кисню в атмосфері визначається генотипом. Є багато відмінностей, які зумовлені і спадковістю, і середовищем. Ріст людини контролюється кількома домінантними неалельними генами (полігенами), а також залежить від характеру харчування. Виникнення спадкових хвороб зумовлено мутаціями, які виникають спонтанно або під дією мутагенних факторів на клітинному та молекулярному рівнях. Знання про такі мутації, їх механізми, частоти виникнення в популяціях допомагають прогнозувати прояв патологічних ознак у нащадків, визначити ступінь генетичного ризику та необхідність пренатальної діагностики.

Отже, одна і та ж спадкова інформація у змінених умовах може проявлятися по-різному. Так у кролів гімалайської породи і сіамських котів характер пігментації волосяного покриву на різних частинах тіла визначається зовнішньою температурою (на охолоджених ділянках шерсть темна, бо у цих організмів є мутантний фермент - тирозиназа) (рис.). Отже, успадковується не готова ознака, а певний тип реакції на дію зовнішнього середовища.

Діапазон мінливості, у межах якої залежно від умов середовища один і той же генотип здатний давати різні фенотипи, називають *нормою реакції*. У ряді випадків у одного і того ж гена залежно від всього генотипу і зовнішніх умов можлива різна форма вияву фенотипу: від майже повної відсутності контрольованої геном ознаки у фенотипі до її повного прояву. У примули генотип такий, що червоний колір квіток з'являється при температурі 15-20 °С, білий - при більш високій температурі, але не при якій температурі не спостерігаються голубі, сині, фіолетові або жовті квітки. Така норма реакції цієї рослини за ознакою пігментації квітки.



**Рис. 19. Зміна забарвлення шерсті гімалайського кролика під впливом температури:**

1 – кролик, який виріс при звичайній температурі середовища (близько 20 °С); 2 – кролик, який виріс при високій температурі середовища (близько 32 °С); 3 – кролик, у якого на спині виголена частина шерсті і шкіра охолоджувалася під стерильною пов'язкою; 4 – кролик з пігментованою шерстю на ділянці тіла, яка охолоджувалася.

Ступінь прояву ознаки при реалізації генотипу у різних умовах середовища називають **експресивністю**. Під експресивністю розуміють ступінь фенотипового прояву гена. Вона пов'язана з мінливістю ознаки у межах норми реакції. Експресивність може проявлятися у зміні морфологічних ознак, біохімічних, імунологічних, патологічних та інших показників. Так, вміст хлору у поті людини звичайно не перевищує 40 ммоль/л, а при спадковій хворобі – муковісцидозі (при одному і тому ж генотипі) коливається від 40 до 150 ммоль/л. Спадкова хвороба – фенілкетонурія (порушення амінокислотного обміну) може мати різний ступінь прояву (тобто різну варіабельну експресивність), первинно – це визначається різною кількістю феніланіну у крові, вторинно – від легкої розумової відсталості, до глибокої імбецильності (тобто здатності тільки до елементарних навичок самообслуговування). Експресивність може бути постійною (наявність еритроцитарних антигенів) та варіабельною (вміст хлору, цукру в крові, зміни кількості продуктів порушеного обміну при фенілкетонурії, галактоземії та інших спадкових хворобах).

Одна і та ж ознака може проявлятися у деяких організмів і не проявлятися у інших, які мають той же ген. Кількісний показник фенотипового прояву гена називають пенетрантністю. **Пенетрантність** – частота фенотипового прояву гену серед особин, які мають цей ген в генотипі. Це кількісна ознака, характеризується співвідношенням особин, у яких даний ген проявляється фенотипово, до загальної кількості особин, у яких ген міг би проявитися (якщо враховується рецесивний ген, то у гомозигот, якщо домінуючий – то у домінуючих гомозигот і гетерозигот). Якщо, наприклад, мутантний ген проявляється у всіх особин, кажуть про 100 %-ну пенетрантність, у решти випадків – про неповну і вказують процент особин, у яких проявляється ген. Так, визначення груп крові у людини за системою АВО, MN, резус має стопроцентну пенетрантність, спадкові хвороби: епілепсія – 67 %, цукровий діабет – 65%, природжений вивих стегна – 20%, подагра – 20 % у чоловіків та 0% у жінок пенетрантності тощо.

Терміни «експресивність» і «пенетрантність» введені у 1927 р. М.В. Тимофєєвим-Ресовським.

Експресивність і пенетрантність ознак визначаються:

а) наявністю конкретних генів та їх алелів в генотипі організму;

б) системою взаємодіючих генів в генотипі, в особливості наявністю полігенних систем:

в) впливом факторів середовища, які надають модифікуючу дію на прояв ознак.

Той факт, що один і той же генотип може стати джерелом розвитку різних фенотипів, має суттєве значення для медицини. Це означає, що обтяжена спадковість не обов'язково має проявитися, все залежить від тих умов, у яких знаходиться людина. В багатьох випадках хворобу, як фенотиповий прояв спадкової інформації, можна попередити, або полегшити профілактичними заходами: використанням дієти, лікувальної фізкультури або використанням лікарських препаратів. Реалізація спадкової інформації безпосередньо залежить від середовища, їхню взаємозалежність можна сформулювати певними положеннями:

1) Оскільки організми є відкритими системами, які існують як єдине ціле в середовищі, то і реалізація спадкової інформації відбувається під впливом середовища.

2) Один і той же генотип здатний дати різні фенотипи, що визначається умовами, в яких реалізується генотип особини у процесі онтогенезу.

3) У організмів можуть розвиватися тільки ті ознаки, які зумовлені генотипом.

4) Фенотипова мінливість у межах норми реакції відбувається за кожною конкретною ознакою.

5) Фактори середовища можуть впливати на ступінь вираженості спадкової ознаки у організмів, (експресивність), або на кількісний прояв ознак (пенетрантність).

**Мінливість** – властивість організмів у межах виду існувати у різних варіантах ознак, набувати в процесі розвитку нових властивостей і ознак. Розрізняють дві форми мінливості – спадкову і неспадкову. Перша з них пов'язана зі зміною генотипу, друга – фенотипу. Неспадкову мінливість Дарвін називав визначеною, а спадкову мінливість – невизначеною. До неспадкової мінливості належить фенотипова (модифікаційна), до спадкової – *генотипова* мінливість.

### Форми мінливості

<b>Неспадкова, або фенотипова (виникає без змін генотипу і не зберігається при статевому розмноженні)</b>	<b>Спадкова, або генотипова (пов'язана зі зміною генотипу і тому зберігається в поколіннях)</b>
---	---

Модифікаційна (фенотип змінюється під впливом певних умов існування організмів)	Онтогенетична (фенотип змінюється внаслідок функціонування різних генів на різних стадіях онтогенезу)	Мутаційна (генотип змінюється внаслідок мутацій)	Комбінативна (генотип змінюється внаслідок утворення нових комбінацій генів)
--	--	---	---

Генотипову мінливість поділяють на *мутаційну* і *комбінативну*. При всіх формах мінливості змінюється фенотип, але при генотиповій мінливості зміни фенотипу зумовлені змінами генотипу, при фенотиповій мінливості - факторами середовища.

**Фенотипова мінливість (модифікаційна).** Модифікаціями називають фенотипові зміни, які виникають під впливом умов середовища. Розмір модифікаційної мінливості обмежений нормою реакції. Модифікаційні зміни ознаки не успадковуються, але її діапазон, норма реакції генетично зумовлена і успадковується. Модифікаційні зміни не пов'язані із змінами генотипу. Модифікаційна мінливість, як правило, носить доцільний характер. Вона відповідає умовам існування, є пристосувальною.

Під впливом зовнішніх умов фенотипово змінюються ріст тварин і рослин, їхня маса, колір тощо. Виникнення модифікацій пов'язане з тим, що умови середовища впливають на ферментативні реакції, які відбуваються у організмі, і певним чином змінюють їх хід. Цим, зокрема, пояснюється поява різного кольору квіток примули і відкладання пігменту у волоссі гімалайських кролів. Прикладами модифікаційної мінливості у людини можуть бути підсилення пігментації під впливом ультрафіолетового опромінення, розвиток м'язової і кісткової систем в результаті фізичних навантажень тощо.

До модифікаційної мінливості необхідно віднести також *фенокопії*. (Р. Гольдшмід, 1935) – неспадкові зміни фенотипу, які зумовлені впливом середовища, але схожі зі змінами фенотипу генетичної природи (мутаціями). Тобто, у процесі розвитку під впливом зовнішніх факторів ознака, яка залежить від певного генотипу, може так змінитися, що при цьому копіюються ознаки, що характерні для інших змін - мутацій. На розвиток фенокопій можуть впливати різноманітні фактори середовища – кліматичні, фізичні, хімічні, біологічні. Деякі інфекційні хвороби (краснуха, токсоплазмоз), які перенесла мати під час вагітності, також можуть стати причиною фенокопій ряду спадкових хвороб і вад розвитку у новонароджених. Фенокопії виникають з високою частотою на певних (фенокритичних) стадіях онтогенезу, при чому різні фактори на одній стадії онтогенезу викликають однакові фенокопії, а на різних стадіях той самий агент – різні фенокопії.

**Фенокопії** – це порушення нормальної течії процесів онтогенезу під впливом різних чинників без специфічної зміни генотипу. Наявність фенокопій

часто ускладнює постановку діагнозу, тому про їх існування лікар повинен знати, що фенкопії не успадковуються і потребують іншого лікування ніж спадкові хвороби.

Окрім фенкопій існує поняття «генокопії».

**Генокопії** – це однакові за фенотипом ознаки, поява яких пов'язана з дією різних генів. Наприклад, це різні види гемофілії, спричинені мутаціями різних генів.

Особливу групу модифікаційної мінливості складають тривалі модифікації. Так, при дії високої або зниженої температури на лялечок колорадського картопляного жука колір дорослих тварин змінюється. Ця ознака спостерігається у кількох поколінь, а потім повертається попередній колір. Вказана ознака передається нащадкам тільки під впливом температури на жіночі особини і не передається, якщо фактор діяв тільки на самців. Отже, тривалі модифікації нагадують цитоплазматичну спадковість.

**Онтогенетична мінливість** спостерігається під час індивідуального розвитку особини, у період від запліднення до смерті.

Онтогенез – це повний цикл індивідуального розвитку кожної особини, в основі якого лежить реалізація спадкової інформації на всіх стадіях існування у певних умовах навколишнього середовища; він починається утворенням зиготи (при статевому розмноженні) і закінчується смертю.

Генотипову, або спадкову, мінливість прийнято ділити на комбінативну і мутаційну.

**Комбінативна мінливість** пов'язана з отриманням нових поєднань генів у генотипі. Закономірно виникає при статевому розмноженні. Досягається це в основному внаслідок таких механізмів:

- а) незалежного розходження хромосом при мейозі;
- б) випадкового їх поєднання при заплідненні;
- в) рекомбінації генів завдяки кросинговеру; самі гени при цьому не змінюються, але випадкового нові їх поєднання, що призводить до появи організмів з іншим генотипом і фенотипом.

Комбінативна мінливість широко розповсюджена у природі. У мікроорганізмів, які розмножуються безстатевим шляхом, виникли своєрідні механізми (трансформація і трансдукція), які приводять до комбінативної мінливості. Все це говорить про велике значення комбінативної мінливості для еволюції, процесу видоутворення. В популяціях людини в наслідок комбінованої мінливості досягається фенотиповий поліморфізм.

