

Східноєвропейський національний університет
імені Лесі Українки
Біологічний факультет
Кафедра ботаніки

Т. П. Лісовська

ГЕНЕТИКА

Курс лекцій для студентів біологічного факультету денної і заочної
форми навчання

Луцьк

2014

УДК 575 (075)

ББК 28.04я 73-2

Л 63

Рекомендовано до друку науково-методичною радою Східноєвропейського національного університету імені Лесі Українки (протокол № 9 від 21 травня 2014р.)

Рецензент: Сухомлін К. Б. – доцент кафедри зоології, к.б.н.

Лісовська Т.П.

Л 63 Генетика: Курс лекцій для студентів III курсу біологічного факультету денної і заочної форми навчання: Навчальний посібник / Тетяна Павлівна Лісовська. – Луцьк: Друк ПП Іванюк В.П., 2014. – 180 с.

Наведений курс лекцій для студентів III курсу біологічного факультету денної і заочної форми навчання, які охоплюють всі розділи навчальної програми. Рекомендовано для студентів, викладачів, спеціалістів та магістрів.

УДК 575 (072)

ББК 28.04 я73-9

© Лісовська Т.П., 2014

© Східноєвропейський національний університет імені Лесі Українки

ЗМІСТ

ВСТУП.....	6
1. ПРЕДМЕТ ТА ІСТОРІЯ РОЗВИТКУ ГЕНЕТИКИ.....	8
1.1. Предмет генетики. Завдання і розділи генетики.....	8
1.2. Основні етапи розвитку генетики.....	9
1.3. Методи дослідження у генетиці.....	13
1.4. Значення генетики для селекції, медицини, екології.....	14
2. ЦИТОЛОГІЧНІ ОСНОВИ СПАДКОВОСТІ. МІТОЗ.....	16
2.1. Мітотичний цикл клітини.....	16
2.2. Ендомітоз і політенні хромосоми.....	19
2.3. Будова метафазних хромосом. Каріотип.....	20
3. МЕЙОЗ.....	24
3.1. Мейоз як етап формування статевих клітин	24
3.2. Перший поділ мейозу.....	29
3.3. Другий поділ мейозу. Біологічне значення мейозу. Відмінність мейозу від мейозу	23
3.4. Генетичний контроль мейозу.....	30
4. ГАМЕТОГЕНЕЗ У ТВАРИН. СПОРО- І ГАМЕТОГЕНЕЗ У ВИЩИХ РОСЛИН.....	35
4.1. Типи розмноження. Безстатеве розмноження.....	35
4.2. Статеве розмноження. Гаметогенез у тварин.....	36
4.3. Споро – і гаметогенез у вищих рослин. Подвійне запліднення.....	39
5. МОЛЕКУЛЯРНІ ОСНОВИ СПАДКОВОСТІ. ДНК-НОСІЙ ГЕНЕТИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ.....	42
5.1. Формування уявлення про ДНК - носія генетичної інформації.....	42
5.2. Первинна і вторинна будова ДНК.....	43
5.3. Типи РНК. Макромолекулярна структура РНК.....	46
6. МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ НАЙВАЖЛИВІШИХ ГЕНЕТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ. РЕПЛІКАЦІЯ ДНК.....	48
6.1. Моделі реплікації ДНК.....	48
6.2. Механізм напівконсервативної реплікації ДНК.....	50
7. РЕАЛІЗАЦІЯ ГЕНЕТИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ.....	52
7.1. Транскрипція іРНК.	52
7.2. Процесинг і редагування іРНК.....	55
7.3. Генетичний код.....	57
7.4. Біосинтез білка. Будова рибосом.....	58
8. СТРУКТУРА І ФУНКЦІОНУВАННЯ ГЕНОМІВ.....	62

8.1. Геноми вірусів.....	62
8.2. Геноми бактерій.....	64
8.3. Геноми клітинних органоїдів еукаріот.....	66
8.4. Геноми еукаріот.....	67
8.5. Компактизація хромосом еукаріот.....	71
9. ОСНОВНІ ЗАКОНОМІРНОСТІ УСПАДКУВАННЯ. МОНОГІБРИДНЕ СХРЕЩУВАННЯ.....	73
9.1. Основні поняття класичної генетики.....	73
9.2. Закономірності успадкування при моногібридному схрещуванні.....	75
9.3. Аналізуюче схрещування. Зворотнє, реципрокне схрещування.....	77
9.4. Типи взаємодії алельних генів.....	79
9.5. Множинні алелі. Успадкування груп крові АВО людини.....	80
9.6. Причини відхилення від очікуваного розщеплення.....	81
10. ПОЛІБРИДНЕ СХРЕЩУВАННЯ.....	84
10.1. Дигібридне схрещування як приклад полігібридного схрещування. Правило незалежного успадкування ознак.....	84
10.2. Типи взаємодії неалельних генів.....	86
10.3. Плейотропна дія генів.....	90
10.4. Генотип як система.....	90
11. ГЕНЕТИКА СТАТІ. УСПАДКУВАННЯ, ЗЧЕПЛЕНЕ ЗІ СТАТТЮ.....	92
11.1. Хромосомний механізм визначення статі.....	92
11.2. Типи визначення статі.....	93
11.3. Балансова теорія визначення статі.....	94
11.4. Успадкування, зчеплене зі статтю.....	95
11.5. Гетерохромосоми і дозова компенсація.....	97
12. ХРОМОСОМНА ТЕОРІЯ СПАДКОВОСТІ. КРОСИНГОВЕР... 100	
12.1. Зчеплене успадкування генів.....	100
12.2. Неповне зчеплення. Кросинговер.....	101
12.3. Групи зчеплення. Генетичні карти організмів.....	103
12.4. Множинні обміни. Інтерференція обмінів.....	105
12.5. Цитологічні докази кросинговеру.....	106
12.6. Молекулярний механізм кросинговеру. Конверсія генів.....	107
12.7. Генетична рекомбінація без гомології.....	110
12.8. Фактори, які впливають на кросинговер.....	111
13. ПОЗАЯДЕРНЕ УСПАДКУВАННЯ.....	112

13.1. Загальні особливості успадкування цитоплазматичних генів.....	112
13.2. Мітохондрії і пластиди як носії генетичної інформації.....	115
13.3. Інфекційні агенти і позахромосомні елементи клітин.....	117
14. МІНЛИВІСТЬ ОРГАНІЗМІВ.....	119
14.1. Типи мінливості. Модифікаційна і епігеномна мінливість.....	119
14.2. Комбінативна мінливість.....	124
15. МУТАЦІЙНА МІНЛИВІСТЬ.....	126
15.1. Класифікація мутацій.	126
15.2. Геномні мутації.....	127
15.3. Хромосомні мутації.....	129
15.4. Генні мутації та процеси репарації.....	132
15.5. Мутагенні фактори середовища.....	134
16. ГЕНЕТИКА ПОПУЛЯЦІЙ.....	135
16.1. Характеристика популяцій, їх генетична гетерогенність.....	135
16.2. Рівновага в популяціях. Закон Харді-Вайнберга.....	138
16.3. Фактори динаміки генетичної структури популяції.....	139
17. ГЕНЕТИКА ІНДИВІДУАЛЬНОГО РОЗВИТКУ.....	144
17.1. Формування уявлення про індивідуальний розвиток організмів.....	144
17.2. Тотипотентність і детермінація клітин.....	145
17.3. Генетичний контроль раннього ембріогенезу у дрозофіли.....	147
17.4. Розвиток <i>Caenorhabditis elegans</i> . Апоптоз клітин.....	150
18. ОСНОВИ ГЕНЕТИКИ ЛЮДИНИ.....	153
18.1. Особливості дослідження генетики людини.....	153
18.2. Методи вивчення спадковості людини.....	154
18.3. Загальне уявлення про спадкові хвороби.....	160
18.4. Найбільш поширені хромосомні хвороби.....	161
18.5. Найбільш поширені генні хвороби.....	163
18.6. Роль медико-генетичного консультування у попередженні спадкових хвороб. Пренатальна діагностика вроджених і спадкових хвороб.....	165
18.7. Генна терапія.....	167
19. ОСНОВИ ІММУНОГЕНЕТИКИ.	171
19.1. Поняття про імунітет.....	171
19.2. Синтез імуноглобулінів.....	173
19.3. Імунні хвороби.....	175
СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	177

ВСТУП

Програма навчальної дисципліни «Генетика» складена відповідно до освітньо-професійної програми підготовки бакалавра напряму 6. 040102 «біологія».

Предметом вивчення навчальної дисципліни є закони спадковості та мінливості ознак у організмів і методи управління ними.

Міждисциплінарні зв'язки: дисципліна «Генетика» має тісні зв'язки з такими дисциплінами як молекулярна біологія, цитологія, біохімія, анатомія рослин, фізіологія людини і тварин, фізіологія рослин, популяційна біологія, мікробіологія та ін.

Програма навчальної дисципліни складається з таких **змістових модулів:**

1. Цитологічні та молекулярні основи спадковості.
2. Основні закономірності успадкування.
3. Мінливість організмів. Основи окремих розділів генетики.

Мета та завдання навчальної дисципліни

1.1. Мета курсу - сформувані у студентів систему знань про закономірності та механізми спадковості і мінливості організмів. Вивчення головних етапів передачі спадкової інформації та механізмів її успадкування на молекулярному, клітинному, організменному, популяційному рівнях є основою для формування наукового світогляду майбутнього викладача або науковця.

1.2. Основними завданнями вивчення дисципліни «Генетика» є надання студентам базових знань молекулярних і цитологічних основ спадковості, основних закономірностей успадкування, зумовленого хромосомними генами і генами позахромосомних структур клітини, мінливості живих організмів, впливу умов навколишнього середовища на генетичну мінливість організмів, а також основ популяційної генетики, генетики індивідуального розвитку, імуногенетики, генетики людини і генетичних основ селекції рослин і тварин.

1.3. Згідно з вимогами освітньо-професійної програми студенти повинні:

знати: предмет, значення, загальні проблеми генетики, молекулярні основи спадковості; цитологічні основи спадковості; основні закономірності успадкування; позаядерне успадкування; типи і причини виникнення генотипової і модифікаційної мінливості;

основи генетики людини; основи генетики популяцій; генетику індивідуального розвитку; основи імуногенетики, генетичні основи селекції рослин і тварин.

вміти: провести цитологічний аналіз мітотичних і мейотичних клітин; оцінити відповідність фактичного розщеплення теоретично очікуваному; провести генетичний аналіз успадкування певної ознаки; розв'язати задачі з основних закономірностей спадковості; оцінити генетичну структуру популяцій; провести біометричну оцінку мінливості певної ознаки; оцінити генетичну небезпеку мутагенних факторів середовища.

1.2. ПРЕДМЕТ ТА ІСТОРІЯ РОЗВИТКУ ГЕНЕТИКИ

1.1. Предмет генетики. Завдання і розділи генетики

Генетика – наука про закони спадковості та мінливості ознак у організмів і методи управління ними.

Спадковість – властивість організмів передавати генетичну інформацію від покоління до покоління.

Мінливість – властивість організмів існувати у різних формах (варіантах).

Наш сучасник, провідний американський генетик Франціско Айала – учень нашого співвітчизника, випускника Київського університету Теодосія Григоровича Добжанського (1900 – 1975) так висловився про роль генетики в системі біологічних наук: “Будь-який факт в біології стає зрозумілим лише в світлі генетики. Генетика – це серцевина біологічної науки; лише в рамках генетики розмаїття життєвих форм і процесів може бути осмислене як єдине ціле”. Отже біологу, незалежно від обраного напрямку спеціалізації, необхідні знання генетики на сучасному рівні.

Сучасна генетика вирішує багато завдань і у відповідності до них поділяється на розділи. **Класична генетика** вивчає загальні закономірності успадкування і мінливості ознак у живих організмів. Значного розвитку досягла **окрема генетика** рослин, тварин, грибів і мікроорганізмів, для багатьох із яких побудовані генетичні карти, досліджено успадкування якісних і кількісних, у тому числі, господарсько цінних ознак. Велике практичне і наукове значення має **генетика людини** і, зокрема, **медична генетика**, яка вивчає спадкові хвороби людини, їх лікування та запобігання їхній появі. **Генетика популяцій** вивчає поширення генів у популяціях і елементарні еволюційні процеси в цілому, становить основу синтетичної теорії еволюції. **Цитогенетика** – розділ генетики, що вивчає взаємозв'язок між закономірністю успадкування ознак і будовою хромосом. **Молекулярна генетика** вивчає тонку молекулярну будову гена, розшифровує послідовність нуклеотидів всієї генетичної інформації, яку містить організм. На досягненнях молекулярної генетики ґрунтується молекулярна і клітинна біотехнологія, науки, які займаються конструюванням організмів з новими генами або групами генів, перенесених з інших організмів – тобто, трансгенних організмів. **Фізіологічна генетика** вивчає механізми реалізації спадкової інформації в онтогенезі. **Імуногенетика** вивчає

успадкування і мінливість ознак, які відповідають за створення імунітету, зокрема, утворення антитіл.

1.2. Основні етапи розвитку генетики

Генетика – одна з небагатьох наук, яка має загальноприйнятий рік народження. Ним вважають 1900 р., в якому були перевідкриті закони Грегора Менделя – незалежно трьома дослідниками – Гуго де Фрізом, Карлом Корренсом і Еріхом Чермаком. Але питання спадковості хвилювали видатних вчених людства з давніх часів. Перші уявлення про спадковість містяться в працях вчених античної епохи. Вже у V ст. до н. е. сформувались дві теорії: прямого і непрямого успадкування ознак. Прибічником першої теорії був грецький вчений Гіппократ, який вважав, що репродуктивний матеріал (в сучасному розумінні – яйцеклітини і сперматозоїди) формується із всіх частин тіла і, таким чином, всі органи тіла безпосередньо впливають на ознаки потомства.

Йому суперечив Аристотель, який вважав, що репродуктивний матеріал не поступає із всіх частин тіла, а виробляється із живильних речовин, необхідних для цих органів. Це теорія непрямого успадкування.

