В. М. ТОЦЬКИЙ

ГЕНЕТИКА

2-е видання,
виправлене та доповнене

Затверджено
Міністерством освіти і науки України
як підручник для студентів біологічних спеціальностей вищих навчальних закладів
(Лист № 1/11-4302 від 13.11.2001 р.)

Одеса
«Астропринт»
2002

ББК 28.04я73
Т639
УДК 575(075.8)

У підручнику викладено найважливіші досягнення і проблеми генетики — від класичних законів Г. Менделя до сучасних уявлень про молекулярні основи спадковості і мінливості. За змістом книга відповідає вимогам типових навчальних програм університетів з дисциплін «Генетика з основами селекції» та «Молекулярна біологія». З урахуванням сенсаційних досягнень генетики в останні десятиріччя особлива увага в книзі надається матеріалам таких розділів, як «Організація і функція геномів», «Молекулярні механізми основних генетичних процесів», «Генетичні основи онтогенезу», «Генетика людини та медична генетика», деяким іншим.

Підручник рекомендований студентам і аспірантам усіх біологічних спеціальностей університетів. Водночас він може бути корисним для студентів та викладачів медичних університетів, а також вчителям біології середніх учбових закладів (шкіл, гімназій, ліцеїв тощо).

Рецензенти: *В. Г. Шахбазов*, професор, зав. кафедрою генетики і цитології Харківського державного університету;

Ю. М. Сиволап, професор, академік УААН, директор Південного біотехнологічного центру у рослинництві УААН

Т $\frac{1903020000—083}{549—2002}$ Без оголош.

ISBN 966—549—785—5

© В. М. Тоцький, 2002

Передмова

У 2000 р. генетиці як самостійній науці виповнилося 100 років. За незначний відрізок часу генетика пройшла переможний шлях від простого осмислення величезної фундаментальної значимості раніше відкритих законів Г. Менделя до глибокого розуміння явища спадковості і мінливості на молекулярному рівні та до ефективного втручання людини у структуру і функцію геномів в інтересах людства.

Сьогодні генетика є теоретичною і методологічною основою інших біологічних наук, її справедливо вважають центральною наукою в біології. Разом з тим генетика успішно розвивається завдяки успіхам і досягненням інших природничих наук — таких як фізика, хімія, математика, молекулярна біологія, мікробіологія, вірусологія, ботаніка, зоологія та інші. Сьогодні не можна уявити кваліфікованого біолога або лікаря без знання основ генетики. Велику допомогу тим, хто вивчає та викладає генетику, надали відомі видання, серед яких «Генетика» (1977) Г. В. Гуляєва, «Основы современной генетики» (1979 і 1983) С. М. Гершензона, «Общая генетика» (1985) С. І. Аліханяна, А. П. Акиф'єва і Л. С. Черніна, «Генетика» (1985) М. П. Дубініна, «Генетика с основами селекции» (1989) С. Г. Інге-Вечтомова та деякі інші підручники і монографії. В останні роки вийшли у світ сучасні підручники, написані українською мовою, серед них — перше видання (1998) «Генетики» В. М. Тоцького, «Генетика з основами селекції» (2000) С. І. Стрельчука, С. В. Демідова, Г. Д. Бердишева та Д. М. Голди, а також деякі інші видання.

Пропонована нами книга написана з урахуванням специфіки викладання генетики на біологічних факультетах університетів у межах спеціальностей «Біологія», «Мікробіологія», «Генетика» та деяких інших. Крім загальних сучасних уявлень про спадковість і мінливість, книга містить також дещо розширену і поглиблену інформацію з молекулярної генетики, мутагенезу, генетики популя-

цій, індивідуального розвитку, генетики людини, генетичних аспектів патології тощо. Ці матеріали можуть бути використані для індивідуальної підготовки відповідних спеціалістів, магістрів, аспірантів, а також для розробки загальних і спеціальних курсів, необхідних для підготовки спеціалістів-генетиків.

Особливістю пропонованої книги є підвищена увага автора до людини як об'єкта генетики. Крім спеціального розділу, який присвячено успіхам антропогенетики і медичної генетики, чимало інформації, отриманої генетиками в спостереженнях на людині, містять і інші розділи книги.

Враховуючи триступеневу систему навчання у вузах, розділи книги містять дещо спрощену інформацію у вигляді окремих підрозділів, передмов або узагальнень, розрахованих головним чином на мінімум знань, необхідних бакалавру. В подальшому цей матеріал конкретизується і поглиблюється. Послідовність викладення матеріалу в книзі обумовлена багаторічним досвідом автора і його колег щодо читання лекцій з курсів генетики та молекулярної біології.

Побудова підручника може показатись дещо незвичною. Вже на початку книги викладена сучасна інформація про структуру ДНК та молекулярні механізми основних генетичних процесів. Це дало можливість у подальшому поєднувати дані класичної і молекулярної генетики, не розриваючи ці два напрямки однієї науки. Досягнення генної інженерії не складають окремого розділу книги, а є складовою частиною розділу «Генетичні основи селекції». Поняття про ген дано вже на початку книги і поглиблюється з кожним новим розділом, але остаточно і всебічно обговорюється в окремому розділі «Проблеми дослідження гена» після викладення закономірностей успадковування, мутаційного процесу, генетичної рекомбінації та інших матеріалів, без яких сучасну теорію гена зрозуміти не можна.

Зроблена спроба створити книгу, кожен розділ якої міг би сприйматись окремо згідно з бажанням та інтересами читача.

Перше двотомне видання «Генетики» (1998) отримало схвальну оцінку спеціалістів і було серед 45 номінантів, допущених Комітетом з Державних премій України до участі в конкурсі на здобуття Державної премії з науки і техніки 2000 р. На жаль, у першому варіанті підручника не вдалося уникнути окремих похибок та неточностей, що було враховано за підготовки другого видання цієї книги.

За нового (однотомного) видання підручника в ньому дещо скорочено об'єм другорядної інформації, зате зроблена спроба уточнити та поглибити матеріали окремих розділів з урахуванням сучасних досягнень науки, особливо молекулярної генетики, молекулярної біології та біотехнології.

Велику допомогу в роботі над книгою побажаннями та зауваженнями надали В. Г. Шахбазов (Харківський національний університет), В. А. Кунах (Інститут молекулярної біології і генетики НАН України), Ю. М. Сиволап (Південний біотехнологічний центр у рослинництві УААН), М. Г. Максимов (Одеський селекційно-генетичний інститут УААН), викладачі і співробітники кафедри генетики та молекулярної біології Одеського національного університету.

Видання книги стало можливим завдяки моральній та фінансовій підтримці ректорату Одеського національного університету ім. І. І. Мечникова.

Всім, хто безпосередньо або посередньо сприяв виданню цієї книги, автор висловлює щиру вдячність і сподівається, що цей підручник при всіх його можливих недоліках буде корисним для молоді України.

Ваші зауваження та побажання просьба надсилати за адресою: 65026, м. Одеса, вул. Петра Великого, 2, Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова, зав. кафедрою генетики та молекулярної біології *Тоцькому Владлену Миколайовичу*. Телефон 68-11-02.

Розділ 1

ГЕНЕТИКА ЯК НАУКА

Роком народження генетики вважають 1900 р., коли одночасно і незалежно один від одного Г. де Фріз (Нідерланди), К. Корренс (Німеччина) і Е. Чермак (Австрія) повторно відкрили основні закони успадковування, зміст яких був опублікований Г. Менделем ще у 1865 році, але залишився поза увагою наукової громадскості. Назву «Генетика» в 1906 р. запропонував англійський вчений В. Бетсон. Він визначив генетику як науку, що вивчає фізіологію спадковості та мінливості — двох універсальних властивостей живої матерії. Слово «генетика» походить від латинського *genео* (породжую). Отже, генетика — це наука про дві найбільш універсальні властивості живих об'єктів — **спадковість** і **мінливість**.

Спадковість — ***це властивість батьків передавати свої ознаки і особливості розвитку наступному поколінню***. Вона забезпечує певну консервативність живої матерії завдяки наявності матеріальних носіїв спадковості — **генів**. **Успадковування** — ***це процес передачі генів (і відповідно ознак) нащадкам***.

Ген — *одиниця спадковості, що визначає окрему найбільш елементарну ознаку, наприклад, структуру однієї молекули РНК або поліпептиду* З точки зору молекулярної генетики, ген — це відрізок (фрагмент) молекули ДНК або РНК, що несе генетичну інформацію про елементарну функцію або ознаку. **Мінливість** — це властивість, протилежна спадковості. Її суть ***полягає в змінах структури та комбінацій спадкових задатків — генів і в змінах їх прояву в онтогенезі.***

1.1. Основна мета та проблеми генетики

Основну мету генетики коротко можна визначити у вигляді двох формулювань, перше з яких підкреслює фундаментальність та ве-

лике теоретичне значення генетичних досліджень, а друге вказує на їх практичну спрямованість в інтересах людини:

1) з'ясування існуючих закономірностей за спадковості і мінливості;

2) пошук шляхів практичного використання цих закономірностей в інтересах людини.

Основні проблеми, що підлягають вивченню, та відповідні розділи генетики виглядають так (табл. 1.1):

Таблиця 1.1

Основні проблеми та розділи генетики

Основні проблеми генетики	Відповідні розділи генетики
1. Цитологічна та молекулярна організація носіїв генетичної інформації	Загальна генетика
2. Зберігання, захист та передача нащадкам генетичної інформації, закономірності успадковування	Цитогенетика Молекулярна генетика
3. Реалізація генетичної інформації в клітині, взаємодія генів	Генетична інженерія
4. Зміни генетичної інформації (механізми мінливості)	Генетика популяцій
5. Пошук шляхів та методів штучного втручання в механізми успадковування та мінливості	Математична генетика
6. Генетичні механізми та регуляція індивідуального розвитку	Ті ж, крім того: Імуногенетика. Онтогенетика
7. Порівняльне вивчення генетики видів	Ті ж, крім того:
8. Синтез нових форм організмів, отримання їх високопродуктивних форм в інтересах людини	Порівняльна генетика Предметна генетика тварин, рослин та мікроорганізмів
9. Сворення наукових основ селекції	Генетичні основи селекції
10. З'ясування генетичних основ певної поведінки тварин та людини, створення наукових основ психології та психіатрії	Ті ж, крім того: Фізіологічна генетика Психогенетика
11. Генетичні основи охорони здоров'я (з'ясування етіології спадкових хвороб, хвороб із спадковою схильністю, генетичних особливостей реакцій різних людей на ліки тощо)	Ті ж, крім того: Генетика людини Медична генетика Фармакогенетика
12. Генетичні засади екології та охорони природи (збереження генофонду планети)	Ті ж, особливо: Генетика популяцій. Предметна генетика окремих видів. Екогенетика
13. Створення наукових основ еволюційного вчення	Ті ж, особливо: Генетика популяцій. Порівняльна генетика. Математична генетика

Генетика — це **методологічна основа** всіх біологічних наук, тому її вважають центральною наукою в біології.