До комбінативної мінливості належить явище гетерозису. *Гетерозис* (видозміни, перетворення), або «гібридна сила», може спостерігатися у першому поколінні при гібридизації між представниками різних популяцій, порід або сортів. Проявляється він у формі підвищеної життєздатності, збільшенні росту та інших проявів.

**Мутаційна мінливість**

*Мутація* — раптова стрибкоподібна зміна спадкової ознаки, зумовлена зміною генетичного матеріалу. *Мутагенез* - процес виникнення мутацій.

*Мутант* – організм, що змінив свій фенотип внаслідок мутації. Мутації вперше описав у рослини енотери (*Oenothera lamarckiana*) і ввів цей термін у науку голландський ботанік Г. де Фріз (1901) – один з трьох учених, які пере відкрили закономірності успадкування ознак, встановлені Г. Менделем. З мутаційною мінливістю пов'язана еволюція - процес утворення нових видів, сортів, порід. Мутації відомі в усіх класів тварин, рослин, вірусів. Саме мутаціями зумовлений поліморфізм людських популяцій: різна пігментація шкіри, волосся, колір очей, форма носа, губ і т.д. Клінічно мутації проявляються як спадкові хвороби.

### ***Закон гомологічних рядів спадкових форм мінливості (М.І. Вавілов, 1920)***

Закон гомологічних рядів спадкових форм мінливості відображає загальну направленість мутаційного процесу у всіх живих організмів, яка визначається:

- а) універсальністю генетичного коду, загальною схемою організації генів, процесами реалізації генетичної інформації;
- б) хромосомною організацією спадкового матеріалу;
- в) однаковими для еукаріот процесами ділення клітин;
- г) гомологічними механізмами рекомбінування, мутування;
- д) гомологічними процесами утворення статевих клітин та запліднення...

Порівнюючи ознаки різних сортів культурних рослин і близьких до них дикорослих видів, М.І. Вавілов помітив, що порівнювані рослини мали багато загальних спадкових змін, що і дало йому можливість сформулювати *закон гомологічних рядів у спадковій мінливості*:

1. Генетично близькі види і роди характеризуються подібними рядами спадкової мінливості з такою правильністю, що знаючи ряд форм у межах одного виду, можливо передбачити існування паралельних форм у інших видів та родів. Чим генетично ближчі організми в загальній системі родів та видів, тим повніша схожість в рядах їх мінливості.

Свій закон М.І. Вавілов виразив формулою:

$$\begin{aligned} G_1 (a + b + c \dots\dots\dots), \\ G_2 (a + b + c \dots\dots\dots), \\ G_3 (a + b + c \dots\dots\dots), \end{aligned}$$

де G – різні види (роди) організмів, a, b, c – різні варіабельні ознаки.

2. Цілі родини організмів взагалі характеризуються певним циклом гомологічних форм мінливості, які спостерігаються у всіх родів та видів, які відносяться до даної систематичної групи.

Закон гомологічних рядів у спадковій мінливості має пряме відношення до вивчення спадкових хвороб людини. Питання лікування і профілактики спадкових хвороб не можна розв'язати без дослідження на тваринах із спадковими аномаліями, які подібні до тих, що спостерігаються у людини.

Згідно з законом М.І. Вавілова, аналогічні спадковим хворобам людини фенотипи мають зустрічатися і у тварин. Дійсно, багато патологічних станів, які виявлені у тварин, можуть бути моделями спадкових хвороб людини. Так, у собак спостерігається гемофілія, яка зчеплена із статтю. Альбінізм зареєстрований у багатьох видів гризунів, кішок, собак, у ряду птахів. Для

вивчення м'язової дистрофії використовуються миші, велика рогата худоба, коні; епілепсії – кролі, пацюки, миші; аномалій у будові ока – багато видів гризунів, собаки, свині та інші тварини. Спадкова глухота існує у гвінейських свинок, мишей і собак. Вади будови обличчя людини, що гомологічні заячій губі (розщілині верхньої губи) та вовчій пащі (розщілині верхньої щелепи і твердого піднебіння), спостерігаються у лицьовому відділі черепа мишей, собак, свиней. Спадковими хворобами обміну, такими як ожиріння і цукровий діабет, хворіють миші. Крім вже відомих мутацій шляхом впливу мутагенних факторів можна одержати у лабораторних тварин багато нових аномалій, подібних до тих, які зустрічаються у людини та вивчити їх в експерименті.

### **Мутації.**

**Мутацією** називають зміну кількості чи структури ДНК даного організму. Мутація призводить до зміни генотипу, що може бути успадкований клітинами, які утворюються від мутантної клітини в результаті мітозу чи мейозу. Представлення про мутацію як про причину раптової появи нової ознаки було вперше висунуте в 1901 р. голандським ботаніком Гуго де Фризом.

Існує кілька принципів класифікації мутацій:

а) *за характером змін генома* мутації поділяються на: *геномні* мутації (зміна кількості хромосом), *хромосомні* мутації, чи хромосомні перебудови (зміна структури хромосом) і *генні* мутації (зміни генів);

б) *за проявом в гетерозиготі* мутації бувають *домінантні* і *рецесивні*;

в) *за відхиленням від норми* мутації поділяють на *прямі мутації* і *реверсії*;

г) *залежно від причин, що викликають мутації*, їх поділяють на *спонтанні*, що виникають без причини, тобто без будь-яких індукуючих впливів з боку експериментатора, і *індуковані* мутації.

Зазначені класифікації змін генетичного матеріалу мають універсальне значення. Кожний з підходів у цих класифікаціях відображає деяку сторону виникнення або прояву мутацій у будь-яких організмів: еукаріот, прокаріот та неклітинних форм.

Існують і більш ретельні підходи до класифікації мутацій:

а) *за локалізацією* в клітині мутації поділяють на *ядерні* і *цитоплазматичні*

б) *стосовно можливості успадкування* мутації бувають *генеративні*, що відбуваються в статевих клітинах, і *соматичні*, що спостерігаються в соматичних клітинах.

Ймовірно, дві останні класифікації мутацій характерні тільки для еукаріотів.

Дуже часто мутації класифікують *за їх фенотипним проявом*, тобто в залежності від ознаки, що змінюється. Тоді розглядають мутації летальні, морфологічні, біохімічні, поведінкові і т.д.

Мутації виникають спонтанно, тобто будь-який ген може мутувати у будь-який момент. Частота виникнення мутацій у різних організмів різна, але, очевидно, пов'язана з тривалістю життєвого циклу: в організмів з коротким життєвим циклом вона вище.

**Геномні мутації** включають зміни числа хромосом. Деякі типи геномних

мутацій змінюють дію деяких генів і впливають на фенотип набагато більше, ніж генні мутації. Зміни числа хромосом звичайно відбуваються внаслідок помилок при мейозі, але вони можливі і за умов порушення мітозу. Ці зміни виражаються або в анеуплоїдії – втраті чи додаванні окремих хромосом, або в поліплоїдії – додаванні цілих гаплоїдних наборів хромосом.

*Анеуплоїдія* може виникнути, якщо в анафазі I мейозу гомологічні хромосоми однієї чи декількох пар не розійдуться. У цьому випадку обидва члени пари направляються до одного і того ж полюса клітини, і тоді мейоз призводить до утворення гамет, які містять на одну чи кілька хромосом більше або менше, ніж у нормі. Це явище відоме під назвою *нерозходження*. Коли гамета з відсутньою чи зайвою хромосоною зливається з нормальною гаплоїдною гаметою, утворюється зигота з непарним числом хромосом: замість яких-небудь двох гомологів у такій зиготі їх може бути три чи тільки один. Зигота, у якій число хромосом менше диплоїдного, звичайно не розвивається, але зиготи з зайвими хромосомами іноді здатні до розвитку. Однак з таких зиготу більшості випадків розвиваються особи з різко вираженими аномаліями.

Гамети і соматичні клітини зі збільшеним числом хромосом, кратним гаплоїдному числу, називають *поліплоїдними*; префікси три-, тетра- та ін. вказують, у скільки разів збільшена кількість хромосом, тобто ступінь плоїдності. Відносна рідкість поліплоїдії у тварин пояснюється тим, що збільшене число хромосом значно підвищує ймовірність помилок при мейозі під час гаметогенезу.

**Хромосомні мутації.** При кросинговері під час профазі I мейозу відбувається обмін генетичним матеріалом між гомологічними хромосомами. Це спричинює зміни послідовності алелей у батьківських групах зчеплення, внаслідок чого виходять *рекомбінанти*, але без втрати будь-яких генних локусів. Схожі ефекти виникають при таких хромосомних перебудовах, як *інверсії* і *транслокації*. При перебудовах інших типів – *делеціях* і *дуплікаціях* – кількість генних локусів у хромосомах змінюється, і це може вплинути на фенотипи. Структурні зміни в хромосомах, що пов'язані з інверсіями, делеціями, дуплікаціями, а в деяких випадках і транслокаціями, можна спостерігати під мікроскопом, коли в профазі I мейозу гомологічні хромосоми приступають до кон'югації. Гомологічні хромосоми кон'югують, а в тих ділянках, яких торкнулася перебудова, одна з гомологічних хромосом утворює петлю чи перекручується. Яка з хромосом утворить петлю і як розташуються її гени, залежить від типу перебудови.

*Інверсія* виникає внаслідок вирізання ділянки хромосоми, що повертається на  $180^\circ$ , а потім знову вбудовується на колишньому місці. При цьому ніяких змін генотипу не відбувається, але можливі фенотипні зміни. Це вказує, що послідовність генів у даній хромосомі може бути небайдужа для їхньої дії (*ефект положення*).

При *транслокації* від однієї з хромосом відривається ділянка і приєднується або до іншого кінця тієї ж хромосоми, або до іншої, негомологічної хромосоми.

Найпростіша форма хромосомної мутації – це *делеція* чи нестача, тобто втрата хромосоною якої-небудь ділянки, проміжної чи кінцевої. При цьому в хромосомі вже бракує деяких генів. Делеція може відбутися в одній з двох

гомологічних хромосом; у такому випадку алелі, що знаходяться в іншій нормальній хромосомі, будуть експресуватися, навіть якщо вони рецесивні. Якщо ж делеція торкнулася однакових генних локусів в обох гомологічних хромосомах, це звичайно веде до летального наслідку.

Іноді яка-небудь ділянка хромосоми подвоюється, так що виникає *дуплікація* – повторення набору генів, які локалізовані у цій ділянці. Цей додатковий набір може виявитися усередині тієї ж хромосоми або на одному з її кінців, а іноді приєднується до будь-якої іншої хромосоми.

**Генні мутації.** *Генна*, чи *точкова* (оскільки вона належить до визначеного генного локусу) *мутація* – результат зміни нуклеотидної послідовності молекули ДНК у визначеній ділянці хромосоми. Така зміна послідовності основ у даному гені відтворюється при транскрипції в структурі мРНК і призводить до зміни послідовності амінокислот у поліпептидному ланцюзі, що утворюється в результаті трансляції на рибосомах.

Існують різні типи генних мутацій, що пов'язані з додаванням, випаданням чи перестановкою азотних основ у гені. Це дуплікації, вставки, делеції, інверсії чи заміни основ. В усіх випадках вони спричинюють зміни нуклеотидної послідовності, а іноді – й утворення зміненого поліпептиду.