Дискусія з цього питання проіснувала до XIX ст. Зокрема, на погляди Гіппократа спирався Жан Батист Ламарк для побудови своєї теорії успадкування набутих на протязі життя ознак, і Чарльз Дарвін у теорії пангенезису. На його думку, всі клітини організму виділяють маленькі часточки, “гемули”, які поступають у статеві клітини і формують в організмі наступного покоління клітини того типу, від якого вони походять, із усіма особливостями, набутими батьківськими організмами.

З теорією пангенезису не погоджувався Август Вейсман. Він запропонував свою гіпотезу, згідно якої в організмі існують два типи клітин: соматичні, які формують власне тіло організму, і клітини спадкової субстанції, “зародкова плазма”, яка в повному обсязі існує тільки у статевих клітинах.

Підходи до сучасної генетики намітились у XVIII і, особливо, XIX сторіччі. Селекціонери-практики, такі як Огюст Сажре і Шарль Ноден у Франції, Йоган Г. Кельрейтер і А. Гершнер у Німеччині, Томас Найт в Англії виділяли дискретні ознаки у досліджуваних рослин, спостерігали переважання ознак одного з батьків у гібридного покоління.

Всіх їх можна вважати попередниками Грегора Менделя (1822-1884), однак тільки Г. Мендель зумів провести глибоко продумані та спрямовані експерименти. Головне досягнення Менделя полягає в тому, що він сформував і застосував принципи гібридологічного аналізу для перевірки гіпотези про спадкову передачу дискретних факторів.

Виявлені Г. Менделем закономірності успадкування, які він доповів у 1865 р. на засіданні Брюнського товариства дослідників природи (опубліковані у 1866 р.), були належним чином оцінені лише у 1900 р., коли вони були заново відкриті трьома вченими: Гуго Де-Фрізом в Нідерландах, Карлом Корренсом в Німеччині та Еріхом Чермаком в Австрії. Невдовзі було доведено, що закони спадковості дійсні і для тварин. Вільям Бетсон у 1902 р. продемонстрував це на прикладі успадкування форми гребеня у курей, а Л. Кюено за успадкуванням кольору шерсті у миші.

Власне назва науки “генетика” з’явилась тільки у 1906 р. на пропозицію того ж В. Бетсона. У 1909 р. датський біолог Вільям Л. Йогансен ввів у науковий обіг терміни “алель”, “ген”, “генотип”, “фенотип”.

На початку ХХ ст. сформувалась клітинна теорія. В загальних рисах була з’ясована поведінка хромосом в мейозі та при заплідненні у рослин і тварин, встановлена сталість хромосомних наборів. Одночасно німецький біолог Теодор Бовері і студент Колумбійського університету Вальтер Сеттон у 1903 р. звернули увагу на вражаючий паралелізм поведінки хромосом у мейозі та менделівських факторів спадковості і помістили їх у хромосоми.

У 1906 р. англійські генетики Вільям Бетсон і Реджинальд Пеннет у дослідях із запашним горошком виявили явище зчеплення спадкових ознак при передачі нащадкам, а інший англійський генетик Леонард Донкастер також у 1906 р. у дослідях із метеликом п’ядун агрусовий відкрив успадкування, зчеплене зі статтю.

Ці результати не відповідали, на перший погляд, менделівським законам успадкування. Але це протиріччя легко пояснюється, якщо уявити, що відбувається зчеплення генів в тій чи іншій хромосомі.

На самому початку ХХ ст. Г. Де Фріз сформулював мутаційну теорію, відповідно до якої спадкові ознаки не є абсолютно константними, а можуть стрибкоподібно мінятися внаслідок змін – мутування їхніх задатків.

Пізніше було відкрито явище індукованого мутагенезу: Г. А. Надсоном і Г. С. Філіповим у СРСР на грибах (1925 р.), Г. Мюллером (1927р.) у США - на дрозофілі, Л. Д. Стадлером (1928р.) – на кукурудзі.

Найважливіший етап у розвитку генетики – створення хромосомної теорії спадковості – пов'язаний з ім'ям американського ембріолога і генетика Томаса Гента Моргана. На основі досліджень класичного об'єкта генетики – плодової мушки дрозофіли – Т. Морган разом із своїми учнями – Альфредом Стертевантом, Келвином Бріджесом і Германом Мюллером сформував уявлення про лінійне розміщення генів в хромосомах і створив перший варіант теорії гена – носія спадкової інформації.

Одночасно розвивалися знання щодо біохімічної природи генів. Радянський дослідник Микола Костянтинович Кольцов ще у 1928 р. висловив думку про зв'язок генів з певною хімічною речовиною, якою він помилково вважав білок, але висловив ряд слушних зауважень, наприклад про авторепродукцію спадкових молекул тощо.

Ервін Шредінгер у 1944 р. в праці “Що таке життя з точки зору фізики?” розвинув уявлення про ген – молекулу, яка у кодованому вигляді містить “план” живого організму і його функціонування у зрілому стані. Кожний повний набір хромосом містить весь шифр; у цій моделі роль носія спадковості також надавали білку, тому що нуклеїнова кислота є порівняно простою органічною сполукою – полімером, до складу якого входять лише чотири мономера.

У 40-х рр. ХХ ст. Джордж Бідл і Едуард Тейтем з'ясували, що гени зумовлюють утворення ферментів, які, спрямовуючи певним чином клітинний метаболізм, впливають на розвиток структур і фізіологічних властивостей організму (один ген – один фермент).

У 1944 р. Освальд Евері, Колін Маклеод і Маклін Мак Карті на мікроорганізмах встановили, що передача спадкової інформації пов'язана з нуклеїною кислотою – ДНК. У 1952 р. Альфред Херші та Марта Чейз показали, що інфекційна властивість вірусів зумовлена нуклеїною кислотою, а не білком. Молекулярна генетика виникла на стику генетики, мікробіології, біохімії та фізики. На основі знань щодо біохімічної будови ДНК і даних рентгеноструктурного аналізу Джеймс Уотсон і Френсіс Крік у 1953 р. запропонували модель макромолекулярної структури ДНК у вигляді подвійної спіралі.

З кінця 50-их - на початку 60-их років XIX сторіччя починається триумфальна хода молекулярної генетики і молекулярної біології в цілому.

У 1958 р. Ф. Крік сформулював принцип передачі генетичної інформації: ДНК→РНК→білок, який назвав „центральною догмою молекулярної біології”.

Питання про те, як 4 нуклеотиди у складі ДНК можуть закодувати 20 амінокислот у складі поліпептиду поставив фізик-теоретик Георгій Антонович Гамов, а експериментально розв’язали у 1960-х роках біохіміки Маршалл Ніренберг, Роберт Голлі, Гобінд Хорана.

На початку 1970-х років Вернер Арбер, Деніел Натанс і Гамільтон Сміт виконали фундаментальні дослідження з виявлення рестрикційних ферментів прокаріот, за яку були удостоєні Нобелівської премії з фізіології і медицини “За виявлення рестрикційних ферментів та їх застосування в молекулярній генетиці”. У 1974 р. К. і Н. Мюррей, маніпулюючи рестрикційними сайтами фага λ (лямбда), створили хромосому, здатну включати в себе чужорідну ДНК. Таким чином фаг λ став вектором для клонування чужорідної ДНК, а у дослідників з’явилась можливість переносити гени і фрагменти ДНК із одного організму в інший і розмножувати їх (клонувати).

З кінця 1970-их років починається ера розшифрування послідовності нуклеотидів у ДНК цілих організмів (секвенування). У 1977 р. Фредерик Сенгер секвенував ДНК фага $\phi X 174$, у 1992 р. група європейських вчених (146 із 35 лабораторій) секвенували 3-10 хромосоми дріжджів *Saccharomyces cerevisiae*. У 1995 р. були розшифровані геноми двох бактерій, у 1999 р. – геном нематою, у березні 2000 р. – геном дрозофіли. На початку 2001 р. геном людини був розшифрований великою групою вчених із фірми Celera (США).

З 1982 р. здійснюється трансформація (перенесення чужорідних генів) у різні організми – тварин і рослин. Поширення набули експерименти з клонування тварин, тобто одержання нащадків із соматичних тканин. У 1962 р. Джон Гердон переніс ядро із клітин кишківника пуголовка в яйцеклітину жаби із видаленим ядром. Із 5% яйцеклітин розвинулися нормальні жаби.

На сьогодні вже клонували вівцю Доллі (1997 р.), у 1999 р. – мишу і корову, в 2000 р. клонували свиню. З’являються повідомлення про отримання клонованих людей. Але ця інформація не має

наукових підтверджень через заборону більшістю країн таких досліджень із етичних міркувань.

В першій половині ХХ ст. генетика успішно розвивалась і в СРСР. Можна відмітити внесок Олександра Сергійовича Серебровського у вивчення будови гена, Юрій Олександрович Філіпченко у генетику рослин і свійських тварин, Миколи Івановича Вавилова (закон гомологічних рядів, теорія генетичних центрів походження культурних рослин та ін.), Георгія Дмитровича Карпеченко (вперше одержав алополіплоїдний гібрид “редька х капуста”). Але в кінці 40-х рр. в Радянському Союзі за підтримки уряду отримали широке розповсюдження погляди Трофима Денисовича Лисенко, який повністю заперечував генетику як науку. Вчені-генетики переслідувались на державному рівні. Багато видатних вчених були репресовані й загинули в тюремних застінках (Микола Іванович Вавилов, Георгій Дмитрович Карпеченко, Григорій Андрійович Левитський, Георгій Карлович Мейстер та багато інших) або втратили можливість займатися науковою діяльністю. Розвиток генетики в бувшому СРСР припинився до 60-х рр. ХХ сторіччя.

1.3. Методи дослідження у генетиці

У генетиці застосовуються такі основні методи досліджень:

1. **Гібридологічний аналіз** – основний метод генетики, який дозволяє встановити характер успадкування ознак. Метод гібридологічного аналізу був запропонований Г. Менделем, який сформулював правила, яких дотримуються і дотепер:

- 1) схрещувані організми повинні належати до одного виду;
- 2) схрещувані організми повинні чітко відрізнятися за окремими ознаками;
- 3) ознаки, що вивчаються, повинні бути константними;
- 4) необхідні опис і кількісний облік всіх класів розщеплення, якщо воно спостерігається у першому й наступних поколіннях.

2. **Цитологічний метод**, що дозволяє вивчати морфологію та закономірності функціональної активності хромосом тощо;

3. **Онтогенетичний метод**, яким користуються при вивченні функціональної активності гену на різних етапах індивідуального розвитку;

4. **Біохімічний метод** є провідним методом у молекулярно-генетичних дослідках;

5. **Популяційний метод** дозволяє вивчати динаміку генетичної структури популяції;

6. **Близнюковий метод** – використовують у дослідженнях впливу генотипу і середовища на вияв ознак у людини;

7. **Генеалогічний метод** – застосовують для вивчення характеру успадкування ознак у людини;

8. **Математичний метод** – дає змогу встановити рівень вірогідності одержаної інформації, моделювати динаміку генетичної структури популяцій та ін.

1.4. Значення генетики для селекції, медицини, екології

У наш час генетичні дослідження проводяться на молекулярному, клітинному рівнях, а також на рівні організму та популяції. Без генетики неможливі досягнення у селекційній роботі, медицині, мікробіологічній і фармацевтичній промисловості, біотехнології.

Найважливішою галуззю практичного застосування генетичних досліджень є селекція – наука про теоретичні основи і методи створення нових і поліпшення існуючих сортів рослин, порід тварин і штамів мікроорганізмів. У зв'язку з розвитком генетики селекція вийшла з стану комплексу практичних заходів для виведення і поліпшення сортів рослин, порід свійських тварин і перетворилася на точну науку, базовану на експерименті. У селекції на досягненнях генетики ґрунтується пошук і створення нових джерел генетичної мінливості, створення високопродуктивних гетерозисних гібридів, трансгенних ліній і сортів рослин, порід тварин та штамів мікроорганізмів.

Створення генетичної мінливості за рахунок індукованого мутагенезу, рекомбіногенезу, генно-інженерних методів є новим кроком у селекції мікроорганізмів – продуцентів антибіотиків, вітамінів, біологічно активних речовин та ін.

Без знання генетики неможливо зрозуміти закони еволюційного та індивідуального розвитку людського організму, його функціонування, старіння і смерті. Генетика людини вирішує і практичні проблеми (охорони спадкового здоров'я людини, лікування при спадкових захворюваннях, боротьби зі старістю і смертю). Генетичні дослідження дітей необхідні для побудови раціональної системи виховання та освіти, їх спортивної і професійної орієнтації. Досягненням медичної генетики є вивчення спадкових хвороб,

розробка методів їхньої ранньої діагностики і лікування, у тому числі методами “генної терапії”. У рамках програми “геном людини” повністю розшифрована, тобто встановлена послідовність нуклеотидів ДНК людини.

В наш час виникла нова галузь генетики – “екологічна генетика”, завданням якої є збереження існуючого генофонду людини і всіх живих організмів, вивчення і запобігання генетичних ризиків, які спричиняють в першу чергу, діяльність людини, забруднення середовища тощо.

Синтез нових хімічних сполук – засобів побутової хімії, ліків, пестицидів, які є переважно ксенобіотиками, не розкладаються мікроорганізмами і накопичуються в біосфері; антропогенні забруднення, у тому числі, радіаційне, створює загрозу не лише здоров’ю нинішнього покоління, але і майбутнім поколінням живих організмів. Забруднене середовище характеризується підвищеною генетичною активністю, що може призвести до зростання частоти мутаційних пошкоджень і руйнування існуючих генофондів живих організмів на Землі.

Крім того, що зростання мутагенної активності довкілля загрожує людині безпосередньо, нам прийдеться стикатися із швидко мутуючими штамми вірусів і мікроорганізмів, імунітет до яких у людини відсутній. Отже потрібно проводити моніторинг генетичної активності продукції хімічної і фармакологічної промисловості, рекомендованої до широкого вжитку.

Висновки

1. Генетика – наука про закони спадковості та мінливості ознак у організмів і методи управління ними.
2. Генетика як наука сформувалась на початку ХХ сторіччя і на сьогодні вирішує важливі теоретичні та практичні питання.
3. В генетиці використовують різноманітні методи дослідження, основним із яких є гібридологічний аналіз.
4. Без генетики неможливі досягнення у селекційній роботі, медицині, мікробіологічній і фармацевтичній промисловості, біотехнології.