Генетика має велике **світоглядне** значення, бо це теоретична основа еволюційного вчення, наука, що відкриває шлях до пізнання суттєвості життя. Не можна не звернути уваги на істотне практичне значення цієї науки для людства, бо генетика має пряме відношення до селекції, охорони природи, екологічних проблем, проблеми охорони здоров'я тощо.

Слід зазначити, що в усіх зазначених напрямах генетика досягла значних успіхів.

1.2. Зв'язок генетики з іншими науками. Методи генетики

Спадковість і мінливість можна досліджувати на різних рівнях — молекулярному, клітинному, на рівні організму або популяції. Так, наприклад, структуру гена, його безпосередню функцію можна визначити лише на рівні молекули ДНК, хоч посередньо функцію гена і його успадковування можна досліджувати, вивчаючи окремі білки або фенотипові ознаки (тобто особливості метаболізму, морфології або фізіології). Саме тому генетика широко використовує методи цитології, біохімії, молекулярної біології і всіх інших наук. Від зоології та ботаніки виникла популяційна генетика. Так само існує генетика мікроорганізмів, вірусів, генетика окремих тварин і рослин, що свідчить про тісний зв'язок генетики з іншими біологічними дисциплінами. Не менш важливий для генетики зв'язок з такими науками, як філософія, хімія, фізика, математика, методичні арсенали яких мають велике значення для прогресу генетики.

Основним методом генетики є **генетичний аналіз**. Цей метод поєднує в собі можливості специфічного для генетики гібридологічного аналізу з іншими методичними підходами — штучним отриманням мутацій, цитологічними, біохімічними, молекулярногенетичними та іншими дослідженнями.

Метод гібридологічного аналізу полягає в гібридизації і кількісному врахуванні розщеплення ознак серед нащадків наступних поколінь. В завершеному вигляді цей метод був запропонований Г. Менделем, який вперше використав кількісний підхід при дослідженні наслідків схрещувань і побудові гіпотез для пояснення результатів цих схрещувань. З тих пір математичний метод дослі-

дження, який передбачає порівняння кількісних даних досліду з теоретично очікуваними, став невід'ємною складовою генетичного аналізу.

Цитологічний метод використовується для вивчення клітини як носія і місця реалізації генетичної інформації. Дослідження будови хромосом разом з гібридологічним аналізом лежить в основі **цитогенетики**.

Генетика активно використовує методи всіх суміжних наук — фізики і біофізики, хімії і біохімії, молекулярної біології і імунології, мікробіології і вірусології, інших наук, які збагачують генетику і самі оновлюються в світлі її досягнень.

1.3. Окремі поняття та термінологія

Поруч з поняттям «ген» генетики широко використовують і інші: **геном**, **генотип**, **фенотип**. Відомо, що статеві клітини (гамети) диплоїдних організмів утримують лише половину хромосом у порівнянні з клітинами соми (тіла), тобто в них міститься гаплоїдний набір хромосом. Таким чином, диплоїдна клітина містить дві копії одного і того ж гена (одна копія від матері, інша — від батька); гамета утримує лише одну копію даного гена — або материнську, або батьківську.

Сукупність генетичної інформації в гаплоїдному наборі хромосом називають **геномом**. За зливання жіночої і чоловічої статевих клітин (запліднення) здійснюється об'єднання батьківського і материнського геномів у **диплоїдній зиготі**, з якої розвивається зародок, а згодом і організм. *Сукупність генетичної інформації, властиву соматичній клітині даного організму, називають* **генотипом**. Дуже часто генотипами генетики називають самі організми.

Інформація певного генотипу реалізується у вигляді **фенотипу** — *сукупності ознак і властивостей, характерних для даного організму (генотипу)*. Кожна функція або ознака забезпечується функцією одного або багатьох білків (інколи РНК). Саме структуру цих білків (точніше — необхідних для їх синтезу РНК) і кодують гени. Слід пам'ятати, що білок з четвертинною будовою, який містить різні за первинною структурою поліпептиди, кодується не одним, а більшою кількістю генів. Крім того, деякі складні ознаки визначаються функцією декількох білків. Таким чином, всі ознаки можна поділити на **моногенні** та **полігенні**. *Моногенні*

ознаки називаються **фенами**. *Складні (полігенні) ознаки складаються з двох або більшої кількості фенів.*

Таким чином, фенотип можна розглядати як певну суму моногенних ознак, тобто **фенів**. Вивчаючи поведінку фенів, можна судити про успадковування та функцію генів. Першим це зробив Г. Мендель, який є автором гібридологічного аналізу — основного методу генетики. В основі методу лежить уява про **дискретність** (розподільність) генотипу і фенотипу, складовими частинами яких є відповідно гени і фени. Щодо генів, то їх поділяють на **структурні** (відповідають за синтез функціонально активних білків) та **регуляторні**. Останні несуть інформацію про продукти (РНК та білки), які регулюють функцію інших генів. Таким чином, регуляторні гени фактично теж є структурними генами. Продукти регуляторних генів є **трансактивними**, тобто такими, що діють на відстані. Крім зазначених генів, до складу геному входять ще так звані **акцепторні** або **регулювальні ділянки**, які не несуть інформації про якісь певні продукти, але можуть зв'язувати продукти регуляторних генів і тим самим впливати на інтенсивність вияву (експресії) структурних генів. Це так звані **цис-активні послідовності** ДНК.

Кожен структурний ген виявляється у фенотипі як відповідна елементарна ознака, тобто фен, на тому чи іншому рівні системної організації клітини чи організму. Деякі фени можна визначити з допомогою звичайних органів почуття — зору, дотику тощо. Прикладом може бути забарвлення насіння гороху (жовте або зелене), антоціанове (фіолетово-червоне) забарвлення органів у деяких рослин (наприклад, кукурудзи) і т. ін. Для визначення інших фенів, наприклад, наявності у клітині певних РНК чи білків, необхідні досить складні інструментальні методи.

Фенотипові ознаки поділяють на **якісні** та **кількісні**. Якісні ознаки здебільшого не мають кількісних вимірів і бувають альтернативними. Так, насіння гороху може бути жовтим або зеленим. Проміжних форм тут немає, бо кожна з цих якісних ознак визначається одним геном і лише один ген у цьому випадку проявляється у фенотипі. Винятком з цього правила є *лише випадки проміжного успадковування та кодомінування* (розділ 1.4).

Будь-яка елементарна ознака (рис. 1.1) визначається функцією певного білка, що, в свою чергу, кодується структурою іРНК, і, врешті решт, відповідним геном (фрагментом молекули ДНК, у деяких вірусів — РНК). Кількісні ознаки (наприклад, жирномолочність, вага 1000 зерен у злакових, несучість курей тощо) не виявляють альтернативності (завжди є перехідні форми), і,

як правило, визначаються не одним, а кількома або багатьма генами.

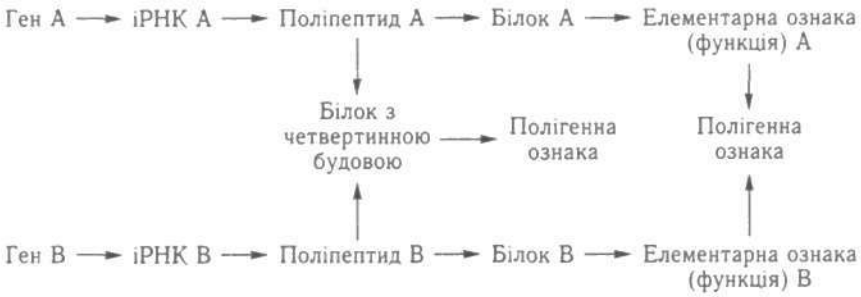


Рис. 1.1. Можливі шляхи реалізації інформації генів у клітині за вияву моногенних та полігенних ознак

Основоположником вчення про закономірності успадковування кількісних ознак є шведський вчений З. Нільсон-Еле.

1.4. Алельність гена та множинний алелізм

Як вже зазначалося, ген, що обумовлює певну ознаку, в генотипі соматичної диплоїдної клітини знаходиться у вигляді двох копій — одна від матері, друга — від батька. Нерідко ці два гени неідентичні, тобто представлені двома різними **алелями** (грецьке *allēlōn* — взаємно). **Алель** — *це структурна різновидність даного гена*. В багатьох випадках одна із таких різновидностей являє собою **домінантний алель**. За його наявності інші алелі гена не виявляються і тому називаються **рецесивними**. Домінантні гени позначають великими буквами того чи іншого алфавіту (*A*, *B*, *C*, *D* і т. ін.), а рецесивні алелі цих генів — тими ж, але малими буквами (наприклад, *a*, *b*, *c*, *d* і т. ін.). Деякі алелі гена є рівнозначними щодо можливості їх вияву у фенотипі; такі гени називають **кодомінантними**.

Генотип диплоїдної клітини по кожному конкретному **локусу** (місцю) двох гомологічних хромосом зазначають двома буквами, залежно від наявних двох алелів гена у цьому локусі.

Якщо диплоїдна клітина в певному локусі містить дві однакові копії гена (обидві або домінантні, або рецесивні), то це називають

гомозиготою або гомозиготним станом відповідного гена (генотип *AA* або *aa*). Якщо ж гомологічні хромосоми містять різні алелі даного гена, то мова йде про **гетерозиготу** (генотип *Aa*). Кодомінантні алельні гени часто позначають одною і тою ж великою буквою, але з різними індексами справа від неї (наприклад, гени антигенів крові I^A та I^B, L^M і L^N тощо). Генотипи, що складаються із зазначених пар кодомінантних генів (I^AI^B, L^ML^N), є гетерозиготними, так само як і генотип *Aa*.

Дуже часто в популяції певний ген розповсюджується у вигляді численних структурних різновидностей. Це так звані **множинні алелі** даного гена, а наявність їх у природі відома як **множинний алелізм**. Зрозуміло, що клітини диплоїдного організму можуть утримувати лише два алелі із серії множинних алелів.

Гени із серії множинних алелів позначають певним буквеним або цифровим індексом справа від символу гена. Так, у кроликів відома серія множинних алелів гена *C*, що відповідає за пігмент шерсті і райдужної оболонки ока: *C* — чорна шерсть, c^{ch} — шиншила, c^m — мардер, c^h — горностай, *c* — альбінос. За ступенем домінантності ці гени розташовуються в певному порядку ($C > c^{ch} > c^m > c^h > c$). Фенотипи кролів за забарвленням шерсті та генотипи, що їм відповідають, виглядають так:

Фенотип кролика (забарвлення шерсті)	Генотипи по локусу С
Чорний	CC, Cc^{ch}, Cc^m, Cc^h, Cc
Шиншила (світло-коричневий)	$c^{ch}c^{ch}$, $c^{ch}c^m$, $c^{ch}c^h$, $c^{ch}c$
Мардер (дуже світло-коричневий)	c^mc^m, c^mc^h, c^mc
Гімалайський або горностайовий (білий, але виступаючі частини тіла — вуха, лапи, хвіст та мордочка — чорні)	c^hc^h, c^hc
Альбінос	cc

У людини є три алелі, що визначають групи крові O, A, B, AB. Це серія алелів I^A, I^B, i^o. Алель i^o — рецесивний по відношенню до інших, а алелі I^A і I^B — кодомінантні, тобто їх продукти (відповідні антигени еритроцитів) одночасно виявляються у гетерозигот I^AI^B.