Генні мутації, що виникають у гаметах, передаються всім клітинам нащадків і можуть впливати на подальшу долю популяції. Соматичні генні мутації, що відбуваються в організмі, успадковуються тільки тими клітинами, які утворюються з мутантної клітини шляхом мітозу. Вони можуть вплинути на той організм, у якому вони виникли, але внаслідок смерті особи зникають з генофонду популяції. Соматичні мутації, ймовірно, виникають дуже часто і залишаються непоміченими, але в деяких випадках при цьому утворюються клітини з підвищеною швидкістю росту і розподілу. Ці клітини можуть дати початок пухлинам – або доброякісним, які не проявляють особливого впливу на весь організм, або злоякісним, які спричинюють ракові захворювання.

Ефекти генних мутацій надзвичайно різноманітні. Велика частина дрібних генних мутацій фенотипно не виявляється, оскільки вони рецесивні, однак відомий ряд випадків, коли зміна усього лише однієї основи у визначеному гені впливає на фенотип.

#### *Мутагени*

Мутагени (мутагенні фактори) - це чинники, які викликають мутації. Багато з них є канцерогенами, тобто здатні викликати злоякісні пухлини. Розрізняють наступні види мутагенів - фізичні, хімічні, біологічні.

До *фізичних мутагенів* відносять всі види іонізуючого випромінювання (гамма- і рентгенівські промені, електрони, позитрони, протони, нейтрони), ультрафіолетове випромінювання, високу і низьку температуру. Найбільш небезпечним є іонізуюче випромінювання (іонізуюча радіація). Усі види іонізуючого випромінювання мають високу проникність і характеризуються біологічною дією. Проникаючи через тканини людського організму, вони передають свою енергію атомам цих тканин, викликаючи їх збудження та іонізацію. Особливо чутливими є проліферуючі тканини - лімфоїдні і кровотворні. Іонізуюче

випромінювання діє на всі компоненти клітини, але особливо вразливими є хромосоми ядра. У молекулах ДНК виникають розриви, з'являються хромосомні аберації, точкові мутації. Індукція мутацій відбувається при дії будь-яких доз, а зі збільшенням дози пропорційно зростає число мутацій. Генетичний ефект малих доз сумується. Будь-яке застосування іонізуючого випромінювання потребує дотримання правил радіаційної безпеки і протипроменевого захисту пацієнтів і медперсоналу.

Ультрафіолетові промені не викликають іонізації, а лише збуджують електронні оболонки атомів, що збільшує їхню реакційну здатність і може призвести до мутацій. Найбільшу мутагенну активність мають УФ-промені з довжиною хвилі близько 260 нм, оскільки ДНК поглинає якраз цю частину спектра.

*Хімічні мутагени* - різноманітні хімічні речовини, які використовуються в сільському господарстві як гербіциди (гідрозид малеїнової кислоти), пестициди (ДДТ), медицині як лікарські препарати (цитостатичні і антимітотичні засоби), промисловості (бензол, важкі метали: кадмій, ртуть, свинець, нікель) у тому числі харчовій (харчові добавки), у побуті (лаки, фарби). З метою профілактики мутагенезу кожна хімічна сполука, яку передбачають застосовувати, випробовується на мутагенність.

Найбільш сильні мутагени (супермутагени) - етиленамін, діетилсульфат, нітрозоетилсечовина, нітрозометилсечовина, перекис водню, іприт. Другу групу складають речовини, які близькі за будовою до азотистих основ нуклеїнових кислот і діють на них: 5-бромурацил, 5-фтордезоксипуридин, 5-бромдезоксипуридин. До третьої групи відносять акридини та їхні похідні: акридиновий жовтий, етидій броміду. У четверту групу входять азотиста кислота, формальдегід, гідроксиламін.

*Біологічні мутагени* - віруси, живі вакцини, токсини ряду організмів, особливо плісневих грибів, бактерії, найпростіші, гільмінти. Живі вакцини - це біологічні препарати, виготовлені з бактерій або вірусів зі зниженою вірулентністю.

#### *Генетичний моніторинг*

Стан атмосферного повітря, води і ґрунту в багатьох регіонах України незадовільний. Встановлено, що багато забруднюючих речовин здатні індукувати генні мутації в дослідках на тест-штамах сальмонел. У ряді випадків генотоксичною виявилася вода, призначена для питних цілей. Незадовільна екологічна ситуація, яка склалася в Україні, особливо посилилася в зв'язку з катастрофою на Чорнобильській АЕС (1986). Демографічна ситуація в Україні набула форми гострої кризи. З 1991 р. смертність стала переважати над народжуваністю. Зросла кількість осіб з генетичними порушеннями в результаті сумісної дії хімічних і фізичних мутагенів. Збільшився генетичний вантаж у популяціях. Обтяжена спадковість стала суттєвим чинником, що негативно впливає на здоров'я населення. Пошкодження спадкового матеріалу соматичних клітин може призвести до різкого збільшення злоякісних захворювань, передчасному старінню, ослабленню захисних сил організму. Усе це зменшує народжуваність населення і веде до біологічного регресу. Пошкодження спадкового матеріалу статевих клітин може спричинити поступове виродження і навіть загибель окремих популяцій.

Демографічна ситуація і стан здоров'я населення в Україні вимагають прийняття негайних заходів на рівні держави щодо захисту генофонду населення. Президент своїм Указом схвалив Цільову комплексну програму *генетичного моніторингу* (генетичного стеження, генетичного контролю) в Україні. Один з найважливіших підрозділів цієї програми

- створення державної служби генетичного моніторингу. Мета генетичного моніторингу – аналіз мутагенного стану довкілля, спостереження за мутагенними змінами в популяціях людей.

З метою зниження ризику мутацій: 1) проводять перевірку всіх нових хімічних речовин, лікарських засобів на мутагенність; 2) застосовують антимуtagenи. *Антимуtagenи* - фактори, які знижують частоту мутацій. Вони нейтралізують мутаген до його реакції з молекулою ДНК, або знімають пошкодження ДНК, які зумовлені мутагеном. Антимуtagenну дію мають вітаміни, глутамін, серотонін, резерпін, а також деякі фізичні фактори (денне світло). *Комутагени* - це речовини, які підвищують ефекти середовищних мутагенів, хоча самі по собі не здатні до мутагенної дії, не мають власної мутагенної активності. Такий ефект мають сполуки природного і штучного походження, неорганічної і органічної природи. Комутагенез – зростання пошкоджу вального ефекту мутагенів під дією немутагенних сполук. Так, аскорбінова кислота (вітамін С) підсилює цитогенетичні ефекти мутагенів (циклофосаміду) в культурі лімфоцитів людини; кофеїн збільшує індукцію метотрексатом сестринських хроматичних обмінів, утворення мікроядер тощо. Присутність у середовищі комутагенів може підвищувати негативні ефекти хімічних, фізичних, біологічних та інших мутагенів, з якими контактує людина.

## **Тема 9. Характеристика спадкових хвороб людини. Генні хвороби**

У вирішенні генетичних завдань використовують такі **методи**: генеалогічний, близнюковий, цитогенетичний, гібридизації соматичних клітин, молекулярно-генетичний, біохімічний, метод дерматогліфіки, моделювання, секвенування геному, популяційно-статистичний та ін.

### **Генеалогічний метод**

Основний метод генетичного аналізу в людини полягає в складанні та вивченні родоводів. **Генеалогія** – історія родини, сукупність відомостей про походження особини; встановлення близькосторіднених зв'язків між індивідуумами й складання схем-родоводів. Цей метод був введений в науку в кінці XIX століття Ф. Гальтоном.

Це найбільш універсальний метод вивчення спадковості людини. Він використовується завжди при підозрі на спадкову патологію, дозволяє встановити у більшості пацієнтів:

- спадковий характер ознаки;
- тип успадкування і пенетрантність алеля;
- характер зчеплення генів і здійснювати картування хромосом;

- інтенсивність мутаційного процесу;
- розшифрування механізмів взаємодії генів.

Цей метод застосовують при медико-генетичному консультуванні.

Суть його полягає в тому, щоб з'ясувати родинні зв'язки і прослідкувати наявність нормальної і патологічної ознаки серед близьких і далеких родичів у даній сім'ї. Він складається з двох етапів: **складання родоводу і генеалогічний аналіз**.

Збирання даних починається з *пробанда* – особи, родовід якої необхідно скласти. Ним може бути хвора або здорова особа – носій якої-небудь ознаки, або людина, яка звернулася за порадою до лікаря-генетика. Брати і сестри пробанда називаються *сібсами*.

При складанні родовідних таблиць користуються умовними позначеннями, запропонованими Г. Юстом у 1931 році.

Після складання **родоводу** до нього додається письмове пояснення – *легенда* родоводу. У легенді мають знайти віддзеркалення такі відомості:

- результати клінічного і позаклінічного обстеження пробанда;
- відомості про особистий огляд родичів пробанда;
- зіставлення результатів особистого огляду пробанда з відомостями опитування його родичів;
- письмові відомості про родичів, які проживають в іншій місцевості;
- висновок щодо типу успадкування хвороби або ознаки.

Після складання родоводу починається другий етап – *генеалогічний аналіз*, метою якого є встановлення генетичних закономірностей.

Аналіз родоводу дає можливість дійти висновку щодо характеру ознаки (спадкова чи ні), типу успадкування (аутосомно-домінантний, аутосомно-рецесивний або зчеплений зі статтю), зиготності пробанда (гомо- або гетерозиготний), ступеня пенетрантності й експресивності досліджуваного гена.

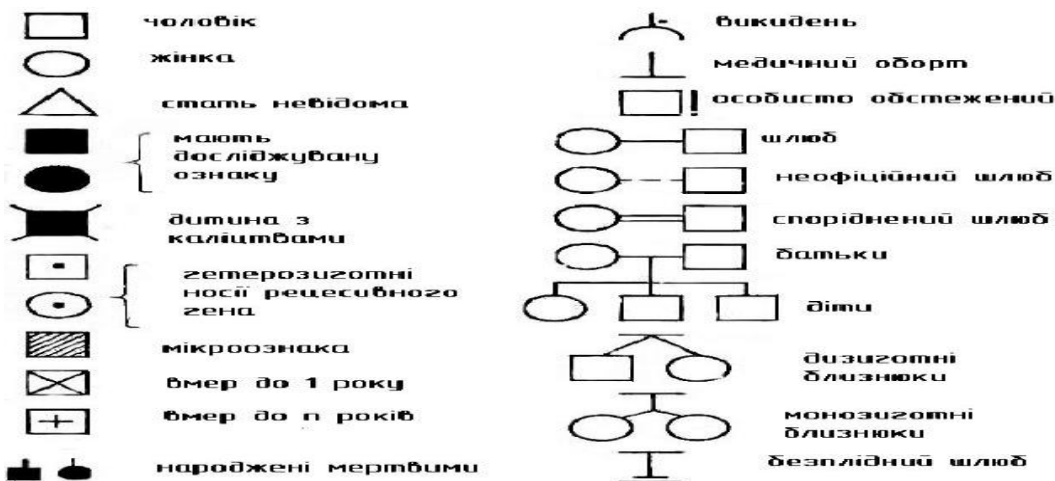


Рис. 20. Генетична символіка для складання родоводу

Аналіз родоводів при різних типах успадкування показує, що всі хвороби, детерміновані мутантним геном, підпорядковуються класичним законам Менделя.

### Близнюковий метод

Цей метод полягає у вивченні закономірностей успадкування ознак моно- і дизиготних близнюків. На даний час його широко застосовують у вивченні спадковості і мінливості людини для визначення співвідносної ролі спадковості і середовища у формуванні нормальних і патологічних ознак. Він дозволяє виявити спадковий характер ознаки, визначити пенетрантність алеля, оцінити ефективність дії на організм деяких зовнішніх чинників (лікарські препарати, навчання, виховання).