2. ЦИТОЛОГІЧНІ ОСНОВИ СПАДКОВОСТІ. МІТОЗ

2.1. Мітотичний цикл клітини

Розмноження – одна з важливих ознак життя. Здатність до самовідтворення притаманна всім без винятку живим організмам.

Мітоз – основний тип непрямого поділу еукаріотичних клітин, внаслідок якого утворюються дві дочірні клітини, які містять ту ж кількість хромосом (диплоїдний набір, $2n$), що і материнська клітина.

Сукупність процесів, які відбуваються в еукаріотичній клітині від одного поділу до наступного, і процесів самого поділу, який завершується утворенням двох клітин нової генерації, називають **мітотичним циклом**.

Його тривалість складає 2 год у дріжджів, 30-40 год. у корінцях бобів. Розрізняють чотири періоди цього циклу: інтерфаза, яка включає три періоди (пресинтетичний або постмітотичний G_1 , синтетичний S, постсинтетичний або премітотичний G_2) і мітоз (рис. 1). Тривалість інтерфази становить 9/10 тривалості всього мітотичного циклу.

Якщо клітина перестає ділитися, вона переходить у період G_0 – стадію спокою клітини.

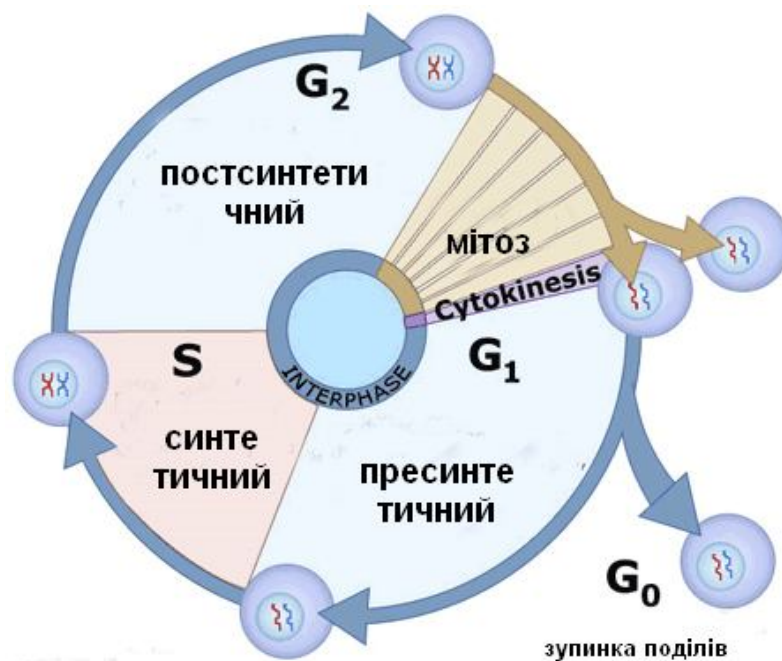


Рис. 1. Мітотичний цикл клітини

Пресинтетичний період G_1 починається безпосередньо за поділом. В цей час ще не відбувається синтез ДНК, але нагромаджується РНК і білки, які необхідні для утворення клітинних структур, зростає об'єм і маса клітин. Це найтриваліша фаза у

клітинах, які готуються до поділу, вона триває від 10 год. до кількох діб.

Дослідження показали, що хромосоми в інтерфазному ядрі розміщені дуже впорядковано. Інтерфазне ядро має вигляд порожнистої кулі, вистеленої зсередини хромосомами. Одна з ділянок поверхні має вигляд круглої незабарвленої плями (рис. 2а). В ній відсутній хроматин, тому вона дістала назву ахроматинового полюсу. На стадії профазі навколо ахроматинового полюса локалізуються центромерні ділянки хромосом, які, з'єднавшись між собою, утворюють єдину кільцеву структуру, яку назвали центромерним кільцем.

Синтетичний період S характеризується синтезом ДНК і редуплікацією хромосомних структур, таким чином до кінця періоду вміст ДНК подвоюється (із 2С до 4С). Синтез РНК і білку продовжується. Тривалість цієї фази 6-10 годин.

У наступному, **постсинтетичному періоді – G₂**, ДНК вже не синтезується, але відбувається нагромадження енергії, триває синтез РНК і білків, переважно ядерних. В цей період, як правило, подвоюється центріоль – у тих організмів, які її мають. Ця фаза триває 3-4 години.

Після інтерфазі наступає ділення ядра клітини – мітоз або каріокінез. У процесі мітозу послідовно відбувається п'ять фаз: профаза, прометафаза, метафаза, анафаза і телофаза, які дуже швидко ідуть одна за одною. Перед поділом клітини її хромосоми набувають вигляд клубка із багатьох тонких слабо спіралізованих ниток. У цей час кожна хромосома складається з двох сестринських хроматид, з'єднаних білками – когезинами.

Залежно від поведінки ядерної оболонки у еукаріотичних організмів розрізняють три типи мітозу: закритий, напівзакритий і відкритий. **Закритий** тип мітозу, за якого ядерна оболонка в профазі не розчиняється, характерний для справжніх грибів. **Напівзакритий** мітоз, при якому на полюсах ядра з'являються перфорації, через які проникають нитки веретена поділу, характерний для плазмодіофоромікозових, лабіринтуломікозових, гіфохітридіомікозових та хітридіомікозових грибів. У судинних рослин і тварин спостерігається **відкритий** мітоз, за якого ядерна оболонка в кінці профазі розчиняється і хромосоми вільно лежать в цитоплазмі.

На самому початку **профази** подвоєні центріолі розходяться до полюсів клітини і формують дві центросоми. Центросоми у свою чергу служать ЦОМТами (центрами організації мікротрубочок) веретена поділу. Протягом профазы хромосоми спіралізуються, потовщуються і вкорочуються (рис. 2б). Сестринські хроматиди дещо відходять одна від одної, залишаючись сполученими лише центромерами. На кінець профазы у тваринних клітинах навколо центросом утворюється промениста фігура. Одночасно утворюється ахроматинова фігура, що складається з тубулінових мікротрубочок, які тягнуться від полюсів клітини (центросом). Формується своєрідна фігура, що нагадує веретено з гострими кінцями – астральне веретено. У більшості рослинних клітин центріолей не виявлено, у них утворюється анастральне веретено. Мікротрубочки такого веретена підходять до так званих полярних шапочок, у складі яких спостерігають лише дрібні вакуолі і невизначеної морфології тонкі фібрили. На кінець профазы ядерця зникають, ядерна оболонка під дією ферментів лізосом розчиняється, хромосоми виявляються зануреними у цитоплазму. У центрі клітини знаходиться цитоплазма, яка має низьку в'язкість.

У **прометафазі** хромосоми направляються до екватору клітини, при цьому спостерігаються складні коливальні рухи хромосом між полюсами. Вони зумовлені тим, що спочатку до центромерної ділянки хромосоми (кінетохорів) прикріплюються нитки веретена поділу, що тягнуться від одного з полюсів клітини, переміщуючи хромосому до цього полюсу. Пізніше до центромери приєднуються нитки веретена поділу від іншого полюса клітини, рівномірно натягуючи її між полюсами.

У **метафазі** центромери хромосом розміщені в площині екватора клітини (рис. 2в). У цей період хромосоми найбільш вкорочені і легко розпізнаються, тому вивчення каріотипу проводять саме на цій стадії. Сестринські хроматиди утримуються разом в ділянці центромери.

В **анафазі** кожна хромосома розділяється у ділянці центромери на окремі сестринські хроматиди, які після цього стають дочірніми хромосомами. Вони мають вигляд паличок, зігнутих у місці первинної перетяжки (центромери), до якої прикріплені нитки веретена поділу (рис. 2г). Нитки веретена скорочуються і одночасно дуже швидко розтягують хромосоми до полюсів клітини.

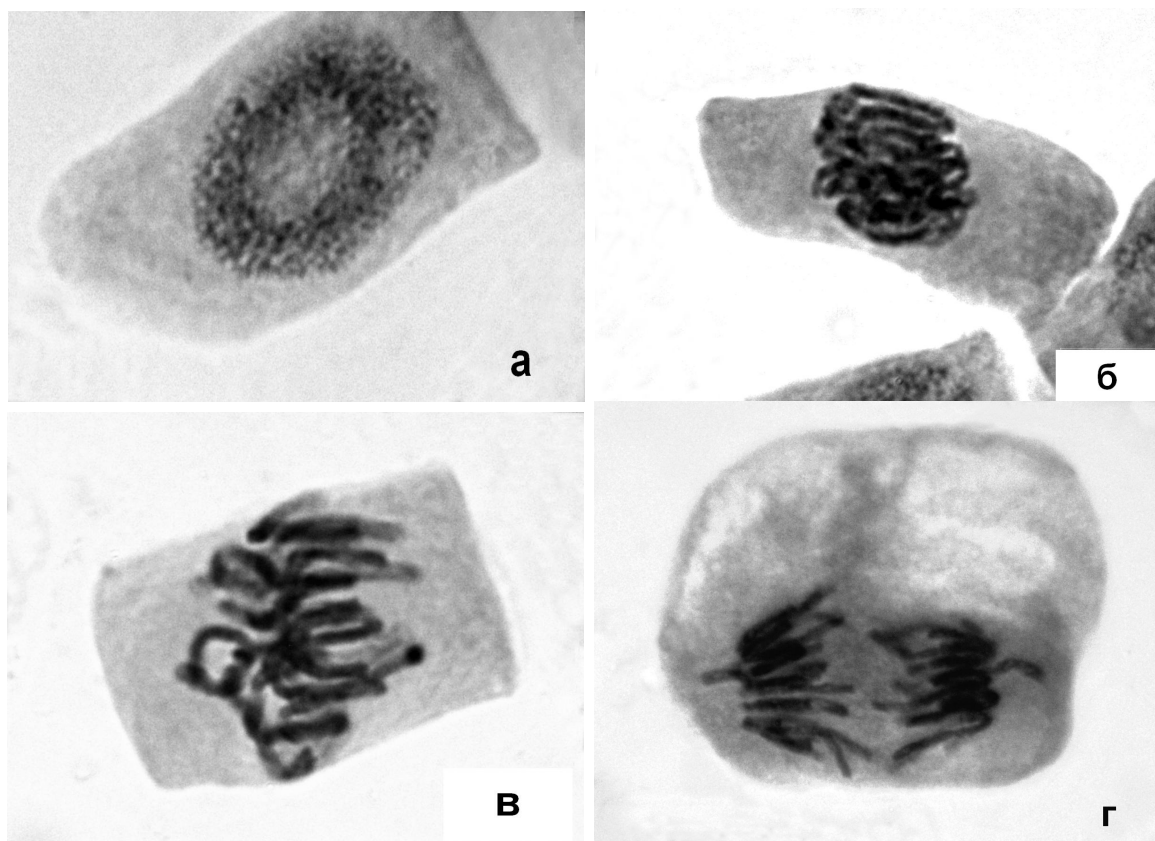


Рис. 2. Мітоз в кореневій меристемі цибулі: а – інтерфаза, б – профаза, в – метафаза, г – анафаза.

У **телофазі** дочірні хромосоми досягають полюсів. Після цього хромосоми деспіралізуються, втрачають чіткі контури, навколо них формуються ядерні оболонки. Ядра стають подібними до ядра вихідної материнської клітини. Відновлюються ядерця. Одночасно відбувається **цитокінез**, тобто поділ цитоплазми. У тваринних клітинах цитокінез відбувається за рахунок впинання бічних стінок цитоплазматичної мембрани. У рослинних клітинах із щільною клітинною оболонкою клітинна перегородка починає формуватися із центру клітини за рахунок мембран цитоплазматичних органел.

Біологічне значення мітозу полягає у повній ідентичності генетичної інформації материнської і дочірніх клітин.

2.2. Ендомітоз і політенні хромосоми

Ендомітоз – це різновид мітозу, при якому відбувається реплікація ДНК і хроматид без наступного поділу ядра. Він призводить до виникнення поліплоїдних ($4n$, $8n$, $16n$) клітин або утворення політенних (багатонитчастих) хромосом.

Ендополіплоїдія спостерігається в природі у інфузорії, у клітинах печінки ссавців, трахеях комах, залозистих тканинах і волосках рослин та деяких інших тканинах.

Ендополіплоїдію можна викликати експериментально речовинами, які блокують веретено поділу – колхіцином, аценафтенем та ін.

Політенні (гігантські) хромосоми виникають внаслідок багаторазової реплікації ДНК і хроматид, які залишаються у складі вихідної хромосоми. Вперше ці хромосоми описав у 1881 р. італійський цитолог Едуард Бальбіані в клітинах слинних залоз комара – дергуна (*Chironomus*). В подальшому гігантські хромосоми були виявлені у личинок двокрилих в ядрах клітин кишківника, мальпігієвих судин, макронуклеусі інфузорії, зав'язях деяких видів маку, квасолі, бобів. Найчастіше вони присутні в ядрі в гаплоїдній кількості (гомологічні хромосоми синапсують).

Внаслідок багаторазової реплікації гігантські хромосоми дрозофіли містять 1-2 тисячі хроматид. Політенні хромосоми у 100-200 разів довші і в 1000 разів товщі, ніж хромосоми інтерфазних соматичних і статевих клітин.

Таким чином, політенні хромосоми менш компактизовані і після зафарбування у них виявляється характерна поперечна посмугованість.

Сильніше зафарбовані (темні) ділянки хромосоми називають **дисками**, менш компактизовані світлі ділянки – міждисковими ділянками. Розміри і морфологія дисків є суворо індивідуальними навіть для невеликих ділянок хромосом, їх можна використовувати для побудови генетичних карт. На гігантських хромосомах добре видно гени, які активно транскрибуються – в таких ділянках хромосома декомпактитизується, різко розширюється, утворюючи так звані пуфи, рихлі диски, кільця Бальбіані.

Політенні хромосоми є зручним об'єктом для вивчення будови хромосом, їх диференційної активності в онтогенезі, встановлення локалізації генів на хромосомі та ін.