Фенотипи (групи крові системи АВО) та генотипи, що їх обумовлюють, виглядають так:

Група крові	Структура генотипу	Група крові	Структура генотипу
O	i^oi^o	B	I^BI^B, I^Bi^o
A	I^AI^A, I^Ai^o	AB	I^AI^B

Як видно з наведених прикладів, один і той же фенотип може визначатися різними генотипами, а серії множинних алелів можуть складатись із домінантних, рецесивних та кодомінантних генів.

1.5. Скорочене позначення генів у генетиці

Символи для позначення генів у генетиці неоднозначні. В більшості випадків ген позначають буквами латинського або іншого алфавіту і курсивом. Домінантний ген, як вже зазначалося, позначається великою буквою, але може також позначатися знаком «+», рецесивний ген — малою буквою. Так, записом w^+ позначається домінантний ген дрозофіли, який обумовлює дикий фенотип, тобто темно-червоне забарвлення фасеток ока; запис *w* означає рецесивний алель цього гена (фасетки незабарвлені, очі білі).

В інших випадках гени позначаються двома-трьома першими буквами латинського, англійського чи іншого за походженням слова, що означає певну функцію, фенотиповий вияв, назву продукту або інші особливості даного гена. Наприклад, п'ять генів кишкової палички, що кодують ферменти синтезу триптофану, позначають символами *trpA*, *trpB*, *trpC*, *trpD*, *trpE*; гени, що визначають структуру ДНК-полімераз, — *polA*, *polB*, *dnaE* та інші; алозими алкогольдегідрогенази дрозофіли кодуються алельними генами Adh^S, Adh^F тощо.

В генетиці мікроорганізмів скорочення назви гена набирається малими буквами і курсивом (*lac*); позначення фенотипу — в такий же спосіб, але перша буква завжди велика, а шрифт — прямий (Lac). У верхній частині символу фенотипу (справа цього скорочення) ставиться індекс, що вказує на статус відповідної ознаки у бактерії: Lac^+, Lac^-, Str^r, Str^s, Leu^+, Leu^-, His^+, His^- і т. ін., де знак «+» означає наявність відповідної ознаки, «—» — її відсутність, *r* — резистентність, а *s* — чутливість до певної хімічної сполуки або до дії іншого чинника (в наведеному прикладі — до стрептоміцину).

1.6. Основні етапи розвитку генетики

Людиною з давніх давен було спостережено принаймні три явища, що мають відношення до спадковості: 1) подібність ознак батьків та їх нащадків; 2) відмінності деяких ознак між ними; 3) ви-

никнення в поколіннях ознак, що були властиві далеким предкам. З незапам'ятних часів людина стихійно використовувала явище спадковості з практичною метою — для отримання сортів культурних рослин і порід свійських тварин. У процесі цієї довготривалої діяльності накопичувалися дуже цікаві і практично корисні спостереження щодо передачі різних ознак від батьків нащадкам у рослин і тварин.

У XVIII сторіччі цілеспрямовані спостереження в цьому напрямку провадив німецький ботанік І. Кельрейтер, який займався гібридизацією рослин. Кількість таких цілеспрямованих досліджень дуже зросла в XIX сторіччі. В основному цим займалися практики рослинництва і тваринництва (О. Сажре і Ш. Ноден у Франції, А. Гертнер у Німеччині, Т. Найт в Англії). Цікаві узагальнення були зроблені французом П. Люка, який зібрав різноманітну інформацію про успадковування ознак у людини. Однак чіткої уяви про закономірності успадковування ці досліди і спостереження не дали, бо у дослідників того часу не було науково обґрунтованих методичних підходів до вирішення складних проблем спадковості і мінливості.

Перші ідеї щодо природи спадковості висловили ще філософи древньої Греції — Демокріт, Гіпократ, Платон, Арістотель. Гіпократ вважав, що статеві продукти формуються за участю всіх органів і що ознаки батьків безпосередньо передаються нащадкам (теорія прямого успадковування).

Арістотель вважав, що репродуктивний матеріал заново продукується з поживних речовин, які спеціально призначені для побудови різних частин тіла (непряме успадковування).

Останнім варіантом теорії прямого успадковування була гіпотеза пангенезису Ч. Дарвіна (1868 р.). Згідно з цією гіпотезою всі клітини організму утворюють найдрібніші частинки — «гемули». Останні попадають в репродуктивні органи, і таким чином певні ознаки передаються нащадкам. Ця гіпотеза, що дуже нагадує погляди Гіпократа, допускала успадковування набутих в онтогенезі ознак, і тому була більш сприйнятлива з позицій ламаркізму, ніж еволюційної теорії самого Дарвіна.

У 80-х роках XIX сторіччя теорію пангенезису і ідею про успадковування набутих за життя корисних ознак жорстко розкритикував А. Вейсман. Він сприйняв ідею німецького ботаніка К. Негелі про існування в кожній клітині організму особливої речовини («ідіоплазми») — носія спадкових властивостей. Вейсман вважав, що в повному об'ємі ця гіпотетична речовина («зародкова плазма») міститься тільки в статевих клітинах. Спираючись на існуючу в той час інформацію, накопичену цитологами, Вейсман ототожнив за-

родкову плазму з хромосомами ядра, і тому його вважають предтечею хромосомної теорії спадковості. Якщо врахувати, що в кінці XIX сторіччя було немало відкриттів щодо будови клітини, поведінки хромосом під час клітинного поділу і запліднення, ролі ядра в спадковості і т. ін., то не дивно, що теорія Вейсмана підготувала біологів до корінного перегляду поглядів на спадковість зразу ж після перевідкриття законів Г. Менделя у 1900 р.

Хоч у багатьох відношеннях гіпотеза Вейсмана була правильною, вона, як і всі інші, що їй передували, була в основному умоглядною, бо не мала експериментального підгрунтя. Взагалі вся інформація, що була відома науковій громадськості в той час про спадковість, — умоглядні гіпотези античних філософів, успіхи емпіричного рослинництва і тваринництва, умоглядні гіпотези Ч. Дарвіна, К. Негелі, А. Вейсмана та інших дослідників — можна розглядати лише як витоки сучасної наукової генетики. Міцну основу для появи цієї науки створили численні відкриття біологів XIX сторіччя, серед яких найбільшу роль відіграли:

1) створення і розвиток клітинної теорії (М. Шлейден, Т. Шванн, Р. Вірхов);

2) вчення про походження видів (Ч. Дарвін);

3) відкриття мітозу і мейозу (Е. С. Страсбургер, В. Флемінг, Е. ван Бенеден);

4) з'ясування механізмів запліднення (Е. ван Бенеден, О. Гертвіг, І. М. Горожанкін);

5) виникнення ядерної теорії спадковості (В. Ру, Е. С. Страсбургер);

6) відкриття хромосом і встановлення факту постійності хромосомних наборів (В. Вальдейєр, Е. ван Бенеден, К. Рабль, Т. Бовері);

7) інші досягнення у вивченні особливостей соматичних і статевих клітин;

8) спростування Л. Пастером старих уявлень про можливість самозародження живих організмів.

Ці та інші досягнення біології вимагали свого пояснення з позицій вчення про спадковість і мінливість живих об'єктів.

Основи цього вчення були закладені ще у 1865 р. класичною працею Г. Менделя «Досліди над рослинними гібридами», однак, як це не дивно, менделівські закони успадковування залишалися невідомими більшості біологів ще протягом 35 років. «Вина» Г. Менделя в тому, що своїми дослідженнями він набагато випередив загальний розвиток науки, і значення цих досліджень не змогли оцінити його сучасники.

Згодом з'ясувалося, що закономірності, встановлені Г. Менделем, мають універсальний характер і можуть бути простежені як на рослинах, так і на тваринних об'єктах (лабораторних гризунах,

курах, метеликах і т. п.). Протягом короткого часу генетика сформувалась як самостійна біологічна наука і отримала широке визнання.

За М. П. Дубініним, розвиток генетики можна поділити на три основних етапи, між якими немає чітких розмежень.

Перший — це епоха класичної генетики з 1900 по 1930 р. За цей час остаточно утвердився менделізм, відкрито явище зчепленого успадковування, створена теорія гена і хромосомна теорія спадковості. Важливе значення мали також розробки вчення про фенотип і генотип, про взаємодію генів, упровадження генетичних принципів індивідуального добору в селекцію, вчення про мобілізацію генетичних ресурсів планети для задач селекції (М. І. Вавілов) та ін.

Другий етап — з 1930 по 1953 р. — відомий під назвою неокласицизму. В ці роки була відкрита можливість штучного мутагенезу; остаточно доведено, що ген — це дискретна система, яка складається із частин; обгрунтовано принципи генетики популяцій і еволюційної генетики; виникла біохімічна генетика, яка показала роль генів у процесах обміну речовин; отримані докази генетичної ролі ДНК.

З 1953 р., після опублікування праці Дж. Уотсона і Ф. Кріка про структуру ДНК, розпочався період так званої молекулярної генетики, однак справедливіше вважати його епохою синтетичної генетики. Справа в тому, що молекулярні і генноінженерні підходи не замінили і не витіснили загальну і предметну генетику організмів, — вони увійшли до них органічною складовою частиною, забезпечивши новий рівень досліджень в усіх сферах і напрямах. Завдяки такому синтезу досягнуто нового рівня в розвитку теорії гена і мутагенезу, біохімічної і еволюційної генетики, імуногенетики, генетики людини, інших розділів науки про спадковість і мінливість. В останні роки значно зросло значення генетики для практики медицини і сільського господарства, охорони і раціонального використання природних ресурсів, створення світоглядних і соціальних засад людського суспільства.

В наші дні, ставши ключовою наукою біології і перебуваючи у тісному зв'язку з практичними запитами людства, генетика в цілому і її численні наукові напрями розвиваються дуже бурхливо. В першу чергу це стосується молекулярної генетики. Завдяки їй виникла нова галузь науки — **генна інженерія**, яка дає можливість маніпулювати індивідуальними генами, отримувати in vitro їх нові поєднання, викликати мутації за бажанням дослідника, переносити гени одних організмів у клітини інших і таким чином створювати біологічні системи, яких ніколи не було у природі, але які можна

використовувати як вихідний матеріал для селекції або в інших біотехнологічних цілях.