Суть методу полягає у порівнянні прояву ознаки в різних групах близнюків із зважанням на подібність або різницю їхніх генотипів. Монозиготні близнюки, що розвиваються з однієї заплідненої яйцеклітини, генетично ідентичні, оскільки мають 100% загальних генів. Тому серед монозиготних близнюків спостерігається дуже високий відсоток конкордатних пар, у яких розвивається ознака в обох близнюків. **Конкордантність** – це відсоток подібності за досліджуваною ознакою. Порівняння монозиготних близнюків, що виховуються за різних умов постембріонального періоду, дозволяє виявити ознаки, у формуванні яких істотна роль належить чинникам середовища. За цими ознаками між близнюками спостерігається **дискордантність**, тобто розходження.

Для оцінки ролі спадковості у розвитку тієї чи іншої ознаки роблять розрахунки за формулою

$$H = \frac{\% \text{подібності і ОБ} - \% \text{подібності і ДБ}}{\% \text{подібності і ДБ}},$$

де  $H$  – коефіцієнт спадковості,  $ОБ$  – одно- і  $ДБ$  – двояйцеві близнюки.

При  $H$ , що дорівнює одиниці, ознака цілком визначається спадковим компонентом; при  $H$ , що дорівнює нулю, визначну роль відіграє вплив середовища. Коефіцієнт, який близький до 0,5 свідчить про приблизно однаковий вплив спадковості і середовища на формування ознаки.

Наприклад, конкордантність монозиготних близнюків за шизофренію дорівнює 70%, дизиготних – 13%. Тоді

$$H = \frac{70 - 13}{100 - 13} = 0,65,$$

**Вплив середовища визначається формулою  $C=100\%-H$ . Тоді  $C=100\% - 65\% = 35\%$ . Отже, у випадку шизофренії переважає вплив спадковості, але суттєву роль відіграють і умови середовища.**

**Конкордантність деяких ознак людини у однойцевих (ОБ) і двояйцевих (ДБ) близнят, %**

Ознаки	Конкордантність (%)	
	ОБ	ДБ
<i>Нормальні:</i>		
Групи крові (AB0)	100	46
Колір очей	99,5	28
Колір волосся	97	23
<i>Патологічні:</i>		
Клишоногість	32	3
Щілина губи	33	5
Шизофренія	70	13
Гіпертонія	26,2	10

На даних видно,

підставі таблиці що для

багатьох захворювань поряд із спадковим компонентом значну роль відіграють умови середовища, при яких відбувається реалізація генотипу у фенотипі.

Труднощі близнюкового методу пов'язані, по-перше, з відносно низькою частотою народження близнюків у популяції (1:86 – 1:88), що ускладнює добір достатньої кількості пар з даною ознакою; по-друге, з ідентифікацією монозиготності близнюків, що має велике значення для достовірних результатів.

### Метод дерматогліфіки

**Дерматогліфіка** (від грец. *derma* – шкіра, *gliphe* – малювати) – це визначення рельєфу шкіри на долонях (пальмоскопія), пальцях (дактилоскопія), підшвах (плантоскопія). На відміну від інших частин тіла тут є епідермальні виступи – гребені, які утворюють складні візерунки. Встановлено, що візерунки є індивідуальною характеристикою людини і не змінюються впродовж життя. Дерматогліфічні дослідження мають важливе значення у визначенні зиготності близнюків, у діагностиці багатьох спадкових захворювань, а також в окремих випадках спірного батьківства, у судовій медицині, у криміналістиці для ідентифікації особи.

#### *Дактилоскопія.*

Папілярні лінії на подушечках пальців вивчають на відбитках, які наносять на папір після змащування пальців друкарською фарбою. Детальне дослідження візерунків проводять за допомогою лупи. Папілярні лінії різних напрямків ніколи не перетинаються, але можуть у певних пунктах зближуватися, утворюючи трирадіуси, або дельти.

Не дивлячись на індивідуальну неповторність візерунків, виділяють три їх **основні типи**: дуги *A* (англ. *arch* – дуга); петлі *L* (англ. *loop* – петля) і завиткові візерунки *W* (англ. *whorl* – завиток). Дугові візерунки зустрічаються дуже рідко (6%), у цьому візерунку є лише один напрям папілярних ліній. Петлеві візерунки

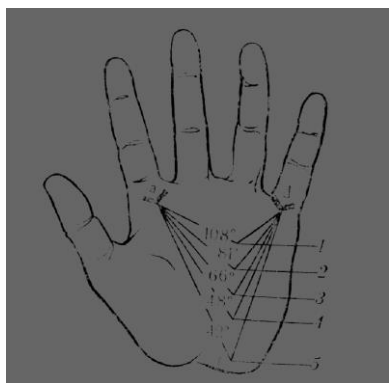
найбільш поширені (близько 60%). Це замкнений з одного боку візерунок, у якому лінії, не доходяць до протилежного краю. Завиткові візерунки займають середнє місце за поширеністю (34%). Вони мають вигляд концентричних кіл, овалів, спіралей. Завитки мають дві дельти. На пальцях ніг є також три типи візерунків, але у іншому співвідношенні (більший процент дуг).



**Рис. 21. Пальцеві візерунки:** 1)завиток, 2)петля, 3)дуга.

### **Пальмоскопія.**

Рельєф долоні дуже складний, у ньому виділяють ряд полів, подушечок і долонних ліній. Центральну долонну ямку оточують шість підвищень – *подушечок*. Біля основи великого пальця – *тенар*, біля протилежного краю долоні – *гіпотенар*, навпроти міжпальцевих проміжків знаходяться *міжпальцеві подушечки*. Біля основи II, III, IV і V пальців знаходяться пальцеві трирадіуси - місця, у яких сходяться три напрямки папілярних ліній. Їх позначають латинськими літерами a, b, c, d. Поблизу браслетної складки, яка відділяє кисть від передпліччя, розміщується головний (осьовий) долонний трирадіус (t). Якщо провести лінії від трирадіусів a і d до t, то утворюється кут долоні atd, у нормі він не перевищує 57°.



**Рис. 22. Кут atd в нормі і при хромосомних аномаліях:**

- 1 – синдром Патау;
- 2 – синдром Дауна;
- 3 – синдром Шерешевського-Тернера;
- 4 – норма;
- 5 – синдром Клайнфельтера

На формування дерматогліфічних візерунків можуть впливати деякі пошкоджуючі фактори на ранніх стадіях ембріонального розвитку. Так, при внутрішньоутробній дії вірусу корової краснухи у дитини спостерігаються певні відхилення у візерунках, які подібні до таких при хворобі Дауна. Метод дерматогліфіки використовують при уточненні діагнозу хромосомних синдромів у людей зі змінами каріотипу. Менше показові дані дерматогліфічного аналізу при захворюваннях генної природи.

**Генними** називаються спадкові хвороби, які зумовлені генними мутаціями.

*Причина* - порушення хімічної структури гена (молекули ДНК). Тому генні хвороби називають молекулярними. Класичні генні мутації успадковуються як менделюючі ознаки. Вони зумовлені мутацією одного гена (моногенні хвороби). Генеративні мутації розглядаються як повні форми. Відомі також мозаїчні форми, коли мутації виникають на ранніх стадіях дроблення зиготи в одній клітині. Такий організм буде мозаїчним за даним геном: частина клітин міститиме нормальний алель, частина - мутантний. Діагностувати мозаїчні форми генних хвороб можна сучасними молекулярно-генетичними методами.

Розрізняють моногенні і полігенні хвороби.

*Моногенні* хвороби зумовлені дією одного мутантного гена.

*Полігенні* хвороби визначаються множинними генами, прояв яких залежить від факторів зовнішнього середовища.

**Моногенні хвороби** успадковуються згідно із законами Г. Менделя. Залежно від типу успадкування розрізняють такі моногенні хвороби: автосомно-домінантні, автосомно-рецесивні, Х-зчеплені доміантні, Х-зчеплені рецесивні, Y-зчеплені.

**Аутосомно-домінантні хвороби** зумовлені мутацією доміантного гена в аутосомі. Патологічна ознака зустрічається в кожному поколінні. Ген фенотипово проявляється як у гомозиготному АА, так і гетерозиготному Аа станах за умови повної пенетрантності та експресивності. У гомозигот перебіг хвороби більш тяжкий, ніж у гетерозигот. Рецесивні гомозиготи аа не хворіють. До аутосомно-домінантних хвороб належать: синдром Марфана, ахондроплазія, хорея Гентингтона, поліпоз нирок, аніридія (відсутність райдужної оболонки), гіперхолестеринемія, хвороба Штейнерта, полідактилія (6 і більше пальців), брахідактилія (короткопалість).

**Аутосомно-рецесивні хвороби** зумовлені мутацією рецесивного гена в аутосомі. Тип успадкування - аутосомно-рецесивний. Хворіють лише рецесивні гомозиготи (аа), гетерозиготи (Аа) не хворіють, але є носіями патологічного гена. До цієї групи спадкових хвороб належать: фенілкетонурія, галактоземія, муковісцидоз, спінальна м'язова атрофія, первинний гемохроматоз та ін.

**Х-зчеплені доміантні хвороби** зумовлені мутацією доміантного гена в Х-хромосомі. Особливість - у хворого батька ( $X^AY$ ) всі дочки будуть хворі, а всі сини - здорові. До цієї групи хвороб належать: гіпофосфатемія (вітамін D-резистентний рахіт), синдром Гольтца (дермальна гіпоплазія фокальна), синдром Коффіна-Лоурі (розумова відсталість і кістково-хрящові аномалії).

*Вітамін D-резистентний рахіт (гіпофосфатемія)* - рахіт, який не піддається лікуванню вітаміном D. Гіпофосфатемію можна виявити відразу після народження, а ознаки рахіту з'являються в кінці першого - на початку другого року життя, коли діти починають ходити. Найбільш вираженими є зміни нижніх кінцівок-викривлення довгих трубчастих кісток. Характерні низький зріст, обмеження рухомості у великих суглобах, доліхоцефалія, дисплазія (порушення формування) нігтів. Захворювання зумовлене зниженням реабсорбції фосфатів в каналцях нирок.

**X-зчеплені рецесивні хвороби** зумовлені мутацією рецесивного гена в X-хромосомі. Тип успадкування - X-зчеплений рецесивний. До цієї групи хвороб належать: гемофілія, дальтонізм, м'язова дистрофія Дюшена, синдром Леша-Ніхана, ін.

*Гемофілія* є класичним прикладом X-зчепленого рецесивного аномального гена, який проявляється фенотипово в чоловіків. У жінок-гетерозигот його дія пригнічується домінантним алелем нормального з'єднання крові. Батьки-гемофіліки ніколи не передають ген гемофілії синам. Тому їхні діти здорові, але всі дочки народжуються носіями хвороби. Розрізняють різні клінічні прояви гемофілії - від легких кровотеч до масових крововиливів. Імовірно, це залежить від різних мутацій одного гена. Найбільш поширені дві форми гемофілії - А і В. Вони характеризуються відсутністю в плазмі крові різних антигемофільних глобулінів. Частотне співвідношення гемофілії А і В становить 5:1. Обидві форми гемофілії зустрічаються з частотою 1:5000 новонароджених хлопчиків.

*Дальтонізм* є однією з найпоширеніших спадкових хвороб, що успадковуються з X-хромосою. Характеризується порушенням сприймання кольорів (переважно червоного і зеленого). Принципи його успадкування такі самі, як гемофілії.

