ГЕНОМ ЛЮДИНИ ТА МЕТОДИ ЙОГО ВИВЧЕННЯ
ЛЕКЦІЯ 2

Тема: Генотип та фенотип

План:
1. Властивості генотипу
2. Каріотип як матеріальна складова геному
3. Фенотип як прояв генотипу
4. Етіологічні чинники спадкових захворювань людини

1. Властивості генотипу

Організація спадкового матеріалу на організмовому рівні має такі властивості:

- здатність до самовідновлення і самокорекції у ряді популяцій клітин;
- підтримання сталості каріотипу в наступних поколіннях організмів;
- здатність до рекомбінації спадкового матеріалу в генотипі;
- здатність до зміни геномної організації спадкового матеріалу (за рахунок геномних мутацій).

В організмі людини існує близько 200 різних клітинних фенотипів. Вони відрізняються тим, які гени у них експресуються, а також сигналами, що визначають час експресії гену та набору генів. Усередині кожного типу є спектр підтипів, популяцій клітин на різних рівнях цитодиференціювання, а також високоспеціалізованих клітин, які часто можна виявити за їхнім спеціалізованим клітинним фенотипом. Таким чином, близько 200 різних типів клітин людського організму можуть бути згруповані за функціональним принципом.

Більшість різних морфологічних форм — результат специфічного набору генів, що експресуються в клітині. Зовнішні сигнали, що отримує клітина, часто стимулюють транскрипцію генів, які контролюють інші фактори транскрипції, що, у свою чергу, «запускають» транскрипцію груп структурних генів. Це призводить до диференціювання фенотипу клітини. Такий порядок регуляції генів спостерігається під час дозрівання клітини. Існують спеціальні відділи у клітині, де активність продукту гена може регулюватися іншими способами на доповнення до контролю на рівні транскрипції.

2.Каріотип як матеріальна складова геному

Постійність каріотипу людини забезпечує її існування як виду. Підтримання сталості каріотипу в наступних поколіннях забезпечує мейотичний поділ соматичних клітин із утворенням гаплоїдних гамет, які при злитті відновлюють диплоїдний набір хромосом у зиготі.

Рекомбінація спадкового матеріалу у генотипі людини відбувається за рахунок перекомбінації гомологічних хромосом та правильного кросинговеру

під час редукційного поділу мейозу. Тільки комбінацій хромосом може бути 2 у 23 ступені. Тому люди фенотипово настільки не схожі між собою.

Каріотип єдиний для великих і малих рас, народностей, націй. Доказ цього – народження повноцінних дітей у міжрасових і міжнаціональних шлюбах.

Каріотип людини може змінюватися унаслідок мутацій. Наприклад, синдром Дауна, що є трисомією 21-ї пари аутосом. У хворих порушується розумовий розвиток, тривалість життя невелика (зазвичай не більше 30 років), розміри голови зменшені, обличчя пласке, розріз очей косий тощо. Незважаючи на ці вади, такі діти вирізняються доброзичливістю і слухняністю.

Поява третьої хромосоми в 8-й парі також призводить до порушень, однак не таких значних: косоокість, укорочені пальці, збільшені розміри вух і носа, незначна розумова відсталість. Трапляються мутації, коли кількість хромосом не збільшується, а зменшується. У людини зародки, що мають у хромосомному наборі 44 аутосоми та лише одну Х-статеву хромосому, розвиваються в жіночий організм зі значними порушеннями будови та життєвих функцій (укорочена шия з крилоподібною згорткою шкіри, порушення формування кісток, кровоносної системи, статеві залози не розвинені). Трапляються чоловіки із зайвою Х-хромосомою (одна, дві чи три). Найчастіше зустрічається варіант ХХУ. Частота появи хлопчиків з цією мутацією становить 1 на 500–700 новонароджених. Для чоловіків із цим синдромом Клайнфельтера характерні високий зріст, видовжені кінцівки, відносно короткий тулуб, безпліддя, схильність до ожиріння, кволість, а також часто — розумова відсталість.

Таким чином, ступінь і характер порушень залежать від того, у якій саме парі відбулися зміни кількості хромосом. Як правило, анеуплоїди стерильні, адже у них неправильно відбувається мейоз у статевих залозах, якщо вони і присутні.