1.7. Розвиток генетики в Україні

В XIX сторіччі київський ботанік І. Ф. Шмальгаузен (батько видатного зоолога І. І. Шмальгаузена) був одним із небагатьох вчених світу, хто високо оцінив значення класичної праці Г. Менделя і зробив посилку на неї в своїй дисертації. На жаль, і після цього робота Г. Менделя залишилась поза увагою світової науки.

Учень і послідовник професора Київського університету С. Г. Навашина Григорій Андрійович Левицький (1878—1942) своїми дослідженнями по вивченню цитологічних явищ запліднення вніс істотний вклад у світову генетичну науку. В 1924 р. вийшла в світ оригінальна праця вченого «Матеріальні основи спадковості», в якій було викладено основні досягнення генетики і вперше широко висвітлено проблему нехромосомної спадковості.

Г. А. Левицького справедливо можна вважати засновником цитогенетики в нашій країні, одним з найталановитіших вчених. Однак яскравість таланту не врятувала вченого від образливих публічних нападок прибічників лжеакадеміка Т. Д. Лисенка та численних арештів. У 1942 р. він помер у в'язниці міста Златоуста.

Довгий час у колишньому СРСР замовчувалось ім'я генетика із світовим іменем — Ф. Г. Добржанського (1900—1975). Його згадували лише в негативному плані як менделіста-морганіста, зрадника Батьківщини. Ф. Г. Добржанський народився на Вінничині, а після закінчення Київського університету активно працював над генетичними проблемами в Київському Товаристві дослідників природи, будучи викладачем зоології. Його ранні праці були важливим внеском у розвиток деяких розділів генетики та еволюційного вчення. Пізніше свої дослідження Ф. Г. Добржанський продовжив уже в Америці, куди він виїхав у 1927 р.

Використовуючи структурну перебудову (транслокацію) між другою і третьою хромосомами, Ф. Г. Добржанський продемонстрував лінійне розміщення генів у хромосомах, а пізніше збудував першу цитологічну карту третьої хромосоми дрозофіли.

Різносторонність наукової діяльності Ф. Г. Добржанського дуже значна. Його справедливо вважають одним із засновників експериментальної і популяційної генетики. В серії фундаментальних статей він описав генетичні причини стерильності деяких гібридів, ге-

нетичну природу транслокацій та механізми мікроеволюції деяких видів, визначивши роль у ній природного добору. Ф. Г. Добржанський є також одним із засновників синтетичної теорії еволюції. Спадщина вченого дуже велика, і надто прикро, що на рідній землі — в колишньому СРСР — він не знайшов необхідних умов для роботи.

Інші перші українські генетики, імена яких добре відомі, — це І. І. Клодницький (1884—1952), професор Київського зоотехнічного інституту, А. О. Сапегін — професор Новоросійського (Одеського) університету та багато інших (розділ 16.10).

У 30—40-х роках в Україні, як і в усьому СРСР, йшов розгром генетики як науки, і кращі її представники були репресовані, розділивши трагічну долю всесвітньо відомого М. І. Вавілова, його співробітника Г. Д. Карпеченка та багатьох інших.

Відродження генетики в Україні розпочалось лише на початку 70-х років, коли вітчизняна біологія звільнилась від панування поглядів Т. Д. Лисенка.

Великий внесок у розвиток української генетики в довоєнні роки та в період її відродження внесли праці С. М. Гершензона, який є одним із класиків вітчизняної науки. Він був одним із перших дослідників, хто відкрив мутагенну дію у деяких хімічних сполук і, що найважливіше, — у ДНК і продуктів її розпаду; задовго до відкриття зворотної транскрипції передбачив її існування на підставі власних досліджень. Добре відомі роботи вченого в галузі генетики природних популяцій та з інших проблем генетики.

Сьогодні українська генетика займає достойне місце у світовій науці. Зусиллями українських вчених внесено істотний вклад у вивчення структури геномів, з'ясування механізмів функціонування та регуляції генетичних процесів, розроблено оригінальні методи штучного поліпшення генотипів, створено нові штами мікроорганізмів, породи тварин та сорти рослин (розділ 16.10).

Частина І

МАТЕРІАЛЬНІ ОСНОВИ СПАДКОВОСТІ

Розділ 2

КЛІТИНА ЯК НОСІЙ ГЕНЕТИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ

Спадковість забезпечується механізмами самовідтворення клітини, тобто її здатністю утворювати свої копії. Слід підкреслити, що клітина є єдиною матеріальною системою, яка в повному об'ємі здатна забезпечити основні властивості живої матерії: наявність необхідних речовин, енергії, інформації, механізмів саморегуляції і самовідродження, програми індивідуального розвитку та ін.

В 1858 р. Р. Вірхов, спираючись на клітинну теорію (М. Шлейден, Т. Шванн, 1839), сформулював знаменитий тезис «omnis cellula et cellula» («кожна клітина від клітини»). Цей постулат мав величезне методологічне значення, бо ставив вчення про клітину на матеріальну основу і відкидав будь-яку містику в поглядах на спадковість.

Важливою умовою, яка сприяла становленню генетики, були досягнення у вивченні особливостей соматичних і статевих клітин. Ще в 70-х роках минулого сторіччя І. Д. Чистяковим, Е. С. Страсбургером та іншими був відкритий **мітоз** або **каріокінез**. Ядерні елементи клітини В. Вальдейєр назвав **хромосомами**. В. Флемінг і М. Гейденгайн у процесі мітозу виділили фази: профазу, метафазу, анафазу, телофазу (рис. 2.1). Особливо важливим для науки взагалі і для подальшого розвитку генетики було встановлення наприкінці минулого сторіччя факту постійності числа і індивідуальності хромосом для кожного виду. Честь цього відкриття належить К. Раблю, Е. ван Бенедену і Т. Бовері.

Одночасно з вивченням мітозу соматичної клітини йшло дослідження розвитку статевих клітин (**мейозу**) і механізму запліднення у тварин і рослин. О. Гертвіг у 1875 р. вперше виявив факт злиття ядра сперматозоїда з ядром яйцеклітини у голкошкірих. І. М. Горожанкін у 1880—1883 роках і Е. Страсбургер у 1884 році те ж саме спостерігали у рослин: перший — у голонасінних, а другий — у покритонасінних. В ці ж роки Е. ван Бенеденом, Т. Бовері та іншими був встановлений кардинальний факт: за визрівання статевих клітин, на відміну від соматичних, кількість хромосом у них зменшу-

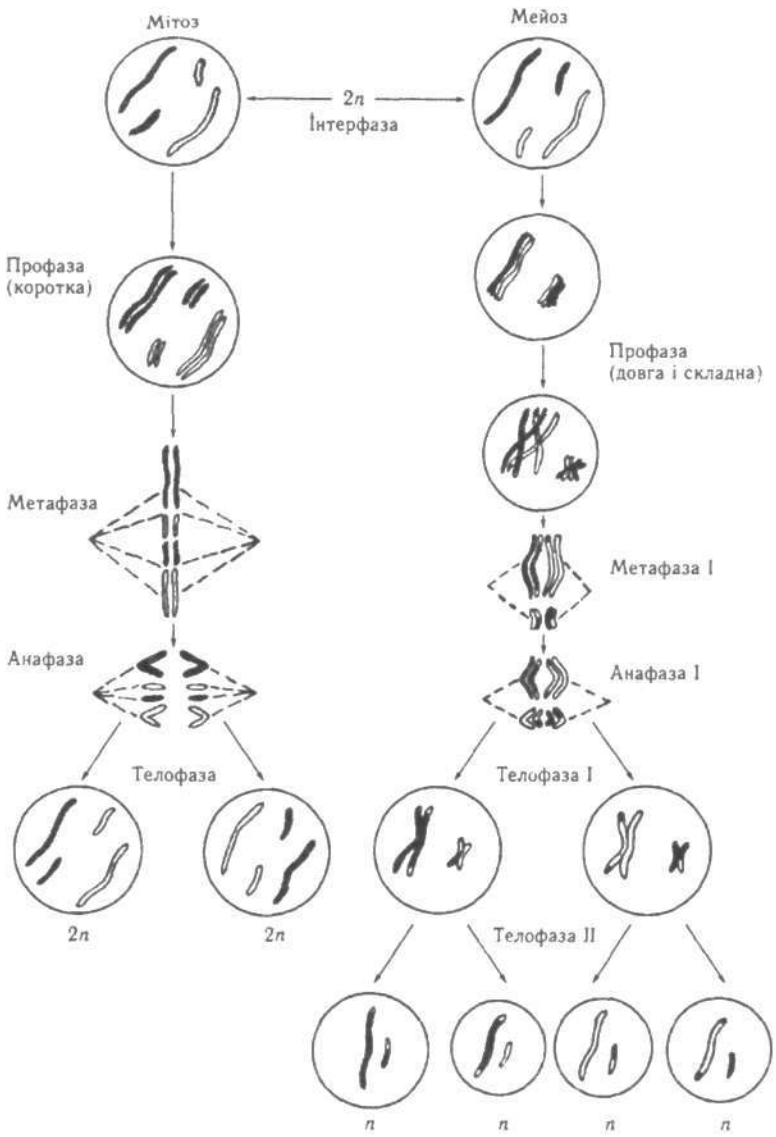


Рис. 2.1. Схема мітозу і мейозу в гіпотетичній клітині з чотирма хромосомами:

Хромосоми, що походять від різних батьків, зображені чорними і білими. За мітозу кількість хромосом не змінюється, за мейозу після двох поділів утворюється 4 клітини з двома хромосомами кожна (*n*). Крім того, при мейозі відбувається обмін ділянками хромосом

ється рівно вдвоє, а в момент запліднення, тобто в момент об'єднання ядер статевих клітин, відновлюється вихідний набір хромосом цього виду.

Ці та інші успіхи цитологічних досліджень створили добру основу для визначення важливості ролі ядра клітини в явищі спадковості.

Як відомо, основна структура клітини — протопласт — ділиться на **цитоплазму** і **ядро**. Обидва ці компоненти грають важливу роль у явищі спадковості. Однак ядру належить першочергова роль, бо саме в ядрі знаходяться хромосоми, а в них — основна кількість клітинної ДНК.

2.1. Роль ядра і цитоплазми в спадковості

Є прямі і непрямі докази того, що ядро грає найважливішу роль у спадковості. До непрямих доказів можна віднести такі:

1) жіночі і чоловічі гамети відрізняються вмістом цитоплазми, а не ядер;

2) за поділу клітини ядро ділиться порівну, а цитоплазма — не завжди;

3) гамети утримують гаплоїдний набір хромосом, а при заплідненні відтворюється диплоїдність клітин.

Ці та інші дані призвели до створення так званої **ядерної теорії спадковості** (1883—1884 роки), авторами якої були В. Ру, Е. Страсбургер, О. Гертвіг та інші.