2.3. Будова метафазних хромосом. Каріотип

Найбільш конденсовані хромосоми на стадії метафази мітозу, тому саме на цій стадії вивчають їх кількість і особливості будови. При диференційному забарвленні у хромосомах виділяються менш зафарбовані (еухроматинові) і більш зафарбовані (гетерохроматинові)

ділянки. Вважають, що еухроматин являє собою менш конденсовані та більш активно транскрибовані ділянки хромосом.

Центромера (первинна перетяжка) поділяє хромосому на плечі. **Центромери** – це хромосомні структури, які відповідають за напрямок руху хромосом під час мітозу і мейозу. До функцій центромер належать адгезія сестринських хроматид, утворення кінетохору, синапсис гомологічних хромосом в мейозі та залучення до контролю генетичної експресії. У більшості еукаріот центромери не містять визначеної послідовності ДНК. Зазвичай вони містять повтори (наприклад, сателітної ДНК), схожі, але не ідентичні. У деяких видів тварин і рослин хромосоми голоцентричні, тобто утворення кінетохора не локалізовано певною ділянкою, а відбувається дифузно по всій довжині хромосоми. Всього повідомлялось про наявність голоцентричних хромосом у 768 видів (у тому числі 472 видів комах, 228 – рослин, 50 – павукоподібних і 18 видів нематод).

Залежно від місця розміщення центромери розрізняють метацентричні хромосоми (рівноплечі), субметацентричні (одне плече довше за друге), акроцентричні (одне із плеч дуже маленьке і коротке) і телоцентричні (хромосома закінчується центромерою) (рис. 3). За сучасними уявленнями телоцентричних хромосом не існує, хромосоми повинні закінчуватися теломерами із деякою кількістю теломерного гетерохроматину.

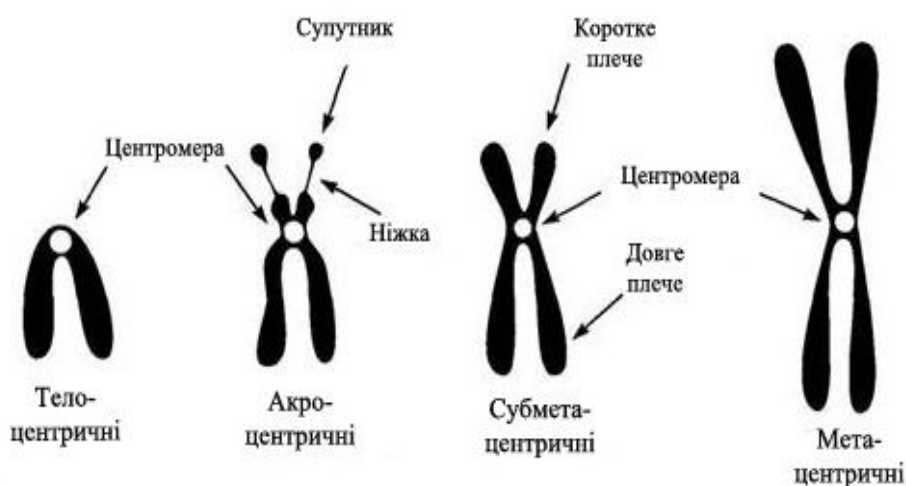


Рис. 3. Типи метафазних хромосом

Теломери – специфічні кінцеві ділянки хромосом, містять паліндромні повтори нуклеотидних послідовностей, закінчуються одонитковою ДНК, загнутою у “шпильку” за рахунок

комплементарного спаровування нуклеотидів, забезпечують індивідуальність хромосом (запобігають їх злиттю).

Крім центромери, хромосоми можуть мати **вторинні перетяжки**, а також **супутники** – ділянки хроматину, з'єднані з хромосоною тонкими тяжами.

Кожен вид живих організмів має індивідуальний набір хромосом, або каріотип.

Каріотипом називають сукупність ознак, згідно з якими можна ідентифікувати даний хромосомний набір: кількість хромосом, їх розміри, форма, що визначається насамперед, розміщенням перетяжок, супутників, чергуванням еу- та гетерохроматинових ділянок та ін. Таким чином, каріотип – це паспорт виду.

Найменше число хромосом мають самки підвиду мурах *Myrmecia pilosula* – лише пару хромосом на клітину. Самці мають тільки одну хромосому в кожній клітині.

Найбільше число хромосом на сьогодні знайдено у папороті *Ophioglossum reticulatum*, що має близько 630 пар хромосом, або 1260 хромосом на клітину.

Верхня межа числа хромосом не залежить від кількості ДНК яке в них входить: в американської амфібії *Ampthiuma* ДНК приблизно в 30 разів більше, ніж у людини, і вона міститься в 14 хромосомах. Найменша хромосома амфібії більше найбільших хромосом людини. Таким чином велика кількість ДНК може не впливати на збільшення числа хромосом.

Каріотип можна зобразити графічно у вигляді **ідіограми** – схеми, на якій хромосоми розміщують у ряд згідно зменшенню довжини (рис. 4).

У багатьох тварин і рослин поряд з хромосомами основного набору (А-хромосомами) виявляються додаткові, або надлишкові хромосоми, так звані В-хромосоми. Їх число, форма і розмір можуть бути різними у представників одного і того ж виду (в одних - дуже багато, а в інших - не бути зовсім).

Так, у сріблясто-чорних лисиць кількість В-хромосом варіює від 0 до 6, а у азійській лісової миші - *Apodemus peninsulae* - від 0 до 17. Зараз відомо близько 500 видів тварин з В-хромосомами. У каріотипі ссавців В-хромосоми виявлені у багатьох видів гризунів, деяких хижаків та копитних. У людини, як і у інших приматів, В-хромосом немає. Наявність або відсутність додаткових хромосом, як правило, ніяк не позначається на фенотипі – зовнішньому вигляді та інших

властивостях тварини. Деякі вчені розглядають В-хромосоми як надлишкову або паразитарну ДНК, якої і так багато в геномах еукаріот.

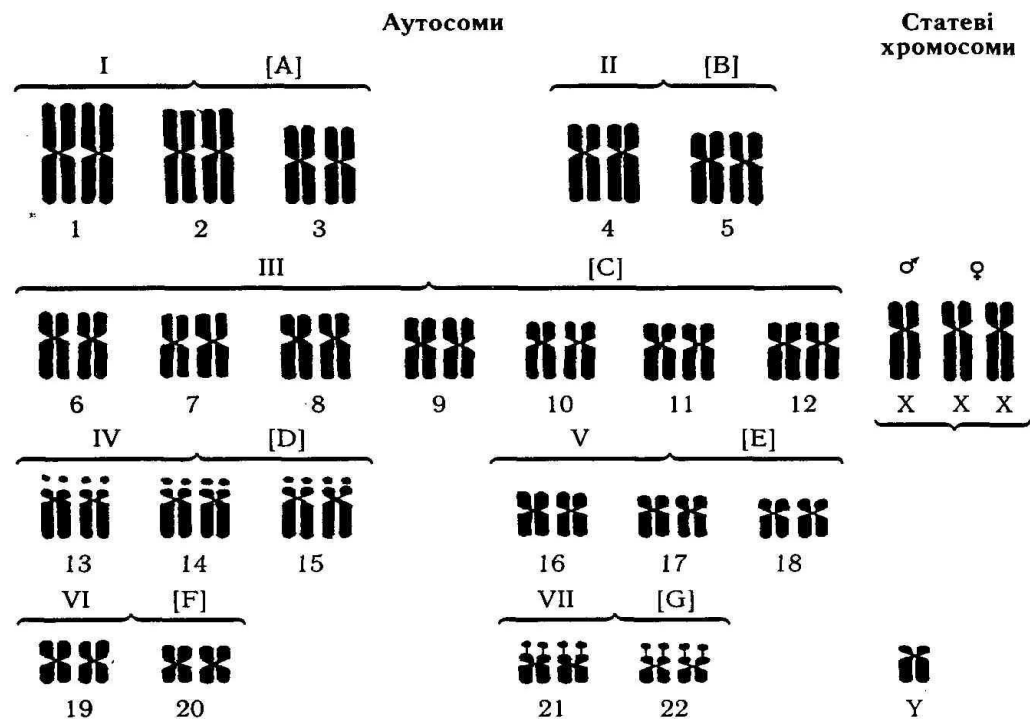


Рис. 4. Ідіограма хромосом людини відповідно Міжнародної номенклатури хромосом людини (ISCN)

На сьогодні не відоме значення В-хромосом для організмів, які їх містять, хоча для голонасінних рослин відмічено їх вплив на підвищення адаптаційних можливостей видів.

Висновки

1. Розмноження – одна з важливих ознак життя. Здатність до самовідтворення притаманна всім без винятку живим організмам.
2. Сукупність процесів, які відбуваються в соматичній клітині від одного поділу до наступного, і процесів самого поділу, який завершується утворенням двох клітин нової генерації, називають мітотичним циклом. Розрізняють чотири періоди цього циклу: інтерфаза, яка включає 3 періоди (пресинтетичний або постмітотичний G_1 , синтетичний S , постсинтетичний або премітотичний G_2) і мітоз.
3. Мітоз – основний тип поділу соматичних клітин, внаслідок якого утворюються дві дочірні клітини, які містять ту ж кількість хромосом (диплоїдний набір, $2n$), що і материнська клітина.

4. У еукаріотичних організмів спостерігаються три типи мітозу: закритий, напівзакритий і відкритий.

5. У процесі мітозу послідовно відбувається п'ять фаз: профаза, прометафаза, метафаза, анафаза і телофаза, які дуже швидко ідуть одна за одною.

6. Політенні (гігантські) хромосоми виникають внаслідок багаторазової реплікації ДНК і хроматид, які залишаються у складі вихідної хромосоми.

7. В залежності від місця розміщення центромери розрізняють метацентричні хромосоми (рівноплечі), субметацентричні (одне плече довше за друге) і акроцентричні (одне із плеч дуже маленьке і коротке).

8. Кожен вид живих організмів має індивідуальний набір хромосом, або каріотип.

3. МЕЙОЗ

3.1. Мейоз як етап формування статевих клітин

Серед механізмів статевого розмноження провідним є злиття двох статевих клітин (гамет) протилежної статі й утворення зиготи. Оскільки зигота повинна нести повний набір хромосом організму (переважно, $2n$ -диплоїдний), це означає, що гамети повинні містити половину повного набору набору хромосом – n -гаплоїдний набір). Статеве розмноження стало можливим тільки після виникнення в процесі еволюції такого типу поділу, який забезпечує регулярне утворення клітин із вдвічі меншою (від материнської клітини) кількістю хромосом. Тобто, у диплоїдного організму гамети будуть містити гаплоїдний набір хромосом, у тетраплоїдного – диплоїдний і так далі.

Розрізняють три типи мейозу: зиготний, проміжний та термінальний залежно від того, на якому етапі життєвого циклу організму він відбувається.

Зиготний або початковий мейоз відбувається відразу після запліднення та утворення зиготи. Він має місце в сумчастих грибів, у багатьох видів водоростей тощо, тобто у організмів, життєвий цикл яких представлений переважно гаплоїдною фазою. Після злиття

гаплоїдних соматичних клітин, гамет або гаметангіїв диплоїдна зигота відразу ділиться мейотично. Із гаплоїдних клітин, які утворились внаслідок мейозу, розвивається гаплоїдний організм.

Проміжний, або споровий, мейоз відбувається в процесі спороутворення між стадіями спорофіту і гаметофіту. Цей тип мейозу характерний для вищих рослин, він відбувається в процесі спорогенезу.

Термінальний, або гаметний мейоз має місце в багатоклітинних видів тварин, у людини, а також у деяких найпростіших та нижчих рослин, у яких чоловічі та жіночі гамети утворюються у диплоїдного зрілого організму.

Незалежно від типу мейозу і видів живих організмів мейоз характеризується універсальністю, тобто значною подібністю за перебігом подій, які відбуваються під час мейотичного поділу, генетичним контролем елементарних процесів мейозу, молекулярними процесами.

За визначенням **мейоз** – це два послідовних поділи клітини, яким передують лише один цикл реплікації хромосом, внаслідок якого утворюються чотири гаплоїдні клітини. Перший поділ умовно називають редукційним (на полюсах виявляється вдвічі зменшене число хромосом, хоча кожна з яких складається із двох сестринських хроматид – мейоз I), другий – екваційним поділом (мейоз II).

Як у першому, так і у другому поділі виділяють чотири морфологічні фази, які співпадають із стадіями мітозу: профаза, метафаза, анафаза і телофаза, але відрізняються за процесами, які відбуваються під час цих фаз.

3.2. Перший поділ мейозу

Передбачають, що детермінація клітин до мейотичного поділу відбувається протягом декількох мітотичних поділів, що передують мейозу.

З усіх фаз першого поділу найтривалішою і найскладнішою за процесами, які тут відбуваються, є **профаза I**. У ній розрізняють п'ять послідовних стадій:

Лептотена – стадія довгих, тонких, слабоспіралізованих хромосом, на яких видно потовщення – хромомери. Як і в мітозі, в мейоз вступають клітини із подвоєними хромосомами. Сестринські хроматиди когезовані, тобто сполучені білками – когезинами. Протягом усієї профазы хромосоми продовжують скорочуватися і

потовщуватися. У тварин і рослин хромосоми утворюють так звану фігуру “букета” – дугоподібно вигнуті зближені хромосоми, з’єднані своїми теломерами з ядерною оболонкою. Скупчення теломер хромосом на ядерній мембрані допомагає гомологічним хромосомам розпізнати одна одну і в подальшому поєднатися (синапсувати). **Гомологічні хромосоми** – парні хромосоми у диплоїдних і поліплоїдних видів, які мають однакову морфологію і містять однакові гени в однаковому або різних алельних станах. В цей час утворюються дволанцюгові розрізи ДНК, за допомогою яких, як передбачають, відбувається зближення ідентичних ділянок гомологічних хромосом з метою репарації пошкоджених ділянок ДНК.

Зиготена характеризується синапсисом (попарним сполученням) спочатку окремих ділянок гомологічних хромосом, яка завершується по всій довжині до кінця зиготени (рис. 5а).