**Y-зчеплені хвороби.** Мутантний ген локалізований у негомологічній ділянці Y-хромосоми. Успадкування - виключно по чоловічій лінії. Приклади - гіпертрихоз, іхтіоз.

**Моногенні хвороби також поділяються на групи залежно від характеру порушень:**

- ензимопатії (ферментації);
- дефекти структурних і транспортних білків;
- порушення циркулюючих білків крові;
- генні хвороби з невідомим первинним біохімічним дефектом.

**Відповідно класифікації ВООЗ, моногенні або молекулярні хвороби поділяються на такі групи, які визначаються порушенням:**

1) амінокислотного обміну: фенілкетонурія, тирозинемія, алькаптонурия, гомоцистинурия, цистинурия, хвороба Хартнупа, триптофанемія, хвороба «кленового сиропу», гістидинурия, гістидинемія та інш.;

2) вуглеводного обміну: галактоземія, фруктоземія, глікогенози, синдром мальабсорбції вуглеводів, мукополісахаридози;

3) ліпідного обміну: гіперліпопротеїдемії, сфінголіпидози (хвороба Німана-Піка), гангліозидози (хвороба Тея-Сакса);

4) стероїдного обміну: адреногенітальний синдром;

5) пуринового та піримідинового обмінів: синдром Леша-Найана;

6) обміну речовин у сполучній тканині, кістках та м'язах: Хвороба Марфана;

7) структури гема та порфірина: гемаглобінопатії, серпоподібноклітинна анемія, таласемія;

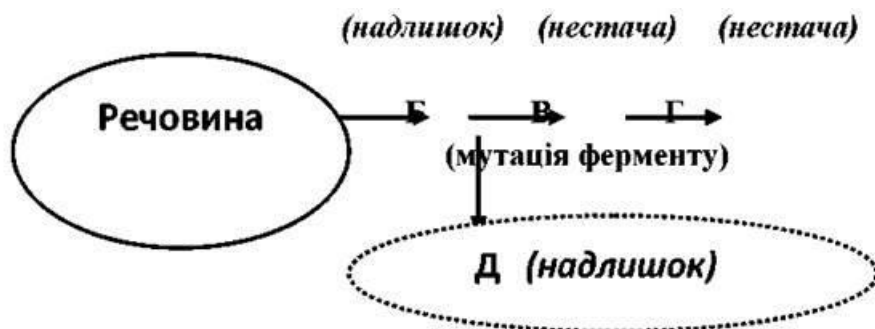
8) обміну речовин в еритроцитах та порушення їх структури: спадковий мікросфероцитоз;

9) аномалій обміну металів;

- 10) хвороби, які характеризуються дефектом транспорту різних речовин;  
 11) хвороби, які характеризуються аномаліями структури: функції ферментів та білків плазми.

Основою генних хвороб є мутації відповідних генів, які призводять до синтезу ферментів зі зміненою активністю. У гомозигот активність ферменту низька, що й призводить до порушення конкретного обміну, у гетерозигот активність часто складає  $\approx 50\%$ , тому хвороби здебільшого успадковуються за А-Р або Х-Р типом.

Метаболічні зміни відбуваються за схемою:



Тому, при мутації ферменту відбувається надлишок одних речовин (Б, Д) та нестача інших продуктів (В, Г).

**Ферментопатії (ензимопатії)** складають найбільш численну групу генних хвороб. Фермент або змінює свою структуру і функціональні властивості, або зовсім не утворюється. У такому випадку, біохімічна реакція, що відбувається за участю даного фермента, блокується.

При цьому може мати місце: 1) недостатнє утворення продуктів даної реакції або більш віддалених продуктів його перетворення; 2) нагромадження в організмі субстрату блокованої реакції або його попередників; 3) зміна основного напрямку в перебігу реакції і підвищене утворення продуктів, які в нормі є в незначних кількостях.

Діагностика ензимопатій здійснюється за допомогою біохімічних методів. Рання діагностика та медикаментозна чи дієтична корекція дають можливість лікувати та запобігти розвитку цих спадкових хвороб.

**Фенілкетонурія** – спадкова хвороба – ферментопатія, зумовлена генетичним дефіцитом фермента фенілаланінгідроксилази, який необхідний для перетворення амінокислоти фенілаланіну в тирозин. Це веде до нагромадження фенілаланіну, фенілпірувату та фенілацетату у крові, спинномозковій рідині, тканинах і їх токсичної дії на ЦНС. Діти народжуються здоровими, але з надходженням в організм фенілаланіну з молоком матері поступово розвивається розумова відсталість. Оскільки порушення обміну фенілаланіну веде до зниження рівня тирозину, у хворих спостерігається зменшення пігментації шкіри, волосся, райдужної оболонки. Частота фенілкетонурії в європейських популяціях складає в середньому 1:10000 новонароджених. Тип успадкування *автосомно-рецесивний*. Ген фенілаланінгідроксилази розташований у хромосомі 12.

Клінічні діагностичні ознаки: світле волосся, блакитні очі, шкіра без пігменту, «мишачий» запах (внаслідок виділення із сечею фенілаланіну); після 6

місяців-сонливість, кволість, втрата всіх набутих психомоторних функцій, судоми, формування розумової відсталості аж до ідіотії.

Діагноз ставиться на основі клінічного обстеження та результатів біохімічного виявлення фенілпірувату в сечі і фенілаланіну в крові. Лікування - дієтотерапія: виключення з раціону продуктів, що містять фенілаланін (яйця, м'ясо, молоко). Рання діагностика і дієтотерапія попереджають розвиток клінічної картини хвороби.

**Альбінізм** – спадкова хвороба – ферментопатія, зумовлена недостатністю фермента тирозинази, що каталізує реакції, необхідні для утворення чорних пігментів – меланінів. Відсутність меланінів у меланоцитах шкіри проявляється недостатньою (або відсутньою) пігментацією шкіри, волосся, підвищеною чутливістю шкіри до сонячного світла, порушенням зору. Тип успадкування – *автосомно-рецесивний*.

**Алкаптонурия** – спадкова хвороба *автосомно-рецесивного* типу успадкування, яка спричинюється генетично детермінованою недостатністю фермента оксидази гомогентизинової кислоти. Характерним проявом захворювання є надмірне виділення гомогентизинової кислоти з сечею, яка при додаванні лугів набуває темного забарвлення. Гомогентизинова кислота нагромаджується в сполучній тканині. Суглобові хрящі набувають жовто-оранжового кольору (охроноз), хрящі вушних раковин і носа темніють, розвиваються артрити.

До спадкових хвороб – **порушень обміну вуглеводів** – відносять галактоземію, мукополісахаридози.

**Галактоземія** – порушення обміну галактози, яка надходить з їжею та утворюється при гідролізі лактози. Тип успадкування А - Р, у гомозигот активність ферменту 3-12 % від норми, у гетерозигот – 50 %. Частота 1:35...150 тис. народжень. Галактоземія характеризується гетерогенністю (різні варіанти мутацій гену). Наприклад, з частотою 1:100...200 тис. зустрічається галактоземія з м'якою клінічною картиною. Фенотипово (клінічно) проявляється жовтяниця новонароджених, блювання, пронос, розвиток розумової відсталості, враження печінки, дистрофія. При ранній діагностиці дитині призначають спеціальну (як і при фенілкетонурії) дієту - виключення молока матері та інших продуктів, які містять лактозу або галактозу. Розвиток нормалізується.

**Мукополісахаридоз** – спадкові хвороби. Порушення метаболізму глікозамінгліканів (ГАГ), накопичення ГАГ внаслідок мутації ферментів лізосом (гідролаз). Генетична гетерогенність визначається мутаціями різних генів, які кодують різні ферменти. Тип успадкування А-Р, Х-Р. Фенотипово (клінічно) проявляються в порушенні розвитку (карликовість, вади обличчя, малорухомість суглобів, зменшення мозку, рання смертність 12-20 років). З сечею виділяється багато мукополісахаридів. Найчастіше зустрічається *синдром Гурлера* (гаргоїлізм), *синдром Хантера* (мукополісахаридоз, тип II).

Спадкові **дефекти обміну ліпідів** – **сфинголіпідози** — порушення розщеплення ліпідів та порушення обміну ліпідів плазми крові. Тип успадкування А-Р, Х-Р. Частота різних форм від  $\approx 1:4000$  новонароджених до 1:300 000, частота

в різних популяціях може значно відрізнятися. Спадкові хвороби пуринів і піримідинів. Приклад *синдром Леша-Найяна*. Частота 1 : 300000. Тип успадкування може бути Х-Р, А-Р. Порушення обміну — нестача ферменту, необхідного для синтезу ДНК. В сечі хворих накопичується сечова кислота. Фенотипові порушення: розумова відсталість, симпатичні паралічі, порушення пуринового обміну, агресивна поведінка, сечокам'яна хвороба.

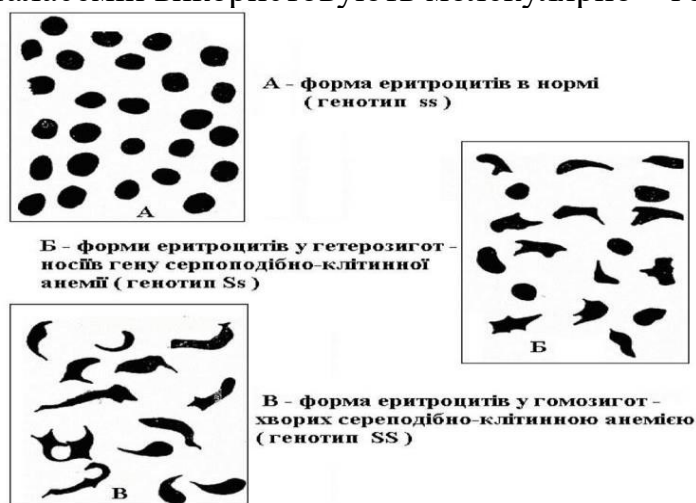
Спадкові **дефекти обміну вітамінів – гомоцистонурія** – генетичний дефект коферменту вітамінів В6 і В12 (піридоксинзалежні ензимопатії). А – Р тип успадкування. Частота в популяціях – 1:50000. Характерна фенотипова різноманітність, яка визначається гетерогенністю. Спостерігаються ураження очей (ектопія кришталика), зміни скелету, розумова відсталість, розширення кровоносних судин, тромбози, порушення функцій ЦНС, недоумкуватість.

**Порушення біосинтезу стероїдних гормонів** зустрічаються з частотою 1:5000...10000; А-Р тип успадкування. До цієї групи відносять: адреногенітальний синдром (мутації генів, які контролюють синтез андрогенів - чоловічих гормонів; тестикулярна фемінізація, при якій не утворюються рецептори андрогенів). При даних хворобах порушується процес диференціації статі (псевдогермафродитизм), аномалії та вади розвитку статевих органів (гіпоспадія, гіпоплазія).

**Гемоглобінопатії** – група спадкових хвороб, при яких порушуються білкові ланцюги гемоглобіну (Нб), що призводить до змін їх функцій і властивостей. До таких хвороб відносяться: метгемоглобінемія, еритроцитози, серпоподібноклітинна анемія, таласемія.

Найвідоміша хвороба – **серпоподібноклітинна анемія**, яка з високою частотою зустрічається в регіонах розповсюдження малярії. Тип успадкування – аутосомний, неповністю домінуючий. Мутантний ген (S) викликає синтез гемоглобіну S, який змінює форму еритроцитів та слабо приєднує кисень, внаслідок чого розвивається анемія та гіпоксія. У гетерозигот — одночасно є нормальний HbS та мутантний HbS, але вони не хворіють на малярію.