Були представлені і прямі докази першорядної ролі ядра у спадковості. Одна із перших праць у цьому напрямі була проведена німецьким ембріологом К. Хербстом на гібридах морських їжаків. Якщо активовані масляною кислотою яйця морських їжаків запліднити сперміями, обробленими лугом, то ядро спермія зливається з ядром яйця не зразу. Після поділу яйця це чоловіче ядро виявляється лише в одному із двох бластомерів, де і проходить запліднення. Внаслідок подальшого розвитку личинки половина її тіла утворюється із клітин, що містять ядра материнського походження, а інша половина — із клітин, що утримують ядра, утворені злиттям ядер матері і батька. К. Хербст у своїх дослідах використовував морських їжаків різних родів, личинки яких відрізнялись будовою скелета і деякими іншими ознаками. У отриманих гібридних личинок одна половина тіла виявляла виключно материнські ознаки, інша ж половина, яка містила гібридні ядра, мала проміжну бу-

дову, тобто виявлялись ознаки обох родів морських їжаків. Якщо зразу ж після запліднення бластомери відокремити один від одного, то можна отримати дві личинки, різні за генотипом і фенотипом.

Г. Гемерлінг провів дослід із заміною ядра одноядерної водорості роду *Acetabularia*. Брали два види цього роду, які відрізнялись формою капелюшка (рис. 2.2). Вирізали різоїди, утримуючі ядро, і зрощували їх із стебельцем другого виду. З'ясувалося, що форма капелюшка визначається видовою належністю ядра, а не цитоплазми.

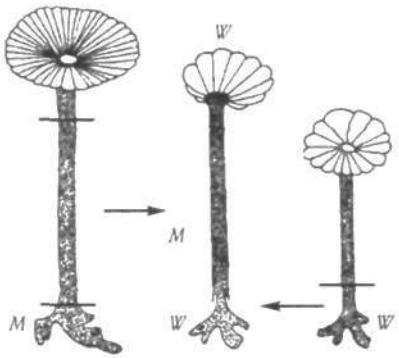


Рис. 2.2. Вплив ядра на форму капелюшка у ацетабулярії:

Зліва — *Acetabularia mediterranea* (*M*) (ядро лежить внизу в ризоїді), справа — *A. wettsteinii* (*W*); в центрі — гібридна клітина, отримана шляхом трансплантації *M* на *W*

Відомий дослід Б. Л. Астаурова на шовкопрядах, для яких характерна поліспермія. Незапліднені яйця піддавали дії високої температури (тепловий шок) і рентгенівського опромінення. Ядра яйцеклітин за цих умов руйнувалися. Після проникнення в яйцеклітину сперматозоїдів (поліспермія) два з них зливаються і утворюють так звану **андрогенетичну зиготу**. З останньої розвиваються особини з чисто батьківським фенотипом.

Велике значення мали досліди з пересадкою ядер. З яєць африканської (шпоркової) жаби вилучали ядро і замість нього вносили ядро яйця іншого підвиду. Пересадку ядер здійснювали також у прісноводних амеб; об'єктами слугували різні раси (або штами) амеб, що відрізнялись одна від одної певною альтернативною ознакою, наприклад, стійкістю до якоїсь хімічної сполуки. В усіх цих дослідах досліджуваний фенотип клітин з пересадженим ядром, як і фенотип їх нащадків, визначався походженням ядра, а не цитоплазми.

Із з'ясуванням ролі ядра у спадковості до **хромосомної теорії** цього явища залишався один крок. Його зробив У. Сеттон, який звернув увагу на дивовижний паралелізм у поведінці менделівських факторів спадковості і хромосом. Саме У. Сеттон у 1903 р. «помістив» ці фактори у хромосоми.

В 1901 р. Г. де Фріз сформулював **мутаційну теорію**, що співпала з поглядами російського ботаніка С. І. Коржинського. Таким чином, методологія генетики сформувалася на основі гібридологічного аналізу Г. Менделя, цитологічного методу і дослідження

мутаційного процесу. Ці три підходи стали основою класичної генетики.

Найважливіша віха в розвитку генетики — це створення **хромосомної теорії спадковості** американським ембріологом і генетиком Т. Х. Морганом і його школою (А. Стертевант, К. Бріджес, Г. Меллер та ін.). В середині 20-х років сформульовано принцип лінійного розташування генів у хромосомах і створено перший варіант теорії гена, яка стала центральною проблемою генетики.

Подальшим розвитком вчення про спадковість були роботи М. І. Вавілова **(закон гомологічних рядів у спадковій мінливості)**, а також роботи Г. А. Надсона, Г. С. Філіпова, Г. Меллера та інших дослідників по індукованому мутагенезу. В 1929 р. О. С. Серебровський вперше заговорив про складну структуру гена і його подільність.

Таким чином, хромосомна теорія була подальшим розвитком ядерної теорії спадковості. Її справедливість підтверджена найсучаснішими досягненнями біохімічної та молекулярної генетики.

Однак не тільки ядро, але й цитоплазматичні структури грають важливу роль у спадковості. Серед цих структур — **мітохондрії**, **пластиди**, **кінетопласти** та інші органели клітин еукаріотів. Вони мають власну генетичну інформацію і власні системи біосинтезу нуклеїнових кислот і білків, отже їм властива певна автономність. Оскільки контроль з боку ядра все-таки зберігається, то названі субклітинні структури цитоплазми називають напівавтономними. ДНК, що входить до цих структур, містить гени (**плазмогени**), що є носіями так званої **цитоплазматичної спадковості**. Однак участь цитоплазми у спадковості визначається не тільки наявністю в ній плазмогенів. Саме в цитоплазмі за участю рибосом синтезуються білки, що кодуються генами ядра. Ці білки забезпечують фенотиповий вияв геномної інформації, завдяки чому існує тісна взаємодія ядра і цитоплазми в процесах успадковування. Слід зважити й на те, що в цитоплазмі яйцеклітини в період її дозрівання накопичуються продукти генів матері, які можуть мати вирішальне значення на ранніх стадіях індивідуального розвитку еукаріотів.

У прокаріотів (наприклад, бактерій) немає ядра, але є його еквівалент — **нуклеоїд**. Це досить компактизована кільцева молекула ДНК, що фіксована на клітинній мембрані. Цю ДНК називають хромосомою в протилежність іншим, меншим за розмірами та інколи досить численним, молекулам ДНК, яких називають **плазмідами**. Саме ці структури прокаріотних клітин — **нуклеоїди і плазміди** — є носіями генетичної інформації.

2.2. Нуклеїнові кислоти як носії і гаранти реалізації генетичної інформації

Генетична інформація про всі властивості та ознаки організму — будову, фізіологічні особливості та процеси розвитку — записана в молекулах **генетичних нуклеїнових кислот** (гНК). Дискретна одиниця спадковості — **ген** — є не чим іншим, як фрагментом молекули гНК. Не всі існуючі в клітині нуклеїнові кислоти — генетичні, бо не всі несуть, зберігають і передають інформацію нащадкам. Так, наприклад, **інформаційні РНК** (іРНК), **транспортні РНК** (тРНК), **рибосомні РНК** (рРНК) і, як вважають, навіть деякі молекули ДНК, не є генетичними, бо не утримують генів і не здатні передавати інформацію наступним поколінням. Однак зазначені молекули РНК забезпечують **реалізацію** генетичної інформації в клітині, тобто синтез закодованих у генах поліпептидів, і в цьому — їх основна біологічна роль. Крім того, в ядрах і в цитоплазмі клітин є чимало так званих **малих РНК**, які приймають участь у численних молекулярногенетичних процесах як їх співучасники і регулятори.

В природі роль гНК виконують як ДНК (у більшості видів організмів), так і РНК (деякі віруси). В клітинах еукаріотів генетичні ДНК дволанцюгові і входять до складу надмолекулярних комплексів і субклітинних структур — хромосом, мітохондрій, пластид, кінетопластів тощо. У бактерій генетичну функцію виконує ДНК. Як правило, це кільцеві дволанцюгові молекули, що майже вільні від білків і утворюють хромосому бактерії, а також нехромосомні кільцеві елементи меншого розміру — **плазміди**.

У вірусів роль гНК можуть виконувати як ДНК, так і РНК. Так, наприклад, фаг λ містить одну молекулу ДНК, а віруси Qβ та поліомієліту — РНК, в яких закодована вся необхідна для цих вірусів інформація.

Молекули генетичних ДНК і РНК можуть бути **лінійними** і **кільцевими**, **одноланцюговими** і **дволанцюговими**. Інформація з ДНК переписується на різні за будовою РНК, молекули яких разом з рибосомами забезпечують синтез відповідних поліпептидів.

Молекули гНК вірусів та бактерій лише умовно називають хромосомами, бо вони за своєю організацією дуже відмінні від значно складніших за будовою хромосом еукаріотів.

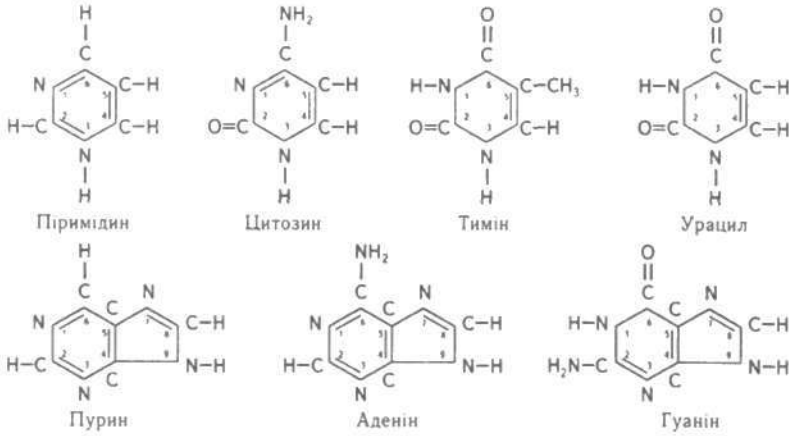
Для передачі генетичної інформації нащадкам, для збереження і захисту цієї інформації, а також для її реалізації в клітині існують складні молекулярногенетичні механізми, детально викладені в розділах 4—6. Зараз лише зауважимо, що подвоєння (іноді помножен-

ня) молекули ДНК, необхідне для передачі копій цієї молекули нащадкам, забезпечується процесом **реплікації** (синтезу ДНК), захист клітин від чужорідної генетичної інформації у прокаріотів здійснюється завдяки системі **модифікації-рестрикції**, а вилучення ушкоджень і виправлення помилок у структурі ДНК — завдяки системам **репарації** та **механізмам виправлення помилок**. Реалізація генетичної інформації передбачає два основних процеси — синтез РНК на матриці ДНК (**транскрипцію**) та синтез поліпептидного ланцюга (**трансляцію**) на матриці іРНК за участю **рибосом** та інших компонентів **білок-синтезуючої системи**. В деяких випадках реалізація генетичної інформації здійснюється з участю механізмів **зворотної транскрипції**, тобто синтезу ДНК на матриці РНК.