Для цієї стадії характерне утворення **синаптонемного комплексу (СК)** – субмікроскопічної структури, яка формується кожною парою гомологічних хромосом. Ще в лептотені на кожній хромосомі формується щільний повздовжній білковий тяж. В зиготені тяжі ущільнюються. Кінці тяжів гомологічних хромосом ніби повзуть по поверхні ядерної мембрани, наближуючись один до одного. Коли віддаль між хромосомами, які взаємно зближуються, досягне 3000 Å, між тяжами виникають поперечні волокна. Проте зближення хромосом продовжується, доки не досягне, залежно від таксону, 70-150 Å. В цей час завершується формування СК. Тяжі виконують функцію бічних елементів, а простір між тяжами виступає в ролі центрального елемента СК. Поперечні волокна з’єднуються між собою за принципом застібки – блискавки. Переважна більшість ДНК (хроматину) знаходиться ззовні СК, але частина ДНК знаходиться в центральній зоні СК. Місця кросоверних обмінів разом із ферментами, необхідними для цього процесу, називають **рекомбінаційними вузликami**. Вважали, що СК відіграє роль каркасу, на якому здійснюються процеси рекомбінації і репарації ДНК, однак останнім часом отримані докази на користь того, що кросинговер відбувається раніше або одночасно з формуванням СК.

Точний синапсис гомологічних хромосом своїми ідентичними ділянками забезпечує репарація дволанцюгових розрізів ДНК.

Пахітена – стадія товстих ниток – хромосом – характеризується наявністю гаплоїдної кількості бівалентів, фігур, утворених

сполученими гомологами, кожен з яких складається із двох дочірніх хроматид. На хромосомах можна розрізнити потовщення – хромери. На цій стадії завершується формування СК, репарація дволанцюгових розривів ДНК і кросинговер.

В **диплотені** СК починає руйнуватися, гомологічні хромосоми відштовхуються одна від одної і продовжують скорочуватися. Гомологи утримуються разом тільки в певних ділянках, які називають хіазмами. **Хіазми** відповідають місцям, де відбулися кросоверні обміни між гомологічними хромосомами. Для того, щоб в анафазі першого поділу мейозу гомологічні хромосоми могли регулярно розійтися до полюсів, необхідно, щоб між ними відбувся, щонайменше, один кросоверний обмін (облігатний або обов'язковий), який би утримував гомологи разом до анафазі I.

В діакінезі спіралізація хромосом зростає, цитологічно виявляється менша кількість хіазм, біваленти розміщуються на периферії ядра (рис. 5b). В кінці діакінезу зменшується і зникає ядерце, розчиняється ядерна оболонка, формується веретено поділу. Профаза I переходить в наступну фазу мейозу – метафазу I.

В **метафазі I** біваленти розміщуються в екваторіальній площині клітини, утримуючись разом в місцях хіазм (рис. 5c). Кожний із бівалентів центромерою однієї хромосоми орієнтується до одного полюсу клітини, а центромерою другої – до іншого полюсу, тобто, на відміну від мітозу, в мейозі характерне уніполярне прикріплення центромер до веретена поділу. Білки – когезини, які утримували сестринські хроматиди разом, руйнуються ферментом – сепаразою, але залишаються з'єднаними в ділянці центромери, яку захищають білки – шугошини. Хромосоми максимально спіралізуються на кінець метафазі.

В **анафазі I** хіазми, які утримували гомологи в бівалентах, зникають. Гомологічні хромосоми розходяться до протилежних полюсів (рис. 5d).

Кількість хромосом, що відійшли до одного полюса, дорівнює гаплоїдному набору хромосом, хоча кожна хромосома подвоєна, тобто складається з двох сестринських хроматид.

В **телофазі I** спостерігається часткова деспіралізація хромосом, може утворюватися ядерна оболонка, відновлюватися ядерце. У деяких видів відбувається цитокінез, тобто утворюється клітинна перегородка.

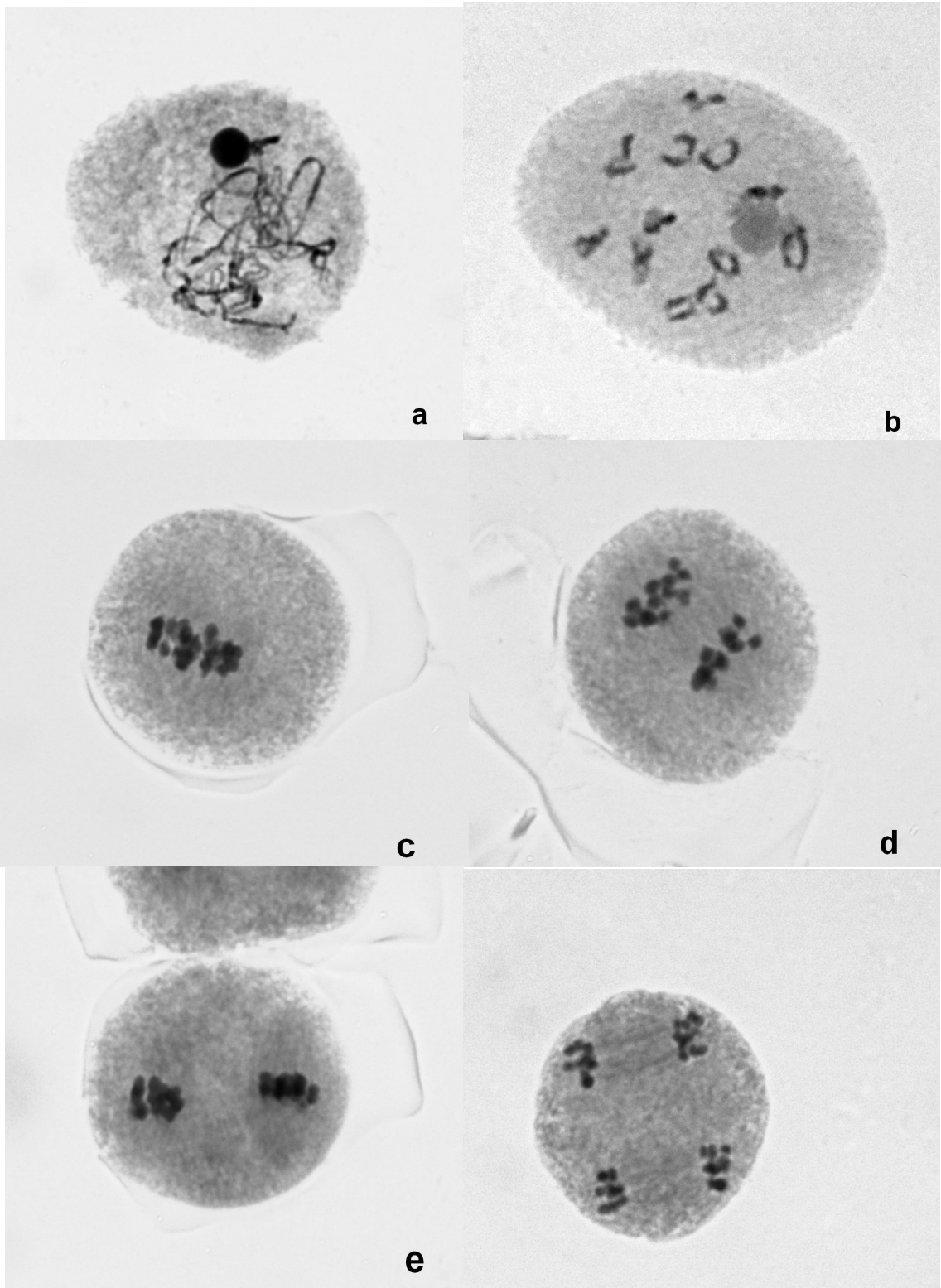


Рис. 5. Мейоз у томата: а – зиготена, б – діакінез, с – метафаза I, д – анафаза I, е – метафаза II, ф – анафаза II.

Услід за телофазою I настає порівняно короткий період між закінченням першого і початком другого мейотичного поділу клітини. Цей період дістав назву **інтеркінезу**. На відміну від звичайної інтерфази, в інтеркінезі відсутні G_1 , S і G_2 стадії. В цей період хромосоми залишаються компактизованими і зберігають свої морфологічні особливості. Після завершення інтеркінезу починається другий мейотичний поділ.

3.3. Другий поділ мейозу. Біологічне значення мейозу. Відмінність мітозу від мейозу

Профаза II значно коротша за профазу I. На цій стадії хромосоми добре розрізняються і мають X-подібну форму, тому що сестринські хроматиди утримуються разом лише в ділянці центромери. На стадії профазу II швидко формується веретено поділу, зникають ядерце та ядерна оболонка.

В **метафазі II** хромосоми переміщуються в екваторіальну площину клітини (рис. 5e), центромери хромосом з'єднуються з нитками веретена поділу, які тягнуться від обох полюсів (біполярне прикріплення).

Анафаза II розпочинається руйнуванням білків – когезинів в ділянці центромери, остаточним відокремленням сестринських хроматид і їхнім розходженням до полюсів (рис. 5f). Після розходження сестринські хроматиди називають дочірніми хромосомами. Якщо в мітозі сестринські хроматиди несуть ідентичну генетичну інформацію, то в мейозі вони відрізняються за комплексом алелей генів внаслідок кросинговеру між гомологічними хромосомами.

Телофаза II є останньою фазою мейозу. В цей період повністю деспіралізуються хромосоми. Формується ядерна оболонка і ядерце. Відбувається цитокінез – тобто утворюються клітинні перегородки, які відокремлюють цитоплазму дочірніх клітин. Кожне ядро дочірньої клітини містить гаплоїдний набір хромосом.

Пригадаємо, що біологічне значення мітозу полягає у повному відтворенні кількості хромосом і генетичної інформації клітин у наступній генерації. Дочірні клітини ідентичні материнській і можуть розглядатися як клони.

Біологічне значення мейозу полягає у:

1. Підтриманні сталої кількості хромосом під час статевого розмноження. Так, зливаючись, гаплоїдні гамети у зиготі відновлюють диплоїдний набір хромосом.

2. Мейоз індукує генетичну (комбінативну) мінливість в наступному поколінні за рахунок:

- а) випадкового злиття двох гамет;
- б) перекомбінації цілих хромосом.

Число різноманітних сполучень хромосом дорівнює 2^n , де n – гаплоїдний набір хромосом. Так, у дрозофіли гаплоїдний набір хромосом дорівнює 4, і кількість різних сполучень хромосом дорівнює $2^4=16$. У людини $n = 23$ і $2^{23} = 8\ 388\ 608$.

в) кросинговеру – обміну гомологічних хромосом своїми ідентичними ділянками.

3. Під час мейозу відбувається репарація генетичного матеріалу. Організм, перш ніж передати генетичну інформацію наступному поколінню, виправляє пошкодження ДНК – мутації, які виникли протягом онтогенезу.

Основні відмінності мейозу від мітозу полягають у (1) синапсі (попарному сполученні) гомологічних хромосом, (2) кросинговеру між ними, (3) уніполярному прикріпленні ниток веретена поділу до центромер гомологічних хромосом в метафазі I, (4) когезії сестринських хроматид в ділянці центромери протягом мейозу I до анафази II та (5) відсутності S – фази (синтезу ДНК) між першим і другим поділом мейозу.

3. Генетичний контроль мейозу

Мейоз, як і інші процеси, знаходиться під генетичним контролем. За нормальний перебіг мейозу відповідають багато генів. До генетичного контролю мейозу залучена велика кількість генів, про що свідчить існування багатьох неалельних мутацій, які впливають на нормальний перебіг мейозу, так званих мейотичних мутацій. У виду, мейоз якого досліджений найкраще - *Saccharomices cerevisiae* встановлено 200 мейотичних мутацій, у дрозофіли – близько 60-ти. У кукурудзи і арабідопсису – видів із найбільш значними колекціями мейотичних мутантів серед рослин – встановлено щонайменше 35 неалельних генів, які контролюють окремі ланки мейозу – від вступу в мейоз до закінчення цього процесу.

Мейотичні мутації виділяють за порушенням нормального перебігу мейозу, нерозходження хромосом, порушенням кросинговеру і стерильністю продуктів мейозу.

Якщо історія дослідження мейотичних мутацій на цитологічному і генетичному рівні нараховує маже століття, то в останнє десятиріччя інтенсивно розвиваються молекулярні дослідження мей-генів, метою яких є встановлення молекулярного продукту цих генів, пошук гомології між видами і т. ін.

Мейотичні мутації умовно класифікують за подіями, на які вони впливають під час мейозу. Розрізняють мутації, які викликають відсутність мейозу, відсутність першого поділу мейозу, синаптичні мутації, мутації, які впливають на мейотичну рекомбінацію, на другий поділ мейозу і т.д.

Відомі мутації, які контролюють вступ клітин у мейоз. Прикладом є моногенна рецесивна мутація *am* (ameiotic) у кукурудзи *Zea mays*, локалізована в короткому плечі 5-ої хромосоми. Рослини, гомозиготні за цим геном, повністю стерильні як по жіночій, так і по чоловічій лінії. Фенотипово мутацію можна виявити тільки в період цвітіння чоловічого суцвіття – волоті: всі пиляки якого стерильні (не містять пилку). В період вегетативного росту рослини, гомозиготні по даній мутації, не відрізняються від нормальних. У мутантів *am/am* останній передмейотичний мітоз проходить нормально, але клітини після цього в мейоз не вступають: відбуваються лише 2-3 синхронних мітози з наступною дегенерацією мікроспороцитів.

На сьогодні відома лише одна мутація, яка викликає відсутність першого поділу мейозу. Вона контролюється рецесивним геном, що позначаней символом *afd-W 23* (*the absence of the first divisions*). Характерними особливостями цієї мутації являються: рання спіралізація хромосом; відсутність всіх стадій профазі I мейозу (лептотени, зиготени, пахітени, диплотени і діакінезу); відсутність синапсису гомологічних хромосом; поділ центромер сестринських хроматид в анафазі I мейозу, що призводить до впорядкованого розходження сестринських хроматид в AI; випадковий характер розходження дочірніх хромосом в AII мейозу; повна чоловіча і жіноча стерильність. Її можна використовувати для одержання поліплоїдних форм рослин. На сьогодні встановлена молекулярна природа дефектного гена і з'ясовано, що він виявляє гомологію до гена когезину REC8 дріжджів. Нещодавно був знайдений ген-ортолог у риса.