**Таласемії** – хвороби, при яких зменшується вміст білку – глобіну в молекулі гемоглобіну (Hb). Тип успадкування А - Р або внаслідок делецій. Для діагностики виду таласемій використовують молекулярно – генетичний метод, електрофорез.



**Рис.23. Форми еритроцитів людини**

**Колагенові хвороби** – в основі цих хвороб є генетичні дефекти біосинтезу та розпаду колагену (структурний компонент сполучної тканини). До цієї групи відноситься хвороба Елерса - Дамлоса, для якої характерний генетичний поліморфізм, тип успадкування А-Д, А-Р; хвороба Марфана (А-Д тип успадкування). Фенотипово плеiotропна дія мутантних генів проявляється гіпермобільним синдромом, збільшеною еластичністю шкіри, внутрішніми кровотечами, змінами в суглобах, блакитними склерами. Первинні дефекти – порушення біосинтезу колагену або процесингу фібрил і колагену.

**До спадкових генних хвороб з невідомим первинним біохімічним дефектом відносять:**

1) *Ахондроплазію* (А-Д тип успадкування, частота 1:100 000; виникає внаслідок мутації *de novo*). Фенотипово проявляється порушеннями скелету (порушення утворення хрящової тканини в епіфізах трубчастих кісток, кісток черепа).

2) *Муковісцидоз* (А-Д або А-Р тип успадкування, частота 1:2500 новонароджених). В основі патогенезу всіх форм – ураження ендокринних залоз (секретуючих клітин бронхів, підшлункової залози, кишечника, потових залоз, печінки), що супроводжується виділенням густого секрету, запальними та склеротичними змінами в органах. Основні форми – легенева та кишкова. Діагностика – спеціальні комплексні тести (визначення вмісту  $\text{Na}$  в секретах, визначення активності травних ферментів). Вважається, що значна кількість випадків у дітей не діагностується.

3) *Міопатії* (м'язові дистрофії) – група спадкових хвороб, при яких уражаються посмуговані та гладенькі м'язи. Тип успадкування може бути Х-Р, А-Д, А-Р. Для міопатій характерне ураження м'язів, яке з віком прогресує, клінічний поліморфізм.

### **Біохімічні методи**

Біохімічні методи дозволяють діагностувати спадкові хвороби, обумовлені генними мутаціями, які викликають порушення обміну речовин або їх структури, а також поліморфізм у молекулярних хвороб.

Існує два напрямки:

1) вивчення продуктів обміну генетично детермінованих процесів (збільшення або зменшення концентрації певних продуктів обміну вказує на зміну активності ферменту, його мутації);

2) встановлення порушень структури транспортних білків, ферментів.

Біохімічну діагностику спадкових порушень проводять в 2 етапи. На першому (просючому) етапі відбирають експрес методами найбільш ймовірні випадки хвороб, на другому – більш складними методами уточнюють діагноз. Для експрес діагностики зазвичай використовують мікробіологічне тестування. Біохімічні методи використовують також в пренатальній або післяпологовій діагностиці моногенних хвороб, що дозволяє своєчасно виявити патологію та призначити специфічні медичні заходи (профілактичні або лікувальні).

## Тема 10. Біологічні основи хромосомних спадкових хвороб

Залежно від ролі спадковості і середовища всі хвороби можна розділити на три групи: 1) спадкові хвороби; 2) хвороби зі спадковою схильністю (мультифакторіальні) і 3) неспадкові хвороби.

**Спадкові хвороби** – хвороби, причиною яких є генна, хромосомна або геномна мутація. Прояв патологічної дії мутації практично не залежить від середовища. Останнє може лише змінювати вираженість симптомів і тяжкість їх перебігу.

**Хвороби зі спадковою схильністю** розвиваються в людей з певним генотипом під дією факторів середовища.

**Неспадкові хвороби** – хвороби, причиною яких є фактори зовнішнього середовища (травми, опіки, інфекційні хвороби). Але і при цих захворюваннях спадковість впливає на перебіг патологічного процесу.

Розрізняють генетичну і клінічну класифікацію спадкових хвороб. В основу генетичної класифікації покладений етіологічний принцип, а саме: тип мутації і характер взаємодії із середовищем.

**Всю спадкову патологію можна розділити на 5 груп:** 1) генні хвороби; 2) хромосомні хвороби; 3) хвороби зі спадковою схильністю (мультифакторіальні); 4) генетичні хвороби соматичних клітин; 5) хвороби генетичної несумісності матері і плода.

Власне спадкові хвороби поділяються на дві великі групи: генні і хромосомні.

**Генні хвороби** – хвороби, зумовлені генними мутаціями. Вони передаються в ряді поколінь за законами Г. Менделя.

**Хромосомні хвороби** зумовлені хромосомними і геномними мутаціями. Більшість хромосомних хвороб, зумовлених анеуплодією, взагалі не успадковується (летальний ефект), а структурні перебудови хромосом передаються з додатковими рекомбінаціями, що виникають у мейозі носія аберації.

**Хвороби із спадковою схильністю** можуть бути моногенними і полігенними. Для їх реалізації необхідна не лише відповідна генетична конституція індивідуума, але і фактор або комплекс факторів середовища, які відіграють роль пускових механізмів у формування патології.

**Генетичні хвороби соматичних клітин** пов'язані з виникненням при онкологічних новоутвореннях у соматичних клітинах специфічних хромосомних аберацій, які викликають активацію онкогенів. До цих хвороб відносять ретинобластому, пухлину Вільмса (рак нирок).

**Хвороби генетичної несумісності матері і плода** розвиваються в результаті імунної реакції матері на антигени плода (гемолітична хвороба новонароджених).

### **Хромосомні хвороби**

До хромосомних хвороб відносять різні форми патологій, які клінічно проявляються багатьма вадами розвитку, генетичною основою яких є хромосомні (зміна структури хромосом) або геномні (зміна числа хромосом) мутації.

Більшість хромосомних хвороб виникають зазвичай внаслідок нових мутацій і не успадковуються в поколіннях. Фенотипову основу хромосомних хвороб

визначають порушення раннього ембріонального розвитку, тому патологічні зміни, які утворюються вже в пренатальному періоді розвитку зумовлюють елімінацію ембріону, плоду або визначають клінічну картину захворювання вже у новонародженого (за винятком деяких порушень статевого розвитку, які з'являються під час статевого дозрівання).

Деякі хромосомні хвороби, які найчастіше зустрічаються були описані давно, як клінічні синдроми порушень розвитку, раніше ніж був встановлений їхній зв'язок зі змінами в хромосомах. Це хвороба Дауна (1866р.), синдром Клайнфельтера (1942р.), синдром Шерешевського – Тернера (1925, 1938р.р.). Встановлення зв'язку між хворобами і змінами кількості хромосом було доведено тільки у 1959р. На даний час встановлено вже більше 500 хромосомних хвороб – порушень кількості та структури хромосом. Роль хромосомної патології значна в пренатальній смерті ембріонів та плодів (40%), близько 6% мертвонароджених мають хромосомні порушення. На 1000 новонароджених 3–4 мають хромосомну патологію, серед дітей з природженими вадами розвитку близько 40% мають хромосомні порушення. Виникнення хромосомних хвороб пов'язане з порушеннями розходження хромосом під час першого та другого поділів анафази мейозу, а також з виникненням хромосомних аберацій (делеціями, дуплікаціями, транслокаціями та іншими порушеннями структури). Хромосомні хвороби виникають заново внаслідок мутацій в гаметах одного із здорових батьків або в зиготі на перших стадіях дроблення. Якщо мутація виникла в гаметах, це повна форма хвороби, якщо на стадії дроблення зиготи - мозаїчна форма хвороби, при якій одні клітини матимуть нормальний каріотип, а інші – мутаційний. Організми - мозаїки можуть мати 2-3 або більшу кількість клітинних клонів. Патологія визначається кількістю змінених клітин та характеру мутації (за аутозомами, гоносомами, або частковій моносомії чи трисомії). При повній формі зміни хромосом наявні в усіх клітинах нащадка. На відміну від генних, хромосомні мутації охоплюють значно більший об'єм генетичного матеріалу і характеризуються множинними ураженнями, які проявляються летальністю і природженими вадами розвитку. Хворі на хромосомні хвороби займають майже 25% ліжкового фонду всього світу. Для діагностики хромосомних хвороб застосовують цитогенетичний метод. Кількісні і структурні порушення хромосом видно під мікроскопом.

Геномні мутації, які пов'язані зі збільшенням або зменшенням гаплоїдних наборів хромосом, несумісні з життям людини. У клініці зустрічаються лише гетероплоїдії – трисомії, рідше тетра- і пентасомії, один варіант моносомії, нулісомія несумісна з життям. Розрізняють хромосомні хвороби, зумовлені зміною числа аутосом, і хромосомні хвороби, пов'язані з порушенням числа статевих хромосом.

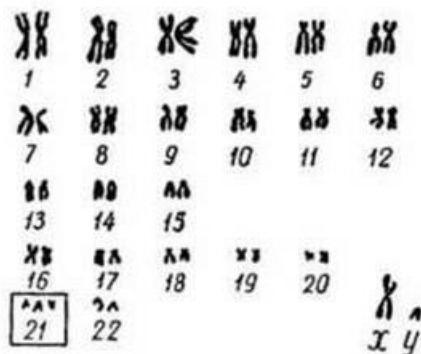
**Хромосомні хвороби, зумовлені зміною числа аутосом:** синдром Дауна, синдром Едвардса, синдром Патау.

**Синдром Дауна (трисомія – 21).** Клінічну картину синдрому вперше в 1866 р. описав англійський лікар Л. Даун, назвавши захворювання «монголоїдною ідіотією». У 1959 р. французький учений І. Лежен виявив у каріотипі хворих зайву хромосому 21. Каріотипи хворих – 47, XX, +21 або 47, XY, +21. Частота 1:1100, а в

деяких регіонах -1:700-1:800 новонароджених. Ризик народження дітей з синдромом Дауна зростає з віком матері. На частоту їх народження не впливають статеві, расові, географічні і популяційні відмінності. Комплекс природжених вад розвитку, характерних для синдрому Дауна, зумовлює клінічну картину «всі діти з однієї сім'ї».

Клінічні діагностичні ознаки: низький зріст, різні ступені розумової відсталості, черепно-лицеві аномалії: косий розріз очей, коротка шия, епікант (нависаюча складка шкіри біля внутрішнього кута ока), плоске обличчя, маленький короткий ніс, великий язик, маленькі деформовані вуха. Характерні також м'язова гіпотонія, розхитаність суглобів, поперечна складка на долонях, клинодактилія (викривлення) мізинця. Вроджені вади внутрішніх органів (серця), знижений імунітет часто є причиною смерті цих дітей.

Цитогенетичні варіанти синдрому різноманітні. Основну частку (94%) складають випадки повної трисомії 21 як результат нерозходження хромосом у мейозі. При цьому внесок материнського нерозходження складає 80% батьківського - 20%. Приблизно 4% хворих мають транслокаційну форму



(транслокація хромосоми 21 найчастіше на хромосоми 13 або 22) і 2% - мозаїцизм внаслідок митотичного нерозходження, коли одна частина клітин має нормальну кількість хромосом (46), а інша - анеуплоїдну (47). Транслокаційна форма не залежить від віку матері, тому є високий ризик повторного народження хворої дитини в сім'ї.