2.2.1. *Первинна структура нуклеїнових кислот*

ДНК і РНК являють собою **біополімери**, мономерними ланками яких є залишки **мононуклеотидів**. Мононуклеотиди — це фосфорні ефіри **нуклеозидів**, кожен з яких в свою чергу побудований із залишка **пентози** (рибози або дезоксирибози) і **азотистої основи** (похідної пурину або піримідину). В ДНК входять дві пуринових основи — **аденін** і **гуанін** — і дві піримідинових — **цитозин** і **тимін**. РНК замість тиміну містить **урацил**, а замість дезоксирибози — рибозу. Вуглеводний компонент у складі нуклеотиду з'єднується з гетероциклічною основою **N-глікозидним** зв'язком. Таким чином, нуклеозидні залишки в ДНК і РНК відносяться до **N-глікозидів**. Дуже часто у складі нуклеїнових кислот виявляються так звані **мінорні азотисті основи**, **мінорні вуглеводи** або **мінорні нуклеозиди** — дещо незвичайні та модифіковані компоненти нуклеотидів. Частка таких компонентів в залежності від виду нуклеїнової кислоти може складати від долей відсотка до десятків відсотків. Будова нуклеотидів та їх складових показана на рис. 2.3.

Залишки нуклеотидів-мономерів у нуклеїнових кислотах з'єднані між собою **фосфодиефірними** зв'язками, які здійснюються між 3′-вуглецевим атомом одного нуклеозидного залишку і 5′-атомом іншого. Тому зв'язок між двома сусідніми нуклеотидами називають **3′-5′-фосфодиефірним**. Полінуклеотидні ланцюги ДНК і РНК (рис. 2.4) полярні: на одному кінці завжди знаходиться вільна або заміщена група 3′-ОН, а на протилежному — фосфорильована або дефосфорильована група 5′-ОН, які не були використані на утворення наступного фосфодиефірного зв'язку. Ці кінці будь-якого полінуклеотиду позначають як 3′ і 5′.



Піримідинові і пуринові основи (азотисті основи), що входять до складу молекул ДНК і РНК

Цукри, що входять до складу молекул ДНК і РНК

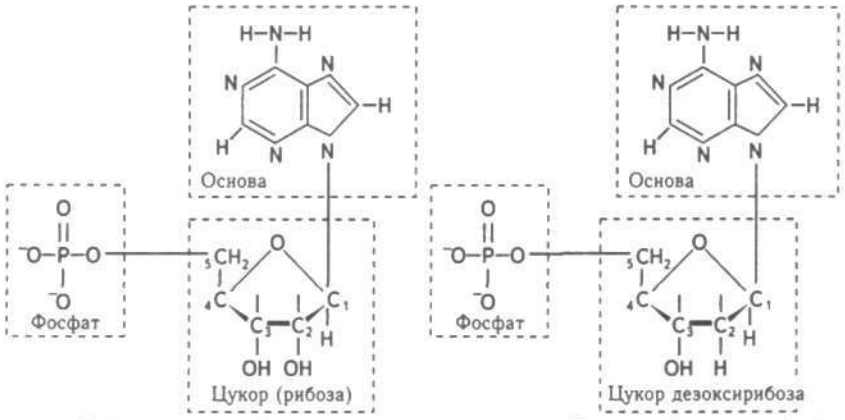


Рис. 2.3. Будова нуклеотидів РНК і ДНК та їх компонентів

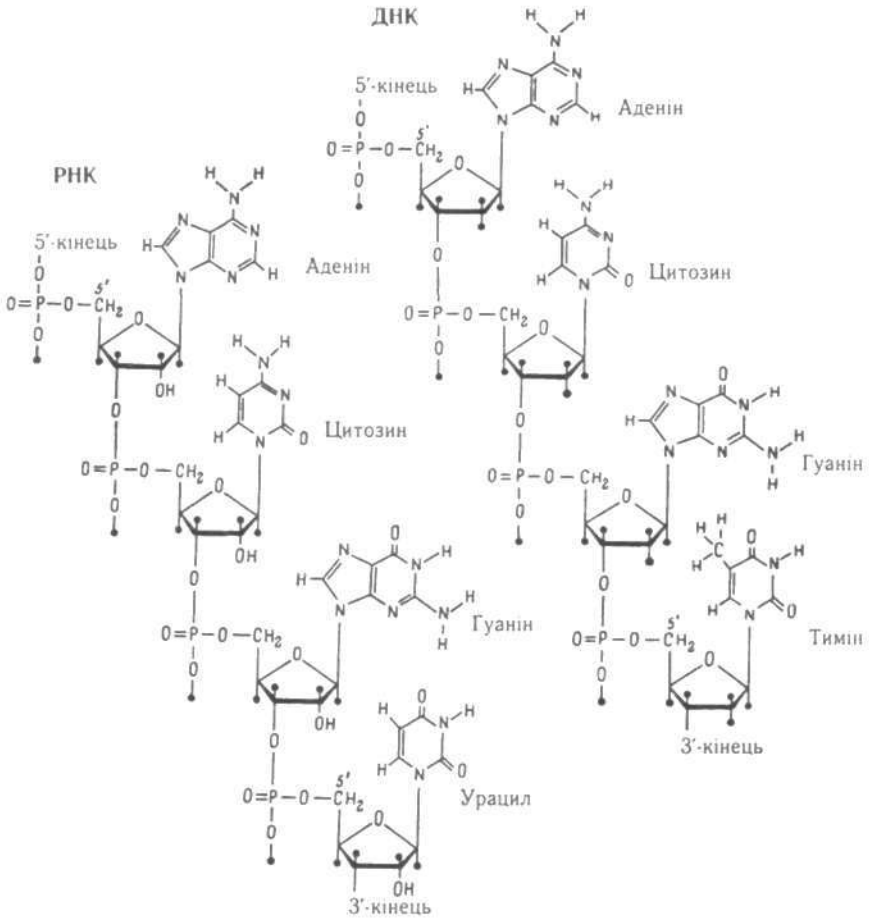


Рис. 2.4. Полінуклеотиди у складі ДНК і РНК

Фосфодиефірні зв'язки в дезоксирибополінуклеотидах і в рибополінуклеотидах відрізняються хімічними властивостями. Міжнуклеотидні зв'язки в РНК набагато лабільніші, ніж в ДНК: вони легко гідролізуються в лужному середовищі. Це використовується в деяких методах диференційного визначення ДНК і РНК, а також в інших аналітичних процедурах.

У клітині міжнуклеотидні зв'язки в ДНК і РНК розщеплюються ферментами **нуклеазами** або **фосфодиестеразами**, які можуть бути ДНК-азами, РНК-азами і ферментами з неспецифічною по відношен-

ню до субстрата дією («всеїдні» ферменти). Залежно від того, де розриваються фосфодиефірні зв'язки — в середині молекули полінуклеотиду чи починаючи з його кінця, — нуклеази поділяють на **ендонуклеази** і **екзонуклеази**. Останні можуть розпочинати свою роботу з 5′-кінця біополімеру і послідовно відривати по одному нуклеотиду, просуваючись у напрямку 3′-кінця (5′ → 3′-екзонуклеазна активність). Іншим екзонуклеазам властива 3′ → 5′-екзонуклеазна дія. Є білки, що одночасно є 5′ → 3′- і 3′ → 5′-екзонуклеазами. В усіх випадках дія екзонуклеаз призводить до відщеплення від молекули нуклеїнової кислоти (полінуклеотиду) окремих нуклеотидів. В протилежність цьому, ендонуклеази, що розривають міжнуклеотидні зв'язки в середині молекул ДНК або РНК, призводять до розпаду їх головним чином на фрагменти (**полі-** чи **олігонуклеотиди**), які далі розщеплюються екзонуклеазами. Серед нуклеаз особливе місце займають **ендонуклеази рестрикції (рестриктази)**, які розпізнають у молекулі ДНК певну специфічну послідовність нуклеотидів і тому розрізають будь-яку ДНК на порівняно невелику кількість фрагментів. Досить специфічне розщеплення РНК здійснює фермент рибонуклеаза Н, що гідролізує полірибонуклеотиди тільки в ДНК-РНК-комплексах. Заслуговує уваги ще одна група гідролітичних ферментів — **ДНК-N-глікозилази**, що здатні специфічно розривати N-глікозидний зв'язок між тією чи іншою азотистою основою і цукрофосфатним ланцюгом ДНК. Внаслідок такої дії в ДНК утворюються так звані **апуринові сайти**.

Зазначені ферменти, завдяки специфічності їхньої дії і здатності розпізнавати ті чи інші нуклеотиди та нуклеотидні послідовності, широко використовуються для дослідження первинної структури молекул ДНК і РНК.

В поняття **первинної структури** ДНК і РНК входить будова їх мономерних залишків, хімічна природа міжнуклеотидних ковалентних зв'язків і послідовність розташування мономерних ланок у полінуклеотидному ланцюгу.

Запис генетичної інформації в молекулах гНК природа здійснила у вигляді певної послідовності нуклеотидів, в якій закодована послідовність амінокислот у відповідних поліпептидних ланцюгах (рис. 2.5). *Код, що відповідає одній амінокислоті, складається із трьох нуклеотидів і називається* **кодоном**. Отже, ген, який кодує певний поліпептид, можна розглядати як певну послідовність кодонів (триплетів нуклеотидів). Гіпотеза про існування коду, який містить три нуклеотиди в кожному кодоні, була запропонована А. Гамовим (1954) і експериментально доведена Ф. Кріком (1961). Для цього було проведено ретельний генетичний аналіз мутацій в локусі *rII* бактеріофага Т4, індукованих профлавіном — речовиною,

що спричиняє вставку або вилучення (делеції) нуклеотидів у молекулах ДНК. Мутантам *rII* властивий великий розмір негативних

Перша основа (5')	Друга основа U		Друга основа C		Друга основа A		Друга основа G		Третя основа (3')
U	UUU, UUC	Phe	UCU, UCC, UCA, UCG	Ser	UAU, UAC	Tyr	UGU, UGC	Cys	U, C
	UUA, UUG	Leu			UAA, UAG	Терм	UGA	Терм	A
							UGG	Trp	G
C	CUU, CUC, CUA, CUG	Leu	CCU, CCC, CCA, CCG	Pro	CAU, CAC	His	CGU, CGC, CGA, CGG	Arg	U, C, A, G
					CAA, CAG	Gln			
A	AUU, AUC	Ile	ACU, ACC, ACA, ACG	Thr	AAU, AAC	Asn	AGU, AGC	Ser	U, C
	AUA	Ile			AAA, AAG	Lys	AGA, AGG	Arg	A, G
	AUG	Met							
G	GUU, GUC, GUA, GUG	Val	GCU, GCC, GCA, GCG	Ala	GAU, GAC	Asp	GGU, GGC, GGA, GGG	Gly	U, C, A, G
					GAA, GAG	Glu			

Рис. 2.5. Генетичний код. Виродженість коду:

Терм — термінуючі триплети

колоній на газоні *E. coli* штаму В і відсутність росту на бактеріальному штамі К12, чим вони і відрізняються від фагових часток дикого типу. В схрещуваннях різноманітних мутантів з фенотипом *rII* Ф. Крік установив, що у гібридів іноді можливе відновлення дикого фенотипу (реверсія), але це буває за поєднання в одному гені лише певної кількості вставок і вилучень нуклеотидів. Найбільш сприятливими для збереження дикого фенотипу фагів виявилися вставки і делеції із трьох або кратної трьом кількості нуклеотидів. На підставі цих генетичних експериментів було зроблено важливий висновок про **триплетність генетичного коду**. Пізніше цей висновок був підтверджений прямим порівнянням послідовностей нуклеотидів у певних генах з амінокислотними послідовностями в їх поліпептидних продуктах. З'ясувалося, що послідовності кодонів (**триплетів**) у гені і амінокислот у відповідному поліпептиді є **колінеарними**, тобто відповідними одна одній.