З порушеннями генів когезинів пов'язують існування мутацій, які викликають фрагментацію хромосом. Передбачають, що REC8 слугує основою як для формування осьових елементів СК так і для рекомбінаційних комплексів.

Мутації генів, які викликають порушення конденсації або злипання хромосом, знайдені у кукурудзи (ген *sticky*), лисохвоста (s_1 , s_2), колінзії (c^{st}), жита (*mei8*), томату (as_4 і *sti*) і арабідопсису (*syn1*, *mcd1* або *mei1*). В кукурудзи, колінзії, арабідопсису і жита ця аномалія обумовлена моногенною рецесивною мутацією, а в лисохвоста – двома рецесивними мутаціями. Рослини під час вегетації виглядали нормальними, але не утворювали насіння. Цитогенетичні характеристики всіх мутантів виявились подібними. Початок профазі I мейозу (зиготена - пахітена) відбувається візуально нормально, порушення спостерігали, починаючи зі стадії диплотени – метафазі I. Частіше злипання хромосом спостерігали вже на стадіях диплотени - діакінезу профазі I. Хромосоми проявляють липкість і часто втрачають індивідуальність. Так, у жита вже у пахітені виявлялась переплетіння (неспецифічні асоціації) хроматину і нерівномірна конденсація хромосом: ділянки з сильною конденсацією чергувалися з ділянками із слабкою конденсацією. В діакінезі хромосоми переважно утворюють загальні конгломерати, в інших випадках можна виділити окремі хромосоми, але вони більш конденсовані ніж в нормі, тому неможливо розрізнити окремі біваленти та виявити хіазми. В анафазі I спостерігається сильна фрагментація хромосом і хроматинові нитки тягнуться від фрагментів до полюсу. Частина фрагментів затримуються у метафазній площині, інші відходять до полюсів. В результаті цих аномалій в мейозі I друге ділення мейозу також значно порушено. В метафазі II спостерігаються фрагменти поза межами площини поділу, в анафазі II – хроматинові тяжі, в телофазі II – різні за розмірами маси хроматину на полюсах. Внаслідок сильно збільшується чоловіча стерильність.

Залучення до дослідження мейозу молекулярно – біологічних методів дозволило встановити, що деякі дефектні гени, які фенотипово виявляються у порушенні конденсації хроматину, переплетінні хроматину не гомологічних хромосом і їх фрагментації, належать до родини RAD21 / REC8 клейзинів – складових когезинів. Зокрема, гомологію до REC8 виявив мутантний ген SYN1/DIF1

Arabidopsis thaliana та ген OsRad21-4 *Oryza sativa*, цитологічний вияв яких дуже подібний до досліджуваного нами мутанту *sti* томату.

За конденсацію хроматину в профазі мейозу відповідають комплекси конденсинів і когезинів. До складу когезинів в мітозі входять щонайменше два представники клейзинів α – Scc1 (мейотичний ортолог Rec8) і Scc3. Клейзин Scc3 приєднується до центру молекули Scc1 і таким чином з'єднує кільце, складене із гетеродимерів SMC1 і SMC3. Такі кільця охоплюють сестринські хроматиди, утримуючи їх разом до анафази.

Переважає більшість цитологічно досліджених на сьогодні мейотичних мутантів рослин представлені синаптичними мутантами, які впливають на розпізнавання і синапсис гомологічних хромосом, формування синаптонемного комплексу, кросинговер та підтримання хіазм до анафази I. Це свідчить про важливість процесів, що відбуваються під час профазі I мейозу і велику кількість генів, які задіяні в їх генетичному контролі. Внаслідок таких мутацій, які носять назву синаптичних, біваленти розпадаються передчасно, внаслідок чого утворюються псевдоуніваленти, гомологічні хромосоми розподіляються нерегулярно, спостерігаються забігання і відставання хромосом, інколи утворюються мости.

Також виділяють групу мутацій так званого додаткового або третього поділу мейозу. Для мутантів цього типу характерним є наявність одного або кількох додаткових поділів мейозу після завершення нормального перебігу мейозу. Перед таким поділом не відбувається синтез ДНК і реплікація хромосом. Таким чином додатковий поділ є повторенням другого поділу мейозу, а нормальні алелі цих генів відповідають за вихід клітин із мейозу. До групи мутацій, які контролюють завершення мейозу належить мутант *amd* томату (*Lycopersicon esculentum* Mill.).

Гомозиготні за мутацією *amd* рослини характеризуються цитологічно нормальним перебігом мейозу в мікроспорогенезі до анафази II. Мейоз не завершується характерним для телофази II цитокінезом з утворенням чотирьох мікроспор, а дочірні ядра знову діляться. Перед цим поділом не відбувається деспіралізації хромосом, реплікації ДНК і подвоєння хроматид, тому хромосоми гаплоїдного набору нерегулярно розходяться до полюсів, після чого відбувається цитокінез. На стадії тетрад у мейоцитах спостерігаються від п'яти до вісьми мікроспор неправильної форми. Подальший мікрогаметогенез зупиняється або порушується.

Внаслідок порушення мейозу у мутантних рослин спостерігається 100 %-ва стерильність пилку, самозапильні плоди не утворюються. Очевидно, порушення мейозу відбувається лише в мікроспорогенезі, тому що за штучного запилення квіток гомозиготних за мутацією рослин фертильним пишком гетерозиготних рослин спостерігається зав'язування плодів із життєздатним насінням.

До цитологічно подібних належать алельні мутації *ro*, *ms-4* і *ms-6* кукурудзи, мутація *ro* лисохвоста, "поділ у тетрадах" жита, *ms5-1*, *tdm1*, *pollenless3-2* у *Arabidopsis thaliana* та у деяких інших видів.

Відомо, що у регуляції клітинного циклу значна роль належить циклінам і циклінзалежним кіназам (CDK), які можуть діяти як в мітозі, так і в мейозі або бути мейоз специфічними. Так, для ксенопуса, було показано що рівень цикліну B, зв'язаного з CDK, різко знижується наприкінці мітозу і лише наполовину у кінці мейозу I, запобігаючи вступу в S-фазу. Для мутанта *tdm1* арабідопсису було показано, що рівень комплексу C-CDK наприкінці другого поділу знижується лише вдвічі (так само як наприкінці першого поділу) у той час як в нормі він повністю зникає, що, як передбачають, слугує сигналом переходу до наступного мітотичного поділу.

Отже, дослідження мейотичних мутантів дозволить встановити молекулярні механізми контролю мейотичного поділу та всіх процесів, які відбуваються під час мейозу.

Висновки

1. Мейоз – універсальний тип поділу статевих клітин. Він забезпечує гаплоїдність продуктів мейозу, тобто підтримує сталу кількість хромосом під час статевого розмноження, вивільняє значну комбінативну мінливість, репарує пошкодження генетичного матеріалу.

2. Основні відмінності мейозу від мітозу полягають у (1) синапсі (попарному сполученні) гомологічних хромосом, (2) кросинговеру між ними, (3) уніполярному прикріпленні ниток веретена поділу до центромер гомологічних хромосом в метафазі I, (4) когезії сестринських хроматид в ділянці центромери протягом мейозу I до анафази II та (5) відсутності S – фази (синтезу ДНК) між першим і другим поділом мейозу.

3. Мейоз, як і інші біологічні процеси, знаходиться під генетичним контролем. Процеси, які забезпечують мейоз, більш складні, ніж в мітозі. За нормальний перебіг мейозу відповідають багато генів. Вивчення генетичного контролю мейозу надасть змогу керувати процесами вивільнення генетичної мінливості в селекції, забезпечити репродуктивне здоров'я людства.

4. ГАМЕТОГЕНЕЗ У ТВАРИН. СПОРО- І ГАМЕТОГЕНЕЗ У ВИЩИХ РОСЛИН

4.1. Типи розмноження. Безстатеве розмноження

Розмноження, або репродукція – одна з основних характеристик життя. Цілісний організм складається з дискретних одиниць – клітин. Існування особини підтримується розмноженням клітин. В основу класифікації форм розмноження покладено тип поділу клітин: безстатевий (мітотичний) і статевий (мейотичний). Різноманітні способи розмноження можна звести до наступної класифікації, наведеної в таблиці 1.

Поділ характерний для одноклітинних організмів (саркодові, джгутикові, інфузорії). Спочатку відбувається мітотичний поділ ядра (каріокінез), потім – поділ цитоплазми (цитокінез).

Таблиця 1

Способи розмноження

Безстатеве		Статеве	
У одно-клітинних	У багато-клітинних	У одно-клітинних	У багато-клітинних
Поділ	Вегетативне розмноження	Кон'югація	Без запліднення
Ендогонія	Поліембріонія	Копуляція	З заплідненням
Шизогонія	Спороутворення		
Брунькування			
Спороутворення			

Шизогонія або множинний поділ – багаторазовий поділ ядра без цитокінезу з наступним розпаданням цитоплазми на частини з утворенням багатьох дочірніх клітин. Характерний для малярійного плазмодія (чергується із статевим розмноженням).

Брунькування – на материнській клітині утворюється горбик (брунька), який містить дочірнє ядро або нуклеоїд (у прокаріот). Брунька росте і відокремлюється. Спостерігається у деяких бактерій і дріжджів.

Ендогонія – внутрішнє брунькування.

Спороутворення. Спора як одна із стадій життєвого циклу складається з клітини, вкритої оболонкою, яка захищає від несприятливих умов зовнішнього середовища.

Вегетативне розмноження – новий організм утворюється з групи клітин, яка відділяється від материнського організму. Вегетативне розмноження характерне для рослин, губок, гідри, плоских і кільчатих червів.

Поліембріонія полягає в тому, що ембріон ділиться на кілька частин, кожна з яких розвивається у самостійний організм. Характерна для деяких рослин, ос, броненосців. Виявляється у народженні монозиготних близнюків у людини.

4.2. Статеве розмноження. Гаметогенез у тварин

Статеве розмноження характеризується наявністю статевого процесу – злиттям двох статевих клітин, гамет. Формуванню гамет у багатоклітинних організмів передують особлива форма поділу клітин – мейоз. В 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 таксономічних групах організмів неоднакова: у грибів, мохів та деяких найпростіших переважає гаплоїдна фаза, у вищих рослин і багатоклітинних тварин – диплоїдна.

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

На першому етапі еволюції статевого розмноження ще не спостерігається морфологічне диференціювання гамет, тобто має місце **ізогамія**.

Подальше ускладнення процесу пов'язане з диференціюванням гамет на великі і дрібні, тобто появою **анізогамії**. Виражену форму анізогамії, коли гамети дуже відрізняються, називають **овогамією**. У

багатоклітинних тварин при статевому розмноженні має місце лише овогамія.

Розвиток гамет у багатоклітинних тварин відбувається у статевих залозах – **гонадах**. Розрізняють два типи статевих клітин – чоловічі (сперматозоони) і жіночі (яйцеклітини). Сперматозоони розвиваються у сім'яниках, а яйцеклітини – у яєчниках. Статеві клітини розвиваються з первинних статевих клітин, які відокремлюються на ранніх стадіях зародкового розвитку. Так, у рачка – циклопа – при першому поділі зиготи, у аскариди – на стадії 16 бластомерів, у дрозофіли на стадії бластоцисти, у людини на 3-му тижні ембріонального розвитку у каудальному відділі ембріона.

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

Сперматогенез. Сім'яник складається з безлічі каналців. На поперечному розрізі через канали видно, що у ньому є кілька шарів клітин. Це послідовні стадії розвитку сперматозоонів. Зовнішній шар – зону розмноження складають сперматогонії. У період ембріогенезу і після народження до статевого дозрівання сперматогонії діляться мітотично, завдяки чому збільшується кількість клітин і сам сім'яник. Період інтенсивного поділу сперматогоніїв називається періодом розмноження.

Після настання статевої зрілості частина клітин переходить у зону росту, де відбувається значне збільшення розмірів клітин за рахунок цитоплазми. Клітини, які збільшились у розмірі, називають первинними сперматоцитами.

Третій період – період дозрівання. В цей період із кожного первинного сперматоцита внаслідок першого поділу мейозу утворюються два вторинних сперматоцита, а внаслідок другого поділу мейозу – чотири сперматиди. Сперматиди переміщуються ближче до просвіту каналця, де з них формуються сперматозоони (рис. 6А).

Сперматозоони мають здатність рухатися, що певною мірою забезпечує можливість зустрічі гамет. Типовий сперматозоон має голівку, шийку і хвіст. На передньому кінці голівки розташована акросома, яка складається з видозміненого комплексу Гольджі. Основну масу голівки займає ядро. У шийці знаходиться центріоля і

мітохондрія у вигляді спіралі. Розміри сперматозоона завжди мікроскопічні: найбільший розмір у сперматозоонів тритона (приблизно 500 мкм), у свійських тварин від 40 до 75 мкм, у людини 52-70 мкм.

Овогенез. Фази овогенезу подібні до фаз сперматогенезу. У цьому процесі також є період розмноження, під час якого інтенсивно діляться овогонії. У ссавців і людини цей період закінчується ще до народження.

Сформовані первинні овоцити зберігаються без змін довгі роки. З настанням статевої зрілості окремі овоцити періодично вступають в період росту, клітини збільшуються, у них нагромаджується жовток, жир, пігменти. Кожний овоцит оточений дрібними фолікулярними клітинами, які забезпечують його живлення.

Потім настає період дозрівання, у ході якого відбувається два послідовних поділи мейозу. На відміну від сперматогенезу, в овогенезі після профазі мейозу, яка відбувається ще в ембріональному періоді, настає тривалий період спокою – діктіотена, після якої овогенез поновлюється лише в період статевого дозрівання. Мейотичні поділи супроводжуються нерівномірним розподілом цитоплазми між дочірними клітинами. При поділі первинного овоцита утворюється одна велика клітина – вторинний овоцит і одна маленька – первинний полоцит. Внаслідок другого мейотичного поділу із первинного полоцита утворюються два вторинних полоцити, а з вторинного овоцита – велика клітина – овоотида і маленька – вторинний полоцит. В період формування овоотида перетворюється на яйцеклітину, а полоцити редукують (рис. 6Б). Другий мейотичний поділ у людини завершується лише після запліднення яйцеклітини.