Популяції людей тривалий час формувалися шляхом вільного схрещування особин з різними генотипами, тобто шляхом панміксії підтримувалася відносно постійна частота алельних генів. Протягом останнього століття відбувається значна міграція населення, що позитивно впливає на генетичну структуру людських популяцій. Концентрація шкідливих генів знижується швидше, ніж менш шкідливих, і, навпаки, концентрація корисних мутацій збільшується швидше, ніж менш корисних.

3. Фенотип як прояв генотипу

Формування фенотипу людини – генетично визначений процес, який залежить від умов середовища життя та сформувався в процесі еволюції.

Фенотип – це сукупність усіх ознак (зовнішніх і внутрішніх) і властивостей організму, які можна спостерігати під час анатомічних, фізіологічних, морфологічних і цитологічних досліджень. Фенотип є результатом реалізації генотипу за певних умов зовнішнього середовища. У фенотипі майже ніколи не реалізуються всі генетичні можливості, а лише

частина з них, для яких умови були оптимальними. Так, зміна зовнішнього середовища або генотипу може спричинити відхилення від нормального фенотипу. Наявність певних генів не означає, що їхня дія завершиться розвитком відповідних ознак. На дію багатьох генів впливає зміна зовнішнього середовища. Наприклад, кількість еритроцитів у людини може змінюватися залежно від висоти місцевості над рівнем моря.

На взаємодії спадкових чинників (генотипу) і чинників навколишнього середовища ґрунтується розвиток мультифакторіальних захворювань (захворювань зі спадковою схильністю). До них належать: цукровий діабет, бронхіальна астма, виразкова хвороба шлунка тощо.

В одних випадках зовнішнє середовище значно впливає на прояв генотипу, а в інших — менше. Зрозуміти, наскільки ознака (хвороба) залежить від спадкових особливостей організму, а наскільки – від середовища, допомагає близнюковий метод вивчення спадковості людини, який ґрунтується на вивченні частоти захворювань у монозиготних і дизиготних близнюків.

Так, знання коефіцієнтів спадковості й середовища допомагають медичному працівнику виявити конкретні чинники, що посилюють або послаблюють вплив зовнішнього середовища. На підставі цих знань можна успішно й цілеспрямовано проводити профілактику захворювань.

Зміни фенотипу можуть бути зумовлені генетично. Наприклад, різні фенотипні групи крові за системою АВО у людини викликані комбінацією алельних генів.

Таким чином, наведені приклади яскраво демонструють, що в реалізації фенотипу важливу роль відіграють як складові генотипу, так і фактори зовнішнього середовища.

4. Етіологічні чинники спадкових захворювань людини

Спадковість і середовище є етіологічними чинниками, і відіграють певну роль у патогенезі будь-якого захворювання. З огляду на це, усі форми патології людини можна поділити на 4 групи.

Першу групу становлять спадкові захворювання, в розвитку яких основну етіологічну роль відіграють спадкові чинники, а вплив середовища лише модифікує їхній прояв.

Друга група – це спадкові хвороби, зумовлені патологічними мутаціями. Однак для їх прояву потрібен специфічний вплив зовнішнього середовища. Прикладом може бути прояв недостатності HbS у гетерозиготних носіїв за зниженого парціального тиску кисню.

До третьої групи належить переважна більшість розповсюджених захворювань, особливо серед людей старших вікових груп (гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, виразкова хвороба тощо). Основним етіологічним чинником у їх розвитку є несприятливі фактори довкілля, однак реалізація їхньої дії залежить від генетичної схильності. Ці хвороби ще називають мультифакторними або хворобами з генетичною схильністю.

ГЕНОМ ЛЮДИНИ ТА МЕТОДИ ЙОГО ВИВЧЕННЯ

Четверта група – це відносно невелика група захворювань, у розвитку яких виключну роль відіграють чинники зовнішнього середовища (травми, опіки, інфекції).

Таким чином, фенотип людини є результатом взаємодії історично сформованого генотипу, який реалізується під впливом чинників довкілля. Більшість філогенетично сформованих фенотипових ознак людини має адаптивний характер.

Зміна зовнішнього середовища або генотипу може спричинити відхилення від нормального фенотипу.

Так, фенотипи корінних мешканців екваторіальних районів Землі істотно відрізняються від фенотипів корінних жителів Скандинавського півострова, що є пристосуванням до життя у різних умовах. У мешканців північних районів обмін речовин інтенсивний. Основу їхнього раціону становлять білки та жири. У людей, які пристосувалися до вологого, холодного клімату і кисневої недостатності півночі, також підвищений газообмін, високий вміст холестерину в плазмі крові та мінералізація кісток скелета, а також значно більший шар підшкірного жиру (для теплоізоляції). У корінних жителів Півдня середня маса тіла менша, підшкірний жир не дуже розвинений, довгі, худорляві кінцівки.