Структура окремих триплетів, які кодують індивідуальні амінокислоти, вперше була з'ясована М. Ніренбергом, Дж. Маттеї (1961) і С. Очоа (1962). *У подальшому зусиллями названих та інших авторів генетичний код був повністю розшифрований.* Із чотирьох нуклеотидів, що входять до складу нуклеїнових кислот, можна утворити 64 триплети або кодони (4^3), які і кодують 20 амінокислот у складі білків. Це означає, що кодонів більше, ніж амінокислот, і більшість останніх кодується двома або більшою кількістю триплетів. Слід зазначити, що всі кодони зчитуються послідовно один за одним, починаючи з певного нуклеотиду, без будь-яких розділових знаків між ними, тобто зчитування здійснюється в межах певної рамки. Порушення **рамки зчитування** на число нуклеотидів, що не кратне трьом, спотворює генетичний зміст усієї послідовності нуклеотидів. Донедавна вважалося, що код є універсальним, тобто ідентичним для всіх об'єктів дослідження. Проте з'ясувалося, що ця властивість коду не абсолютна, і принаймні в ДНК мітохондрій зміст деяких кодонів зовсім не такий, як у ДНК ядра.

Отже, основні властивості генетичного коду такі:

1) код **триплетний** (кожна амінокислота кодується трьома нуклеотидами);

2) **не перекривається** (сусідні триплети не мають спільних нуклеотидів);

3) **колінеарний** (розміщення кодонів відповідає амінокислотній послідовності кодованого поліпептиду);

4) **вироджений** (усі амінокислоти, крім метіоніну і триптофану, кодуються двома або більшою кількістю триплетів);

5) **не містить розділових знаків** між сусідніми триплетами;

6) **специфічний** (один кодон відповідає лише одній амінокислоті);

7) в основному **універсальний**.

Із 64 триплетів 61 є **значущим**, *тобто кодуючим амінокислоти.* Два значущих кодони у складі інформаційної РНК — AUG і GUG — називають **ініціюючими**, бо саме з них рибосома розпочинає синтез генного продукту, тобто поліпептиду. Три триплети у складі інформаційної РНК — **UAA**, **UAG** і **UGA** — називають **нонсенс**-кодонами або **беззмістовними**, бо вони не кодують амінокислот. Проте назва «нонсенс» не дуже вдала, бо ці кодони визначають закінчення синтезу поліпептидного ланцюга, отже несуть дуже важливе смислове навантаження. Тому більш коректно їх називати **термінуючими** триплетами.

Все сказане щодо генетичного коду відноситься до генетичних ДНК і РНК, а також до **інформаційної РНК** (іРНК), яка пере-

носить інформацію від гНК до рибосом. Первинна структура інших нуклеїнових кислот — **рибосомних РНК** (рРНК), **транспортних РНК** (тРНК), ряду **малих рибонуклеїнових** — теж складається з певної послідовності нуклеотидів, проте кодонів у складі цих нуклеїнових кислот немає і вони не кодують структури поліпептидів. Як вже зазначалося, ці РНК необхідні для реалізації генетичної інформації гена. Рибосомні РНК разом із специфічними білками входять до складу **рибосом** — субклітинних структур, яких іноді ще називають фабриками збірки білкових молекул. Щодо транспортних РНК, то їх функція полягає в доставці активованих форм амінокислот у вигляді аміноацил~тРНК до місця збірки поліпептидів, тобто до рибосом.

Слід зазначити, що й у випадку гНК далеко не вся протяжність її молекули значуща, тобто містить кодони. Так, наприклад, ДНК хромосом еукаріотів має кодуючі і некодуючі ділянки, які чергуються уздовж одного кодогенного полінуклеотидного ланцюга, а іноді й обох комплементарних ланцюгів молекули ДНК.

2.2.2. *Макромолекулярна організація ДНК*

Просторова організація ДНК і РНК визначається їх нуклеотидними послідовностями через структури двох рівнів — вторинну і третинну. **Вторинна структура** (певний ступінь спіральності) створюється взаємодією в полінуклеотидному ланцюгу сусідніх нуклеотидів, а у випадку двоспіральних молекул (або здвоєного в просторі ланцюга однієї молекули) також взаємодією нуклеотидних залишків, що знаходяться один проти одного у подвійній спіралі. **Третинна структура** нуклеїнових кислот (форма молекул) виникає завдяки взаємодії нуклеотидних залишків, що належать різним фрагментам вторинної структури.

Вторинна структура ДНК. В 1953 р. Дж. Уотсон і Ф. Крік збудували першу модель молекулярної організації ДНК, згідно з якою ця молекула являє собою праву спіраль, утворену двома полінуклеотидними ланцюгами, закрученими один на одного і навколо спільної осі. Автори знайшли, що це правило виконується в тому випадку, якщо аденін (А) одного ланцюга утворює стабілізовану водневими зв'язками пару з тиміном (Т), а гуанін (G) — з цитозином (С). Ці взаємодіючі пари (А ⋯ Т і G ⋯ С) отримали назву **комплементарних** (рис. 2.6).

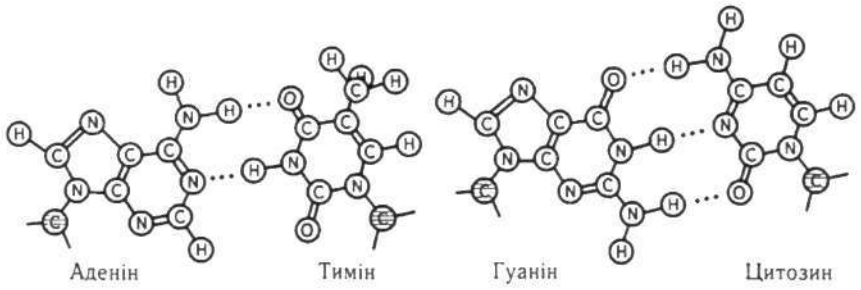


Рис. 2.6. Пари аденіну з тиміном і гуаніну з цитозином у двоспіральній молекулі ДНК:

Атом С′ дезоксирибозного залишку заштриховано

Свою модель ДНК Дж. Уотсон і Ф. Крік запропонували, спираючись на дані рентгеноструктурного аналізу М. Уілкінса і Р. Франклін, а також на правила, встановлені до того Е. Чаргафом. Згідно з цими правилами в молекулі ДНК:

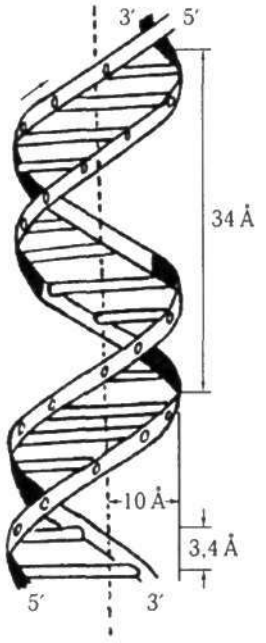


Рис. 2.7. Модель двонитковой спіральної молекули ДНК

а) сума пуринових азотистих основ дорівнює сумі піримідинових

$$A + G = C + T;$$

б) вміст аденіну дорівнює вмістові тиміну, а вміст гуаніну дорівнює вмістові цитозину, тобто

$$A/T = G/C = I.$$

Разом з тим відношення $A + T/G + C$ видоспецифічне і дуже відрізняється у різних видів організмів.

Саме ці дані і дали можливість заключити, що ДНК — це дволанцюгова спіральна структура, в середині якої знаходяться спарені азотисті основи (А—Т і G—C), а зовні — фосфатні групи нуклеотидів. Спіраль закручена таким чином, що на її поверхні утворюється дві борозни: велика (шириною біля 2,20 *нм*) і мала (шириною біля 1,20 *нм*). Полінуклеотидні ланцюги у спіралі ДНК антипаралельні (рис. 2.7), тобто на кожному з кінців лінійної дволанцюгової

молекули ДНК розташовані 5′-кінець одного і 3′-кінець другого ланцюга. Діаметр спіралі дорівнює 1,80 *нм*, довжина витка приблизно 3,40 *нм*, в одному витку спіралі вміщується 10 нуклеотидних залишків. Пізніше було з'ясовано, що модель Уотсона і Кріка описує структуру однієї найбільш розповсюдженої подвійної спіралі, що була названа **В-формою** або **В-конформацією**. В подальшому з'ясувалося, що існують і інші форми ДНК, які можуть взаємно переходити одна в одну. Деякі параметри цих конформацій у порівнянні з В-конформацією наведені у табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Найважливіші конформації ДНК та деякі їх параметри

Конформація (форма)	Довжина витка спіралі (*нм*)	Відстань між нуклеотидами (*нм*)	Кількість нуклеотидів на виток
B	3,40	0,34	10
A	2,80	0,25	11
C	3,10	0,32	9
Z	—	0,37	12

ДНК у В-формі спостерігається за високої відносної вологості (92%). Якщо остання складає 70%, то В-форма переходить у **А-форму**, для якої необхідна наявність іонів Na^+, K^+ і Zs^+. Це скорочує довжину ДНК приблизно на 25% у порівнянні з В-формою.

Структура ДНК в А-формі характерна для гібридних молекул ДНК—РНК, отже утворюється за синтезу РНК. За низької вологості (66%) у присутності Li^+ виникає С-форма. Вважають, що С-форма частково утворюється у хроматині, де ДНК асоційована з білками, а також у складі деяких вірусів.

Існують ділянки ДНК, особливо багаті G—C парами, які переходять у лівозакручену Z-форму. Z-форма має зигзагоподібний вигляд, регулярна спіраль відсутня. Вважають, що перехід правозакрученої форми до лівозакрученої слугує сигналом, контролюючим експресію генів.