**Рис. 24. Синдром Дауна (трисомія 21) і каріограма хворого**

**Синдром Патау (трисомія-13).** Каріотип 47, XX, +13 або 47, XY, +13. Частота 1:5000 - 1:7000 новонароджених. Клінічні діагностичні ознаки: щілини верхньої губи і піднебіння, зменшений об'єм черепа, перекошений, низький лоб, мікрофтальмія (малий розмір очного яблука), анофтальмія (відсутність одного або обох очних яблук), перенісся запале, деформовані вушні раковини, полідактилія, вроджені вади серця, інших внутрішніх органів. Вирішальним у діагностиці є цитогенетичне дослідження. Прогноз для життя при синдромі Патау несприятливий: більшість дітей вмирає в перші тижні або місяці. Середня тривалість життя 130 днів: 60% хворих помирають впродовж перших 3 місяців після народження, тільки близько 10% дітей живуть більше року.

**Синдром Едвардса (трисомія-18).** Каріотип 47, XX, +18 або 47, XY, +18.



Частота 1:5000-1:7000. Співвідношення хлопчиків і дівчаток дорівнює 1:3. Причини переважання хворих дівчаток покищо невідомі. Клінічні діагностичні ознаки: доліхоцефалічний череп (переважання поздовжнього діаметра голови над поперечним), малі рот і нижня щелепа, очні щілини вузькі, вушні раковини деформовані, флексорне положення кистей, аномальна стопа («стопа-качалка»). Для синдрому характерні вроджені вади серця, скелетної системи, нирок, статевих органів. Діти переважно вмирають до 2 місяців. Діагностика - цитогенетичне дослідження.

**Рис. 25. Синдром Едвардса (трисомія – 18)**

Хромосомні хвороби, зумовлені зміною структури аутосом - синдром «котячого крику».

**Синдром «котячого крику» (синдром 5p - делеція короткого плеча п'ятої хромосоми).** Частота даної патології серед новонароджених становить 1:50000. Співвідношення статей – хлопчики : дівчатка – 1:1,6. Основними фенотиповими ознаками синдрому є низька маса тіла при народженні (близько 2600 г), мікроцефалія, кругле, «місяцеподібне» обличчя на перших роках життя і вузьке обличчя в більш старшому віці, антимонолоїдний розріз очей, епікант, гіпертелоризм, косоокість, катаракта, осередки депігментації сітківки, атрофія зорових нервів, сплюснута спинка носа, високе піднебіння, у деяких хворих із щілиною; мікроретрогнатія. Вушні раковини деформовані і розташовані нижче звичайного, іноді з преартикулярною заглибиною. Часто відмічаються дефекти кістково-м'язової системи: клинодактилія мізинців рук, синдактилія пальців ніг, клишоногість, м'язова гіпотонія, розходження м'язів живота, пупкові та пахвинні грижі. Патогномонічним симптомом є своєрідний крик під час народження, що нагадує лемент кішки. Він присутній у дітей першого року життя і пов'язаний як із порушенням ЦНС, так і зі змінами гортані (зменшення надгортанника, звуження

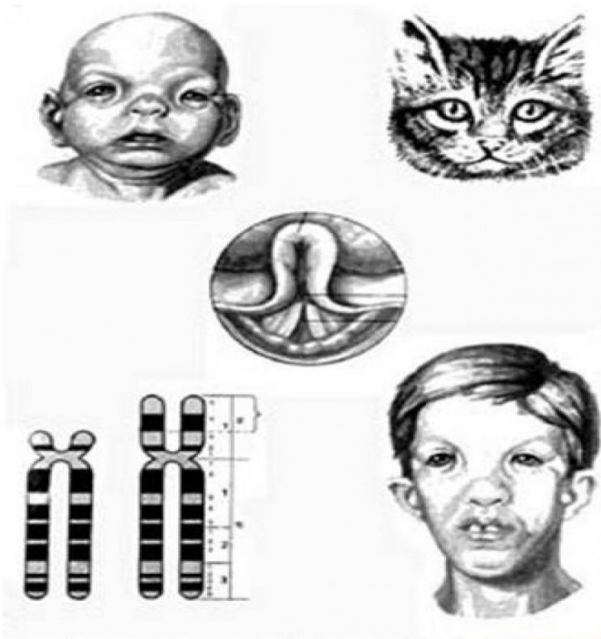
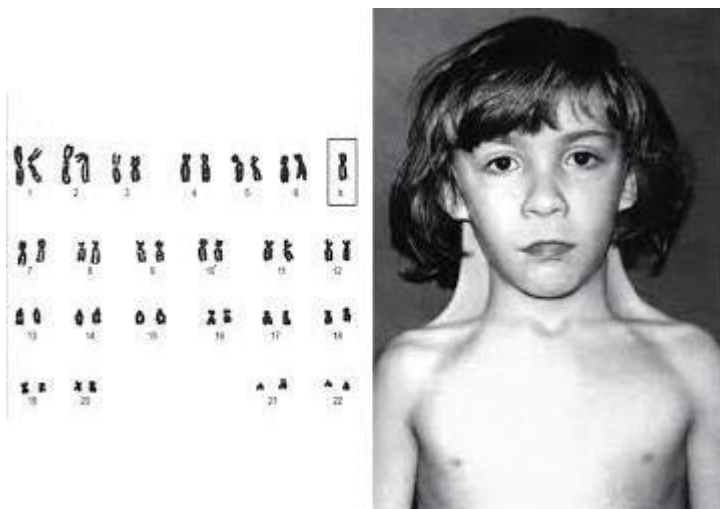


Рис. 26. Синдром «котячого крику»

щілини гортані, набряк слизової оболонки). При синдромі 5p<sup>-</sup> зазвичай присутня глибока розумова відсталість (імбецильність та ідіотія), недорозвинення мови, виражена затримка фізичного і моторного розвитку, парези кінцівок. При патолого-анатомічних дослідженнях виявляють дифузну атрофію мозку, мозочка, гідроцефалію, рідше вади серця, нирок, легень, дисплазію тимуса. Прогноз відносно життя при часткових трисоміях та моносоміях хромосоми 5 залежить від вираженості симптомів, більшість хворих доживають до підліткового віку.

**Хромосомні хвороби, зумовлені зміною числа статевих хромосом:** синдром Шерешевського-Тернера, синдром Клайнфельтера, синдром трипло-Х, синдром дисомії за Y-хромосомою.

**Синдром Шерешевського-Тернера (моносомія -X).** Каріотип 45, XO. У клітинах відсутні тільця статевого хроматину. Частота 1:2000-1:5000. Синдром описали російський клініцист М.А. Шерешевський (1925) і Г. Тернер (1938). Клінічні діагностичні ознаки: синдром виявляється в жінок; низький зріст, коротка шия з надлишком шкіри і крилоподібними складками (шия сфінкса), низька межа росту волосся на потилиці, грудна клітка щитоподібної форми з широко розставленими сосками, недорозвинення яєчників. Вади серця діагностують майже у чверті хворих, найчастіше це коарктація аорти, стеноз легеневої артерії, незарощення міжшлуночкової перегородки, артеріальної протоки. Рідше можна



знайти патологію нирок. У підлітковому віці дуже часто трапляється низький зріст (150-153 см), чоловічий тип статури. Прогноз для життя сприятливий. Нащадків хворі не мають, хоча опубліковані поодинокі спостереження за жінками з каріологічно підтвердженим синдромом Шерешевського-Тернера, які народили здорових дітей (Wray H.Z. et al., 1981).

Рис. 27. Синдром Шерешевського-Тернера (моносемія - X) і каріограма хворого

**Синдром Клайнфельтера.** Каріотип 47, ХХУ. Частота 1:400. Синдром виявляється лише в осіб чоловічої статі переважно при статевому дозріванні. Клінічні діагностичні ознаки: високий зріст, довгі кінцівки, евнухоїдизм, гінекомастія (збільшення молочних залоз), відсутність сперматогенезу, недорозвинення статевих залоз. Тільця статевого хроматину виявляються в 80% випадків. Інколи хворі з синдромом Клайнфельтера мають 48 і 49 хромосом (48, ХХХУ; 49, ХХХХУ). Чим більше Х-хромосом у каріотипі, тим вища ймовірність розвитку розумової відсталості.

**Синдром трипло-Х (трисомія-Х).** Каріотип 47, ХХХ. Переважна більшість таких жінок мають нормальний фізичний та розумовий розвиток і виявляються випадково при обстеженні. Лише в деяких з них порушена репродуктивна функція. Більшість жінок мають нормальну плодючість, хоча зростає ризик мимовільних викиднів і хромосомних аберацій у нащадків. У клітинах - по два тільця статевого хроматину. При збільшенні числа Х-хромосом наростає ступінь відхилення від норми. У жінок з тетра- і пентасомією описані розумова відсталість, черепно-лицеві аномалії, аномалії зубів, скелета і статевих органів. Однак жінки навіть з тетрасомією по Х- хромосомі мають нащадків.

**Синдром дисомії за Y-хромосомою.** Каріотип 47, ХУУ Частота 1:1000. Синдром виявляється в осіб чоловічої статі. За своїм розумовим і фізичним розвитком такі чоловіки не відрізняються від нормальних осіб. Помітних відхилень у статевому і гормональному статусі не виявлено. Проте деякі клініцисти вказували на підвищений ступінь агресивності в окремих з них.

### **Цитогенетичний метод**

Основний метод визначення хромосомних хвороб – цитогенетичний, який включає: а) каріотипування (встановлення та аналіз каріотипу); б) диференційне забарвлення хромосом; в) визначення статевого хроматину (Y-хроматину, Х-хроматину).

Це метод генетики людини, який ґрунтується на вивченні хромосом людини за допомогою мікроскопа. Метод застосовується для: 1) вивчення каріотипів; 2) діагностики хромосомних хвороб людини; 3) складання карт хромосом; 4) вивчення мутаційного процесу в людських популяціях; 5) розв'язання деяких еволюційних питань.

### **Вивчення каріотипу людини (каріотипування).**

З метою вивчення каріотипу людини досліджують мітотичні (метафазні), рідше – мейотичні (профазні і метафазні) хромосоми. Існують прямий і непрямий методи їх вивчення. При *прямому* методі свіжий біопсійний матеріал досліджують відразу після одержання (кістковий мозок, пухлини, ембріональні тканини, хоріон, клітини гонад), при *непрямому* – після попереднього культивування на поживних середовищах. У даний час каріотип людини найчастіше досліджують у культурі лейкоцитів периферійної крові. Одержують препарати метафазних пластинок.

Основним методом ідентифікації хромосом людини продовжує залишатися метод їх систематизації шляхом вирізання кожної хромосоми з мікрофотографії метафазної пластинки і наклеювання їх на папері згідно з Денверською

класифікацією. Хромосоми розподіляють на 7 груп, у межах яких встановлюється пара гомологічних хромосом. Так одержують *ідіограму (каріограму)* хромосом. В основу Денверської системи покладені особливості розмірів хромосом і розташування первинної перетяжки.

Проте ідентифікація хромосом тільки за цими показниками зустрічає великі труднощі. Фактично вдається встановити, до якої групи відноситься хромосома, а у межах групи визначити її місце і номер досить складно. На Паризькій конференції по стандартизації хромосом людини (1971 р.) шведський генетик Т. Касперссоном (1969 р.) запропонував методику диференційного забарвлення хромосом, яка значно підвищила можливості, дозволила точно визначити гомологічні хромосоми та порушення структури хромосом - хромосомні аберації (методами флуоресцентного забарвлення хромосом акрихін-іпритом та його похідними).