Вплив гірського клімату на організм людини.

Деякі міста розташовані на значній висоті над рівнем моря: Мехіко — 2277 м, Аддис-абеба — близько 2000 м. На великій висоті розташовано багато сільських поселень у Гімалаях, на Кавказі, у Памірі та в інших регіонах. Популяції людей, що здавна живуть в умовах високогір'я, мають підвищений вміст гемоглобіну в крові та кількість еритроцитів до 8 млн. на 1 мм³.

Не кожна людина, яка потрапила в умови гірського клімату, може подолати його вплив. Це залежить від індивідуальних ознак і властивостей організму, від тренування. Якщо адаптації не відбулося, у людини внаслідок падіння парціального тиску кисню розвивається гірська хвороба. Її спричинює нестача кисню (гіпоксія) у тканинах організму. Не кожен генотип може забезпечити зміни фенотипу в умовах високогір'я.

Механізм адаптації людини до дії високої температури.

Висока температура середовища збуджує теплові рецептори, імпульси яких спричиняють рефлекторні реакції, спрямовані на підвищення тепловіддачі. При цьому розширюються судини шкіри, збільшується кровообіг, теплопровідність периферичних тканин зростає у 5–6 разів. Якщо для підтримання теплової рівноваги цього недостатньо, то підвищується температура шкіри, і починається рефлекторне потовиділення — найефективніший спосіб віддачі тепла. Люди, які живуть у місцях із підвищеною температурою, мають особливості в будові тіла. Наприклад, аборигени Центральної Америки, Південної Індії та інших регіонів із жарким кліматом мають довгі худорляві кінцівки, невелику масу тіла, підшкірний жир не дуже розвинений. Місцеве населення більш адаптоване до цих умов, ніж люди, котрі приїхали сюди із помірної зони.

ГЕНОМ ЛЮДИНИ ТА МЕТОДИ ЙОГО ВИВЧЕННЯ

Механізм адаптації людини до дії низьких температур і вологого холодного клімату.

Внаслідок подразнення холодових рецепторів змінюються рефлекторні реакції, що регулюють збереження тепла: звужуються кровоносні судини шкіри, що на третину зменшує тепловіддачу організму. Важливо, щоб процеси теплоутворення і тепловіддачі були збалансованими. Переважання тепловіддачі над теплоутворенням спричиняє зниження температури тіла та порушення функцій організму. При температурі тіла +35 °С спостерігається порушення психіки. Подальше зниження температури уповільнює кровообіг, обмін речовин, а при температурі тіла нижче +25 °С зупиняється дихання.

У мешканців північних районів обмін речовин інтенсивний. Основну частину їхнього раціону становлять білки і жири.

У людей, які пристосувалися до вологого, холодного клімату й кисневої недостатності Півночі, також підвищений гемоглобін, високий вміст холестерину в плазмі крові та мінералізація кісток скелета, значно більший шар підшкірного жиру, який виконує функцію теплоізолятора).

Проте не всі люди мають однакову здатність до адаптації. У деяких осіб, в умовах Півночі, захисні механізми й адаптивна перебудова організму можуть спричинити дезадаптацію – низку патологічних змін, які називають «полярною хворобою».

Одним із найважливіших чинників, що забезпечують адаптацію людини до умов Крайньої Півночі, є потреба організму в аскорбіновій кислоті (вітамін С). Вона підвищує стійкість організму до бактеріальних інфекцій, інтенсивність фагоцитозу і вироблення антитіл.

Формування фенотипу визначають також взаємодія алельних (повне та неповне домінування, проміжний характер успадкування ознак) і неалельних (епістаз, компліментарність, полімерія) генів та їхня множинна дія.

На формування фенотипу людини також впливає позаядерна спадковість. Мітохондрії мають власний спадковий матеріал – кільцеву молекулу ДНК. Оскільки сперматозоїди не передають своїх мітохондрій при заплідненні, то до зиготи мітохондрії потрапляють з цитоплазми яйцеклітини. Отже, ознаки, закодовані у генах мітохондрій, можуть проявлятися у фенотипах особин обох статей, однак успадковуються по материнській лінії.