У ссавців і людини періоди розмноження і росту яйцеклітин відбуваються у фолікулах. Під час овуляції стінка фолікула лопається, яйцеклітина потрапляє в черевну порожнину, потім – у труби матки. Період дозрівання яйцеклітин відбувається у трубах, там вони і запліднюються. Яйцеклітини мають значно більший розмір ніж соматичні клітини. У деяких видів тварин в яйцеклітинах нагромаджується стільки жовтка, що їх можна побачити неозброєним оком (ікринки риб і земноводних, яйця плазунів і птахів). У плацентарних тварин яйцеклітини менші, так у миші – 60 мкм в діаметрі, у корови – 100 мкм, у людини – 130-200 мкм.

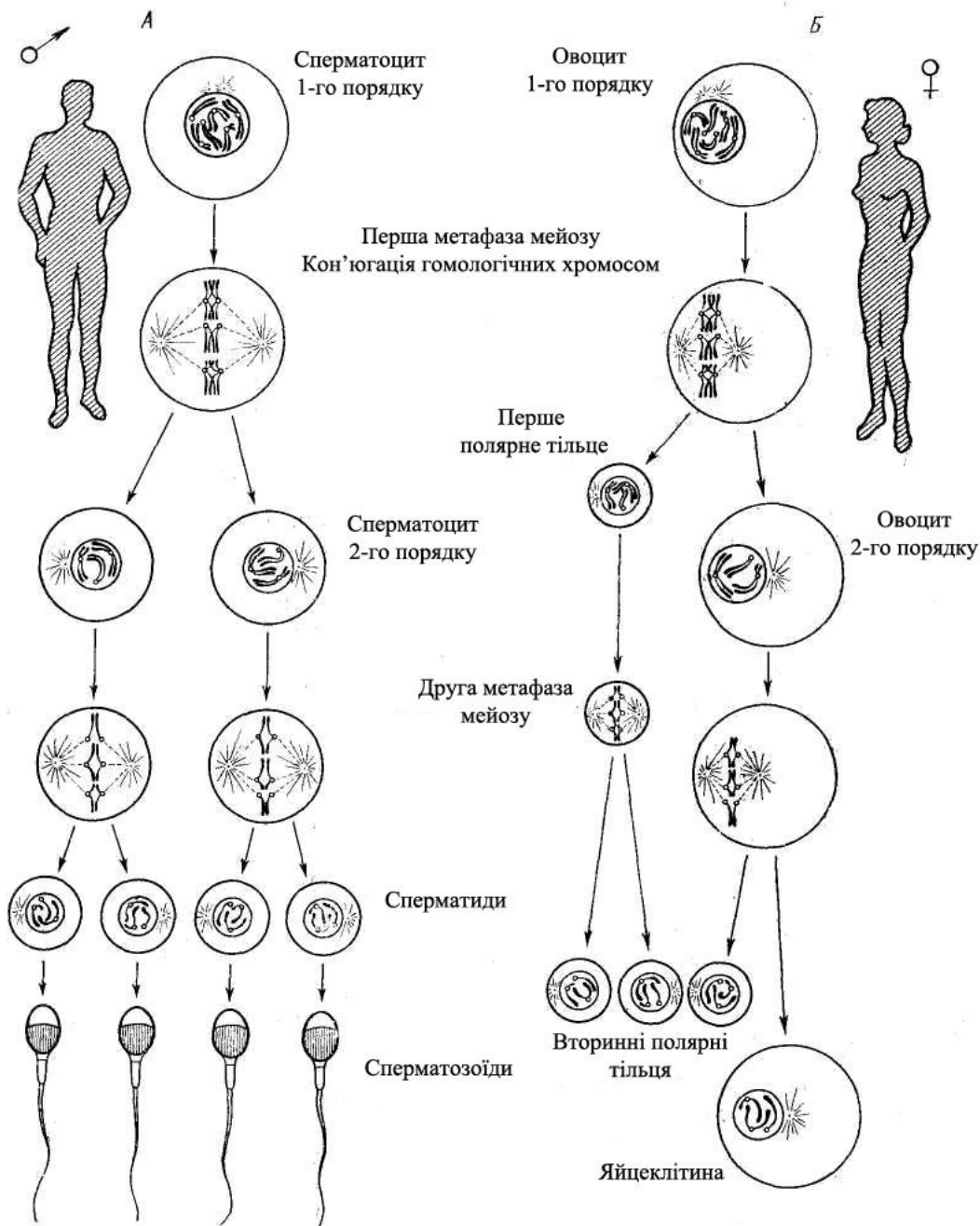


Рис. 6. Утворення сперматозоїдів (А) і яйцеклітин (Б) у людини

4.3. Споро – і гаметогенез у вищих рослин. Подвійне запліднення

Статеве розмноження вищих рослин пов'язане із чергуванням двох фаз в життєвому циклі рослин: диплоїдній, характерній для спорофіту, і гаплоїдній, притаманній гаметофіту.

Диплофаза починається із запліднення яйцеклітини, включає формування насіння і усі фази розвитку до утворення генеративних органів. У квітках рослин внаслідок мейозу утворюються гаплоїдні спори двох типів: мікроспори – чоловічі клітини – формуються у

пиляках, мегаспори – жіночі клітини – формуються в насінневих зачатках. З утворення мікро – і мегаспор починається гаплофаза у рослин.

Під час мікроспорогенезу в пиляках материнські клітини пилку діляться мейотично, утворюючи тетради гаплоїдних мікроспор. Далі починається мікрогаметогенез, який включає формування пилкових зерен та їх проростання в тканинах маточки – до запліднення. Із тетрад мікроспор розвиваються пилкові зерна, які у зрілому стані мають подвійну оболонку: інтину і екзину. В цей час ядро мікроспори ділиться мітотично, утворюючи два ядра: генеративне і вегетативне. Коли пилкове зерно потрапляє на приймочку маточки, воно проростає через пору в оболонці пилковою трубкою. Вона росте вниз по стовпчику до сім'ябруньки у насінневий зачаток. Ріст пилкової трубки знаходиться під контролем вегетативного ядра. Генеративне ядро також переходить в трубку, де ділиться мітотично, утворюючи два спермія. Для деяких видів рослин характерний поділ генеративної клітини ще під час формування пилкового зерна, таким чином у цих видів пилкові зерна трьохядерні.

Під час мегаспорогенезу в насінневому зачатку (сім'ябрунці) материнська клітина мегаспори ділиться мейотично, утворюючи тетради гаплоїдних макроспор. Далі починається мегагаметогенез, який включає формування зародкового мішка і всі процеси до запліднення. Із чотирьох мегаспор у жіночий гаметофіт (зародковий мішок) розвивається лише одна, три інші дегенерують. Мегаспора ділиться тричі мітотично і утворює зародковий мішок з 8-ма ядрами – по чотири біля кожного полюса мішка. Із чотирьох ядер, розташованих ближче до мікропіле, одна стає ядром яйцеклітини, два формують синергіди. По одному ядру від полюсів переміщуються до центру зародкового мішка і формують центральне або вторинне диплоїдне ядро. Три ядра на протилежному від мікропіле полюсі утворюють антиподи, які пізніше дегенерують.

Залежно від виду рослин ріст пилкової трубки через тканини стовпчика продовжується від декількох годин до декількох діб. У більшості випадків пилкова трубка вростає у зародковий мішок через мікропіле. Під час стикання пилкової трубки з синергідами вона лопається, один спермій зливається з яйцеклітиною, утворюючи зиготу, з якої розвивається зародок насіння. Другий спермій зливається з центральним або вторинним ядром, утворюючи

триплоїдний ендосперм. Подвійне запліднення було відкрите у 1898 р. вітчизняним цитологом С. Г. Навашиним.

Висновки

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

2. Під час сперматогенезу розрізняють послідовні чотири стадії – розмноження, росту, дозрівання і формування, внаслідок якого із одного сперматогонія формується чотири сперматозоони.

3. Оогенез є подібним до сперматогенезу, однак під час мейотичного поділу цитоплазма розподіляється нерівномірно між дочірніми клітинами. Утворюється одна велика клітина – оотида і три полоцити, які пізніше дегенерують.

4. Статеве розмноження вищих рослин пов'язане із чергуванням двох фаз в життєвому циклі рослин: диплоїдної, характерної для спорофіту, і гаплоїдної, притаманної гаметофіту. Під час мікро спорогенезу утворюється тетрада мікроспор, кожне з яких розвивається під час мікрогаметогенезу у пилкове зерно. Під час мегагаметогенезу лише одна із чотирьох мегаспор розвивається у зародковий мішок – жіночий гаметофіт.

5. Під час запліднення у вищих рослин один спермій зливається з яйцеклітиною, утворюючи зиготу, з якої розвивається зародок насіння. Другий спермій зливається з центральним або вторинним ядром, утворюючи триплоїдний ендосперм. Подвійне запліднення було відкрите у 1898 р. вітчизняним цитологом С. Г. Навашиним.

5. МОЛЕКУЛЯРНІ ОСНОВИ СПАДКОВОСТІ. ДНК – НОСІЙ ГЕНЕТИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ

5.1. Формування уявлення про ДНК - носія генетичної інформації

Після того як стало відомо із праць Грегора Менделя і ряду вчених, які перевідкрили його закони, про існування «спадкових факторів», перед вченими постали питання про хімічну природу матеріального носія спадковості, а також про просторове розміщення в клітині цього носія.

Ще наприкінці 19 ст. Август Вейсман передбачив, що постульована ним «зародкова плазма» повинна складати матеріал хромосом. У 1903 р. німецький біолог Теодор Бовері і студент Колумбійського університету Вальтер Сеттон незалежно один від одного співставили поведінку гомологічних хромосом під час мейозу і поведінку менделівських «спадкових факторів» під час розщеплення і дійшли висновку, що останні повинні міститися в хромосомах.

На початку ХХ ст. було відомо, що до складу хромосом входять білки і нуклеїнові кислоти, відомий був склад деяких білків і склад, але не будова нуклеїнових кислот. Довгий час властивістю зберігати генетичну інформацію наділяли білки. Вчені вважали, що нуклеїнові кислоти, до складу яких входять лише чотири мономери – нуклеотиди, є занадто простими, щоб містити інформацію про будову цілого організму. У 1935 р. видатний російський генетик Микола Костянтинович Кольцов передбачив матричне відтворення молекул – носіїв генетичної інформації, і навіть механізм утворення мутацій, хоча помилково вважав носіями спадковості білкові молекули. У 1944 р. відомий фізик Ервін Шредингер у книзі “Що таке життя? Фізичний аспект живої клітини” розвинув уявлення про ген – молекулу, яка міститься у хромосомі, та у зашифрованому стані несе інформацію про будову цілого організму. В цій моделі роль носія спадкової інформації також була надана білкам.

Першим прямим доказом генетичної ролі ДНК був експеримент, який продемонстрував здатність бактерій до трансформації. У бактерії *Diplococcus pneumoniae* відомий вірулентний S – штам, клітини якого мають мукополісахаридні капсули і утворюють гладенькі колонії, та авірулентний штам R, який позбавлений капсул і утворює зморшкуваті колонії. У 1928 р. Фредерік Гріфіт встановив, що якщо мишам ввести убиті нагріванням до 65° С (температура, за

якої денатурує білок, але ДНК залишається нативною) клітини патогенної S – форми пневмокока і живі непатогенні клітини R – форми, то миші гинули. Гріфіт дійшов висновку, що якась частина спадкової речовини, яка трансформувала непатогенну форму пневмокока у патогенну, перейшла від S- штаму до непатогенного R-штаму.

У 1944 р. Освальд Евері, Колін Маклеод і Маклін Мак Карті показали, що трансформація можлива і в пробірках, тобто *in vitro*. Вони виділили екстракт із клітин S – штаму, збагачений ДНК. Цей екстракт при додаванні до культури R – штаму трансформував частину клітин у вірулентний S – штам. Обробка екстракту ДНК-азою – ферментом, що руйнує ДНК, блокувала трансформацію. Цей дослід вперше підтвердив участь ДНК у переносі генетичної інформації.

У 1952 р. Альфред Херші та Марта Чейз встановили остаточно, який із компонентів бактеріофага T2, паразитуючого на *Escherichia coli*, відповідає за перенос генетичної інформації. Фагові частинки адсорбуються на зовнішній поверхні клітини, їхній матеріал проникає всередину і приблизно через 20 хвилин бактерія лізирує, звільнюючи велику кількість фагових часток – нащадків. Дослідники мітили білок фага ізотопом ^{35}S , ДНК – ізотопом ^{32}P . Через певний час після зараження фагом клітини *E. coli* відмивали і центрифугували, отримуючи дві фракції: одну – з порожніми білковими оболонками фага, мічені за ^{35}S , і другу – яку склали клітини *E. coli* із міченим ^{32}P , тобто із ДНК фага. Результати цього дослідження безпосередньо довели, що ДНК батьківських фагів проникає в клітину і відповідає за синтез нових фагових частинок, тобто є носієм генетичної інформації.

5.2. Первинна і вторинна будова ДНК

В природі роль генетичної нуклеїнової кислоти (гНК) виконують як ДНК (у більшості видів), так і РНК (деякі віруси). 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 десоксирибози) і азотистої основи (похідної пурину або піримідину). До складу ДНК входять дві пуринових основи – аденін і гуанін – і дві піримідинових – цитозин і тимін. РНК замість тиміну містить урацил, а замість дезоксирибози – рибозу. Пентоза з'єднується з гетероциклічною основою N-глікозидним

зв'язком. Таким чином, нуклеозидні залишки в ДНК і РНК відносяться до N-глікозидів.

Крім п'яти перерахованих нуклеотидів молекули РНК і ДНК містять у невеликих кількостях так звані «мінорні» нуклеотиди – дещо модифіковані та незвичайні (наприклад, метильовані) нуклеотиди.