#### ***Визначення статевого хроматину.***

Розрізняють X- та Y-статевий хроматин. *X-статевий хроматин (тільце Барра)* – це одна з двох X-хромосом жінки, яка гетерохроматизується на ранніх стадіях ембріогенезу і переходить у генетично неактивний стан, що знижує дозу генів. Найчастіше X-хроматин досліджують в ядрах клітин епітелію слизової оболонки ротової порожнини, де він має вигляд напівсферичної грудочки гетерохроматину, яка прилягає до внутрішньої мембрани ядра. Статевий хроматин виявляють також у нейтрофільних лейкоцитах у вигляді барабанної палички, що виступає на поверхні одного з сегментів ядра. Кількість грудочок статевого хроматину (або барабанних паличок) на одиницю менша від кількості X-хромосом у соматичних клітинах, що виражається формулою:  $a = n - 1$ , де  $a$  - кількість грудочок X-хроматину,  $n$  – кількість X-хромосом. У здорової жінки (XX) 60-70% соматичних клітин містять одне тільце Барра, при трисомії за X-хромосоною (XXX) – два тільця Барра, при моносомії за X-хромосоною (X0) тільця Барра відсутні. У більшості здорових чоловіків (XY) в ядрах соматичних клітин немає жодного тільця Барра, однак у сучасних популяціях можуть зустрічатися до 8 %.

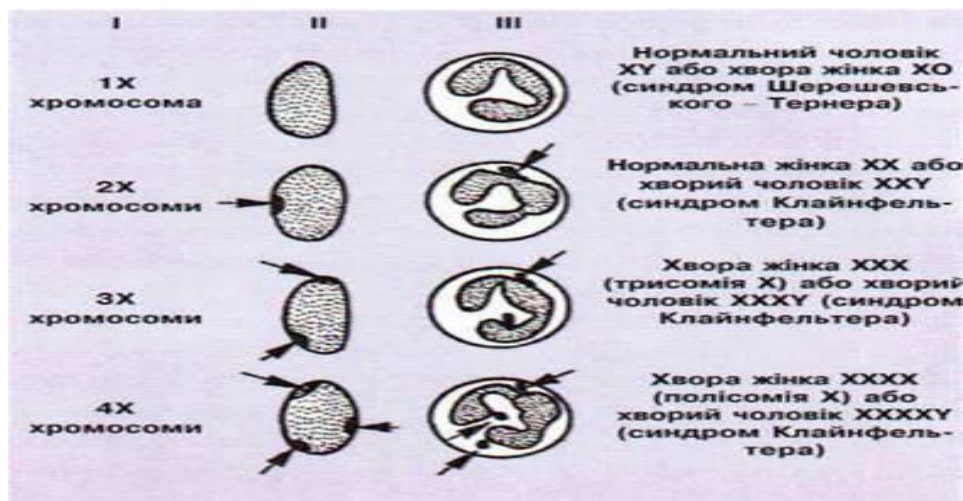
*Y-хроматин (F-тільце)* – це Y-хромосома в ядрах соматичних клітин чоловіків. Для виявлення Y-хроматину соматичні клітини забарвлюють флуорохромами і досліджують в люмінесцентному мікроскопі. Y-хромосома відрізняється від усіх інших хромосом інтенсивним зеленим світінням свого довгого плеча. В ядрі соматичної клітини здорового чоловіка видно одну ділянку флуоресценції, при полісомії Y (XY<sub>2</sub>) – дві і т. д.

Метод визначення статевого хроматину застосовують у наступних ситуаціях для: 1) визначення статі у випадку гермафродитизму; 2) визначення статі до народження дитини (при амніоцентезі); 3) діагностики спадкових хвороб, зумовлених дисбалансом статевих хромосом; 4) встановлення спадкової патології дітей з порушенням інтелекту; 5) виявлення спадкової патології при первинній і вторинній аменореї у жінок; 6) при безплідді в чоловіків і жінок; 7) у судово-медичній практиці (за дослідженнями плям крові можна встановити стать людини, якій належала ця кров).

Значення: визначення статевих хроматину дозволяє проводити без повного каріотипування, що потребує багато часу, *експрес-діагностику* числа статевих хромосом.

Цитогенетичний метод дозволяє встановити: а) кількість хромосом у каріотипі; б) генетичну стать організму; в) наявність хромосомних аберацій та їх локалізацію.

Застосування цитогенетичного методу в МГК дає можливість своєчасно діагностувати хромосомну патологію та попереджувати народження дитини з хромосомними синдромами.



**Рис. 28. Визначення статевих X-хроматину**

Крім того, для діагностики хромосомних хвороб, можуть використовуватися біохімічні методи, так як при цих хворобах є ефект «дози генів», внаслідок чого змінюється концентрація деяких ферментів. Наприклад, при трисомії 21 (синдром Дауна) збільшується в 1,5 рази активність ферментів супероксиддисмутази. Ефект дози встановлений для 30 генів, локалізованих в різних хромосомах.

Значення для діагностики хромосомної патології має фенотиповий аналіз (наприклад, портретна діагностика) та дерматогліфіка.

### **Перелік орієнтовних питань для підготовки**

1. Предмет і завдання генетики людини та медичної генетики. Спадковість і мінливість. Алельні гени. Гомозиготи, гетерозиготи.
2. Генотип, фенотип.
3. Закономірності успадкування при моногібридному схрещуванні. Перший і другий закони Менделя. Менделюючі ознаки.
4. Закономірності успадкування при ди- та полігібридному схрещуванні. Третій закон Менделя.
5. Множинні алелі. Успадкування груп крові людини за антигенною системою АВ0 та резус-фактора. Значення для медицини. Резус-конфлікт.
6. Плейотропія.
7. Зчеплене успадкування генів (закон Моргана). Кросинговер.

8. Хромосомна теорія спадковості.
9. Генетика статі. Хромосомні захворювання, що зумовлені зміною кількості статевих хромосом.
10. Мінливість, її форми, значення в онтогенезі й еволюції.
11. Модифікаційна мінливість, її характеристика. Норма реакції. Фенокопія.
12. Генотипова мінливість, її форми. Комбінативна мінливість. Механізми виникнення та значення.
13. Мутаційна мінливість та її фенотипові прояви. Класифікація мутацій за генотипом.
14. Генні мутації, механізми виникнення. Поняття про моногенні хвороби.
15. Хромосомні аберації. Механізми виникнення та приклади захворювань, що є їх наслідком.
16. Спадкові хвороби, що є наслідком порушення кількості аутосом і статевих хромосом.
17. Мутації в статевих і соматичних клітинах, їх значення. Мозаїцизм.
18. Спонтанні й індуковані мутації. Мутагенні чинники, їх види. Мутагенез. Генетичний моніторинг.
19. Хвороби зі спадковою схильністю. Поняття про мультифакторіальні захворювання.
20. Методи вивчення спадковості людини. Людина як специфічний об'єкт генетичного аналізу.
21. Генеалогічний і близнюковий методи вивчення спадковості людини.
22. Біохімічний метод вивчення спадкових хвороб. Скринінг-програми.
23. Цитогенетичний метод вивчення спадковості людини.
24. Медико-генетичні аспекти сім'ї. Медико-генетичне консультування. Пренатальна діагностика спадкових хвороб.
25. Популяційно-статистичний метод вивчення спадковості людини.
26. Критичні періоди ембріонального розвитку людини. Тератогенні чинники.
27. Природжені вади розвитку, їх сучасна класифікація: спадкові, екзогенні, мультифакторіальні; ембріопатії та фетопатії; філогенетично зумовлені та нефілогенетичні.
28. Постембріональний розвиток людини і його періодизація. Нейрогуморальна регуляція росту та розвитку.
29. Старіння як етап онтогенезу. Теорії старіння. Поняття про геронтологію та геріатрію. Клінічна та біологічна смерть.
30. Проблема трансплантації органів і тканин. Види трансплантацій. Тканинна несумісність і шляхи її подолання.

## **Рекомендована література:**

### **1. Базова література:**

1. Пішак В.П., Бажора Ю.І. та інші. Медична біологія. – Вінниця: Нова книга, 2017. –608 с.
2. Смірнов О. Ю. Медична біологія: Енциклопедичний довідник. – Київ: Ліра-К, 2016.
3. Біологія / За ред. З.Д. Воробця. Підручник / – Львів: Кварт, 2016. – 358 с.
4. Молекулярна генетика та технології дослідження генома. Навчальний посібник / Гиль М.І., Сметана О.Ю., Юлевич О.І. 2019. – 320 с.
5. Павліченко В.І., Булик Р.Є., Кушнірик О.В. Основи молекулярної біології: навч. посіб. Вид. 2-ге, допов. Чернівці: БДМУ, 2020. 436 с.
7. Столяр О.Б. Молекулярна біологія. / К.: Центр учбової літератури. - 2020.-224с.
8. Step 1. Lecture notes, 2018. Biochemistry and Medical genetics. New York. Kaplan, Inc. – 2018 – 403 с.

### **2. Допоміжна література:**

1. Збірник задач з генетики: [збірник/ за заг. ред. д.п.н., професора В.В. Вербицького]. – Київ, «НЕНЦ», 2017. – 95 с.
2. Медична біологія: посібник з практичних занять / О.В. Романенко, М.Г. Кравчук, В.М. Грінкевич, О.В. Костильов. — 2-е вид. – К.: Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина». – 2020. – 272 с.
3. Генетика: курс лекцій. Навчальний посібник/ Кандиба Н.М. – К.: Видавництво «Університетська книга». – 2023. – 397 с.

### **11. Посилання на інформаційні ресурси в Інтернеті, відео-лекції, інше методичне забезпечення**

1. OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) – An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders <http://omim.org/>
2. YouTube-канал викладача "Медична біологія" – [https://www.youtube.com/playlist?list=PLNywtSsAZfWSVUkpfr\\_F-0Kk\\_hsx9YB](https://www.youtube.com/playlist?list=PLNywtSsAZfWSVUkpfr_F-0Kk_hsx9YB)
2. YouTube-канал викладача "Medical Biology" – [https://www.youtube.com/playlist?list=PLNywtSsAZfXsUBrdLd\\_EXoSDOEwef23R](https://www.youtube.com/playlist?list=PLNywtSsAZfXsUBrdLd_EXoSDOEwef23R)
3. Державна науково-педагогічна бібліотека України ім. В.О. Сухомлинського - <http://www.dnpb.gov.ua/>
4. Національна бібліотека України ім. В.І. Вернадського -- <http://www.nbuv.gov.ua/>
5. Національна медична бібліотека США – MEDLINE [www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed)
6. Національна наукова медична бібліотека України -- <http://www.library.gov.ua/>

Електронне навчальне видання комбінованого використання  
Можна використовувати в локальному та мережному режимі

**Шерстюк Сергій Олексійович**  
**Наконечна Світлана Анатоліївна**  
**Іваненко Марина Олегівна**

## **БІОЛОГІЯ**

**У двох частинах**

### **ЧАСТИНА I**

Методичні рекомендації  
для самостійної роботи здобувачів вищої освіти 1-го курсу  
навчання медичного факультету з дисципліни «Біологія»  
спеціальності «Терапія та реабілітація»

В авторській редакції

Підписано до розміщення 21.05.2025. Гарнітура Times New Roman.  
Ум. друк. арк. 6,05. Обсяг 2,631. Зам. № 445/25.

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна,  
61022, м. Харків, майдан Свободи, 4  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3367 від 13.01.2009  
Видавництво ХНУ імені В. Н. Каразіна