Третинна структура ДНК. В природі існують лінійні і кільцеві молекули ДНК. Лінійна молекула в ядрах еукаріотів упакована в компактну структуру і займає всього $^1/_5$ об'єму клітини. Наприклад, довжина ДНК хромосоми людини може досягати 8 *см*, але компактизована так, що вміщується у хромосомі довжиною 5 *нм*. Отже, спіралізована молекула ДНК у подальшому може утворювати більш компактні структури, в тому числі кільцеву форму і суперспіраль.

Важливою характеристикою кожної ковалентно замкнутої молекули ДНК є кількість **зачеплень** (перехрестів) одного полінуклеотидного ланцюга з іншим у двоспіральному кільці. Якщо збільшувати або зменшувати число витків подвійної спіралі, зберігаючи ковалентну цілісність обох ланцюгів, то в зв'язку з інваріантністю числа зачеплень такі зміни будуть компенсуватись утворенням певної кількості супервитків (рис. 2.8). Залежно від напрямку останніх

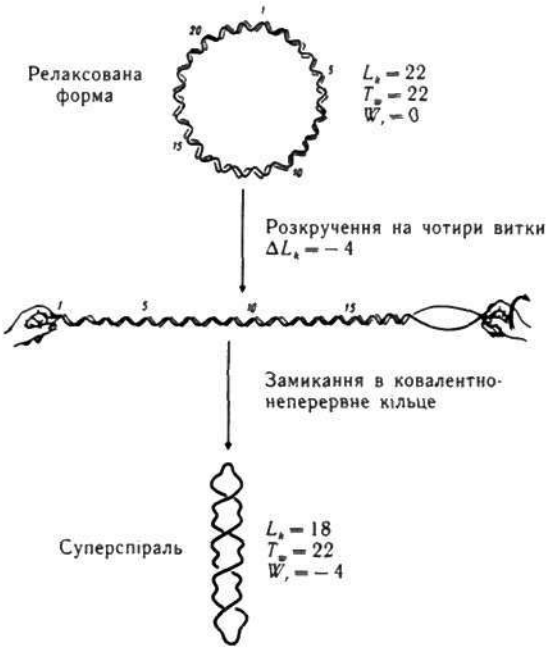


Рис. 2.8. Схема, що ілюструє утворення негативно спіралізованої кільцевої ковалентно замкнутої ДНК:

L_k — спіральність реальної ДНК, T_w — теоретично можлива спіральність у відсутність зачеплень, W_r — кількість супервитків (число зачеплень)

(вправо чи вліво) надспіралізація може бути **позитивною** або **негативною**. Ковалентно замкнуті кільцеві ДНК, виділені із клітин, завжди мають негативну надспіралізацію. Така ДНК має значний запас енергії в порівнянні з релаксованою формою і сприяє локальному розплітанню ланцюгів двоспіральної ДНК, утворенню хрестовидних структур у ній та існуванню окремих GC-багатих ділянок ДНК у Z-формі. Практично будь-яка ДНК містить інвертовані або

паліндромні повтори послідовностей довжиною від декількох пар нуклеотидів (п. н.) до багатьох сотень пар нуклеотидів. Саме в цих місцях молекули ДНК можна чекати перетворення лінійної двоспіральної форми паліндрому у хрестовидну (рис. 2.9).

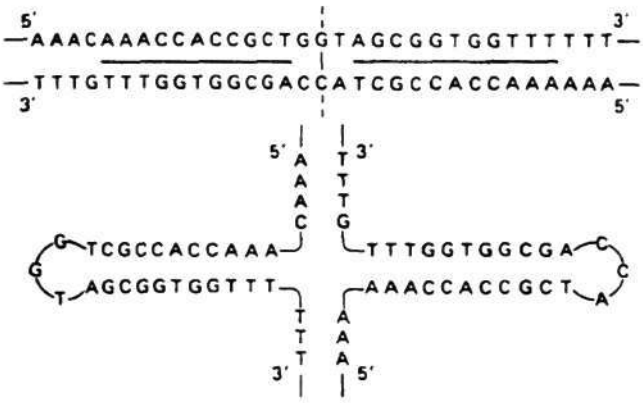


Рис. 2.9. Лінійна і хрестоподібна структури ділянки плазміди, яка містить паліндром (на рисунку підкреслений)

Надспіралізація ДНК властива хромосомам вірусів, бактерій, еукаріотів. Молекули ДНК мітохондрій, хлоропластів, хромосом і плазмід бактерій, а також ДНК багатьох вірусів мають кільцеву форму, майже вільні від білків і надспіралізовані.

Існують ферменти, здатні збільшувати або зменшувати кількість супервитків, тобто регулювати надспіральність ДНК. Це **топоізомерази I** і **II** — ферменти, що можуть змінювати кількість супервитків у кільцевих, ковалентно замкнутих ДНК.

Крім подвійних спіралей (модель Уотсона—Кріка), зустрічаються і одноланцюгові ДНК. Приклади — ДНК фагів φX174, M13 та ін. В процесі життєвого циклу фага такі ДНК утворюють двоспіральну (реплікативну) форму.

Отже, первинна і макромолекулярна будови молекул природних ДНК дуже різноманітні і унікальні для кожного виду організмів.

2.2.3. *Макромолекулярна структура РНК*

Переважна більшість РНК живих істот є одноланцюговими. Однак у деяких вірусів (реовірус, вірус ранових пухлин та ін.) зустрічаються дволанцюгові РНК, які виконують роль носіїв гене-

тичної інформації. Крім того, дволанцюгові РНК утворюються в процесі розмноження деяких вірусів, у яких генетична РНК є одноланцюговою. Геномна РНК майже у всіх вірусів лінійна (вірус тютюнової мозаїки — ВТМ, фаг Qβ, віруси поліомієліту, грипу, везикулярного стоматиту і т. д.), однак у віроїдів геномна РНК представлена низькомолекулярними одноланцюговими кільцевими молекулами, здатними до автономного розмноження в рослинах.

Із негенетичних РНК у клітинах еукаріотів існує три основних типи одноланцюгових молекул: **рибосомні** РНК (рРНК), **транспортні** РНК (тРНК), а також **матричні** або **інформаційні** РНК (мРНК або іРНК). Кожен з цих типів виконує свою специфічну роль у складному процесі біосинтезу білка. Загальні принципи організації вторинної структури таких одноланцюгових РНК були сформульовані П. Даті і О. С. Спіріним.

Рибосомні РНК складають до 90% усієї РНК клітини, вони досить стабільні. У прокаріотів розрізняють три різних типи рРНК з коефіцієнтами седиментації 23S, 16S і 5S; у еукаріотів — чотири типи: 28S, 18S, 5S і 5,8S. S (сведберг) — це одиниця коефіцієнту, який є пропорційним седиментації молекули за даного відцентрового прискорення і, отже, залежить від маси і форми молекул.

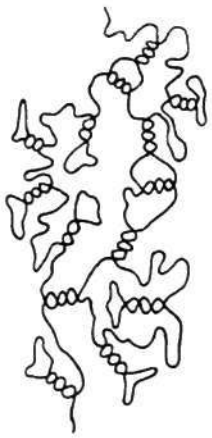


Рис. 2.10. Схема вторинної і третинної структур рРНК

Всі рРНК разом з рибосомними білками входять у структуру рибосом. Вторинна структура рРНК представлена короткими двоспіральними ділянками, які утворюються поєднанням зігнутих одноланцюгових сегментів однієї і тієї ж молекули (рис. 2.10).

Для первинної структури рРНК характерна наявність модифікованих основ, хоч їх тут і менше, ніж у тРНК. В основному це метильовані нуклеотиди, причому метильні групи приєднані або до азотистої основи, або до рибози по місцю розташування 2'-ОН-групи.

Транспортні РНК являють собою одноланцюгові молекули, що складаються із 70—90 нуклеотидів; молекулярна маса їх 23—28 *кДа*, константа седиментації — 4S. В загальній кількості РНК у клітині на долю тРНК приходиться 10—20%. Молекула тРНК здібна ковалентно зв'язуватися з відповідною їй амінокислотою і приєднуватися через систему водневих зв'язків до одного із триплетів (кодонів) молекули іРНК. Таким чином тРНК реалізують кодову відповідність між кодонами іРНК і амінокислотами. Для виконання цієї адапторної

функції тРНК мусять мати цілком певну вторинну і третинну структуру.

Кожна молекула тРНК утворює локальні спіральні ділянки, які розмежовуються одноланцюговими петлями. Кількість спіралізованих областей досягає половини загальної довжини полінуклеотидного ланцюга. Спарені послідовності утворюють характерні елементи структури — **стебла**, на яких розташовані **петлі**. Наприклад, на рис. 2.11 показана тРНК дріжджів, що має такі типові структури:

а) **акцепторне стебло**, на 3′-кінці якого (акцепторний кінець) в більшості випадків розташовано три нуклеотидних основи —

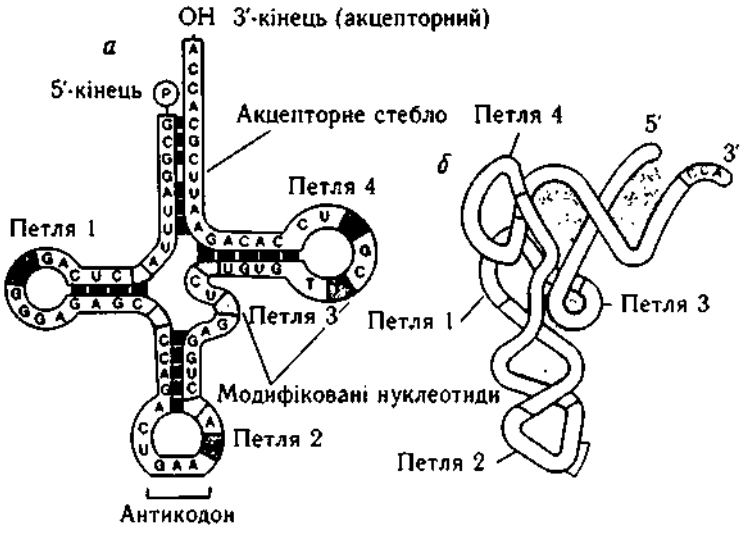


Рис. 2.11. Фенілаланінова тРНК дріжджів:

а — комплементарні ділянки, що утворюють спіралізовані стебла; *б* — схематичне зображення реальної форми молекули тРНК, отримане на підставі рентгеноструктурного аналізу. Взаємодіючі сегменти ланцюгів затемнені. Петлі *1* — дигідроуридилова, *2* — антикодонова, *3* — додаткова, *4* — псевдоуридинова або ТΨС-петля

ССА-ОН. За участю специфічних ферментів — аміноацил-тРНК-синтетаз — α-карбоксильна група відповідної амінокислоти ковалентно зв'язується з термінальною основою послідовності ССА, тобто з залишком аденілової кислоти по місцю розташування 3′-ОН-групи. Існує 20 видів ферментів цього типу — по одному для кожної з 20-ти амінокислот;