Залишки нуклеотидів-мономерів у нуклеїнових кислотах з'єднані між собою фосфодиефірними зв'язками, які утворюються 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 полярні: на одному кінці завжди знаходиться вільна або заміщена група 3'-ОН, а на протилежному – фосфорильована або дефосфорильована група 5'-ОН. Ці кінці будь-якого полінуклеотиду позначають як 3' і 5'.

На початку 50-х років ХХ ст. видатним біохіміком Едвіном Чаргафом було встановлено, що кількість пуринових основ у молекулі ДНК завжди відповідає кількості піримідинових: $A + G = C + T$, вміст аденіну завжди дорівнює вмісту тиміну, а вміст гуаніну – вмісту цитозину:

$$A / T = G / C = 1.$$

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

Були одержані результати рентгеноструктурного аналізу ДНК Морісом Уілкінсоном і Розамунд Франклін, які виявили високо впорядковану регулярну будову молекул ДНК.

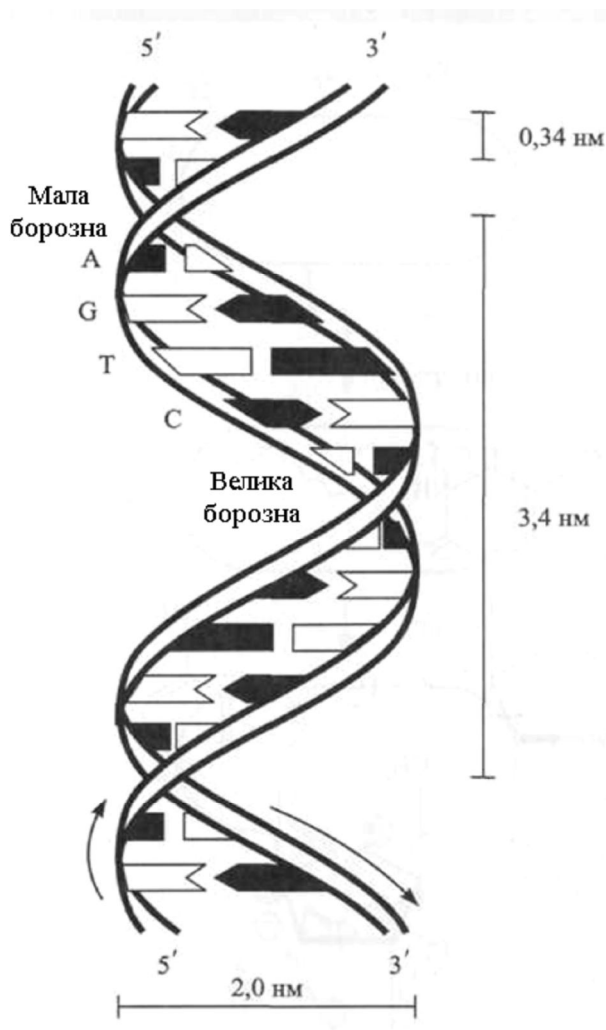
Ґрунтуючись на цих дослідженнях, у 1953 р. Джеймс Уотсон і Френсіс Крік запропонували дволанцюгову модель вторинної структури ДНК. Згідно їх гіпотези ДНК складається із двох полінуклеотидних ланцюгів, закручених у праву спіраль один навколо другого і навколо спільної осі. Ці ланцюги є антипаралельними, утримуються разом водневими зв'язками між азотними основами, причому аденін завжди з'єднаний з тиміном, а гуанін з цитозином. Між аденіном і тиміном утворюються два водневих зв'язки, а між гуаніном і цитозином – три. Таким чином полінуклеотидні ланцюги є комплементарними. Спіраль закручена таким чином, що на її поверхні утворюється дві борозни: велика – шириною біля 2,20 нм і мала – шириною приблизно 1,20 нм. Діаметр спіралі дорівнює 1,80 нм, довжина витка – 3,40 нм, в одному витку спіралі вміщується 10 нуклеотидних залишків (рис. 7). Пізніше було

з'ясовано, що модель Уотсона і Кріка описує структуру однієї найбільш розповсюдженої подвійної спіралі, яка була названа В-формою або В-конформацією. Пізніше було встановлено існування інших форм ДНК, які можуть взаємно переходити одна в одну (табл. 2).

Таблиця 2

Найважливіші конформації ДНК та деякі їх параметри

Конформація	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 80%, то В-форма переходить у А-форму, для якої необхідна наявність іонів Na^+ , K^+ , 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 під час 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,

Рис 7. Модель структури ДНК за Уотсоном і Кріком

особливо багаті на Г – Ц пари, які переходять у лівозакручену Z-форму. Z-форма має зигзагоподібний вигляд, регулярна спіраль відсутня. Вважають, що перехід право закрученої форми до лівозакрученої форми слугує сигналом, який контролює експресію генів.

5.3. Типи РНК. Макромолекулярна структура РНК

Переважає більшість РНК живих істот є одноланцюговими. Однак у деяких вірусів зустрічаються дволанцюгові РНК, які виконують роль носіїв генетичної інформації. Крім того дволанцюгові РНК утворюються в процесі розмноження деяких вірусів, у яких генетична РНК є одноланцюговою. Геномна РНК майже у всіх вірусів лінійна.

Із негенетичних РНК у клітинах еукаріотів існує чотири типи основних одноланцюгових молекул: рибосомні РНК (рРНК), транспортні РНК (тРНК) а також матричні або інформаційні РНК (іРНК) та малі ядерні РНК(мя РНК).

мя РНК розміром 90-400 нуклеотидів з'єднуються з білками, формуючи протеосоми. Приймають участь у процесингу іРНК, у розщепленні і з'єднанні нуклеїнових кислот.

Рибосомні РНК складають до 90% усієї РНК клітини, вони досить стабільні. У прокариотів розрізняють три різних типи рРНК із коефіцієнтом седиментації 23S, 16S, 5S; у еукаріотів – чотири типи: 28S, 18S, 5S та 5,8S. Всі рРНК синтезуються у ядерці та разом із рибосомними білками входять до складу рибосом. Вторинна структура рРНК представлена короткими двоспіральними ділянками, які утворюються поєднанням зігнутих одноланцюгових сегментів однієї і тієї ж молекули.

Транспортні РНК являють собою одно ланцюгові молекули, що складаються із 70-90 нуклеотидів; молекулярна маса їх 23-28 кДа, константа седиментації – 4S. В загальній кількості РНК на долю тРНК припадає 10-20%. Молекула тРНК здатна ковалентно зв'язуватися з відповідною їй амінокислотою і приєднуватися через систему водневих зв'язків до одного із триплетів (кодонів) молекули іРНК. Цим функціям відповідає її вторинна і третинна структура.

Кожна молекула тРНК утворює локальні спіральні ділянки, які розмежовуються одноланцюговими петлями. Спарені послідовності утворюють характерні елементи структури – стебла, на яких

розташовані петлі. За виглядом вторинна структура тРНК нагадує листок конюшини.

Наприклад, фенілаланінові тРНК дріжджів має такі типові структури: а) акцепторне стебло, на 3' кінці якого розташовано 3 нуклеотиди – ЦЦА - ОН, які ковалентно зв'язуються з певною амінокислотою; б) псевдоуридинова (4) петля (складається із 7 нуклеотидів), яка бере участь у взаємодії тРНК із рибосоною; в) антикодонова (2) петля містить три нуклеотиди – антикодон, комплементарний відповідному кодону іРНК; г) дигідроуридинова петля (Д -петля), містить від 8 до 12 нуклеотидів. Вважають, що Д-петля бере участь у взаємодії тРНК із аміноацил- тРНК- синтетазою.

Третинна структура тРНК дуже компактизована таким чином, що молекула має вигляд літери “Г” або “стільця”. Наявність високої кількості мінорних основ у молекулах тРНК обумовлює їх стійкість до дії нуклеаз і забезпечує певну структуру і функцію цих молекул.

Інформаційна (матрична) РНК (іРНК, мРНК) містить генетичну інформацію про послідовність амінокислот у поліпептидах і слугує матрицею для їх біосинтезу. Первинна структура іРНК містить кодони, відповідні кодонам ДНК, на матриці якої ця іРНК синтезується. Маса іРНК у клітині складає 5% загальної кількості РНК. Розміри іРНК залежать від розмірів білків, які вони кодують.

Вторинна структура іРНК формується за рахунок комплементарних послідовностей, що містяться в різних ділянках цих молекул. Значна кількість спарованих ділянок можуть виникати в 3' і 5' - зонах іРНК. Наявність часткової гомології 5'- кінців іРНК і 3'- областей 18S рРНК призводить до утворення в 40S - субодиниці рибосоми еукаріотів стабільного комплексу. Третинна структура іРНК формується головним чином за рахунок водневих зв'язків, гідрофобних взаємодій, геометричного і стеричного обмеження, електростатичних сил.

Матрична РНК метаболічно дуже активна і в порівнянні з іншими типами РНК являє собою мобільну короткоживучу форму, хоч із цього правила є певні винятки. Так, іРНК мікроорганізмів швидко оновлюється, і тривалість життя цих молекул – декілька хвилин. У еукаріотів іРНК більш стабільні: їх існування в клітині може вимірюватися десятками хвилин, годинами і навіть днями.

Стабільність іРНК може визначатися різного типу модифікаціями її молекул. Встановлено, що 5'- кінцева послідовність іРНК вірусів і еукаріотів "кепована". Першим нуклеотидом у 5'-

термінальній структурі кепи є 7-метилгуанозинфосфат, який з'єднується з наступним нуклеотидом 5'-3'- пірофосфатним зв'язком. Другий нуклеотид метильовано за С₂ рибозного залишку, а в третьому нуклеотиді метильної групи може й не бути. Ще однією особливістю іРНК еукаріотів є те, що на 3'- кінцях багатьох молекул бувають досить довгі (150-200 залишків) повтори аденілової кислоти (полі – А), які приєднуються до вже синтезованих молекул іРНК за допомогою спеціальних ферментів. Вважають, що 5'-кепи і 3'- полі - А послідовності іРНК необхідні для стабілізації молекули (захисту від нуклеаз), для проникнення її з ядра у цитоплазму, а також для регулювання процесу трансляції.

Висновки

1. ДНК – носій генетичної інформації у переважній більшості живих організмів.
2. ДНК і РНК являють собою біополімери, мономерними ланками яких є залишки мононуклеотидів.
3. ДНК складається із двох полінуклеотидних ланцюгів, закручених у праву спіраль один навколо другого і навколо спільної осі.
4. Із негенетичних РНК у клітинах еукаріотів існує чотири типи основних одноланцюгових молекул: рибосомні РНК (рРНК), транспортні РНК (тРНК) а також матричні або інформаційні РНК (іРНК) та малі ядерні РНК(мя РНК).

6. МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ НАЙВАЖЛИВІШИХ ГЕНЕТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ. РЕПЛІКАЦІЯ ДНК

6.1. Моделі реплікації ДНК

Ще у першій половині ХХ століття, коли вчені не знали, які молекули є носіями спадкової інформації, передбачали, що ці молекули повинні володіти здатністю до само відтворення, тобто реплікації. Джон Уотсон і Френсіс Крік вже у другій своїй праці 1953 р. передбачили можливий механізм копіювання спадкового матеріалу. Легко уявити, що подвійні ланцюги молекули ДНК розходяться, і кожен з них стає матрицею, на якій синтезується

комплементарний ланцюг. Такий механізм копіювання називається напівконсервативним. Одночасно розглядалися ще дві моделі – одна з них – „консервативна”, за якою на матриці вихідної ДНК синтезуються заново обидва ланцюги дочірньої ДНК, друга „дисперсійна”, згідно якої у дочірніх молекулах ДНК випадковим чином чергуються вихідні і заново синтезовані ділянки ДНК.

Докази на користь напівконсервативної моделі реплікації ДНК були одержані у експерименті Метью Мезелсона і Франкліна Сталь у 1958 р. Дослідники вирощували бактерії *Escherichia coli* протягом декількох поколінь на мінімальному середовищі, в якому єдиним джерелом азоту був хлорид амонію $^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$, який містив ізотоп азоту ^{15}N замість звичайного ^{14}N . Внаслідок цього усі клітинні компоненти, включно ДНК, містили „важкий” ізотоп азоту. Потім клітини *E.coli* переносили на середовище із „легким” ізотопом ^{14}N . Через одне і два поколінь виділяли ДНК і центрифугували її у градієнті CsCl_2 . Фракції ДНК, які містили легкі (з ^{14}N) або важкі (з ^{15}N) ланцюги, а також гібридні $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$ ланцюги, легко розділялися. ДНК, виділена із бактерій першого покоління, давала при центрифугуванні одну полосу, що складалася із гібридних $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$ ланцюгів, другого покоління – дві полоси – легку $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$ і середню - $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$, що свідчило про напівконсервативний шлях реплікації ДНК.

У 1957 р. Артур Корнберг виявив у *E.coli* фермент, який каталізує процес полімеризації ДНК із нуклеотидів – ДНК-полімерази І. Відкриття Корнберга показало, що в основі подвоєння молекул ДНК лежать звичайні біохімічні реакції. Пізніше були відкриті інші полімерази. Так, у *E.coli* в реплікації ДНК беруть участь три полімерази: полімераза III здійснює основний синтез ДНК, полімераза II бере участь у репарації ДНК, полімераза I вирізає РНК – праймер і забудовує прогалину ДНК – нуклеотидами. Полімераза III здійснює синтез ДНК у напрямку 5' - 3', окрім того, вона не здатна починати синтез ланцюга, а лише може приєднувати нуклеотиди до готового олігонуклеотиду – праймера, яким слугує РНК.

Невеликі за розміром молекули ДНК вірусів і бактерій реплікуються як одне ціле із однієї точки початку реплікації, тобто вони являють собою один **реплікон**. Гігантські молекули ДНК еукаріотів є полірепліконними, тобто вони містять багато точок (сайтів) початку або ініціації біосинтезу. У дріжджів *Saccharomyces cerevisiae* нараховують приблизно 500 репліконів, у *Drosophila melanogaster* – біля 3500, у ссавців – 20000-30000.

Точка, в якій здійснюється реплікація, має Y – подібну форму і отримала назву **вилки реплікації** або точки росту. Остання рухається послідовно вздовж ДНК від точки ініціації реплікації до точки термінації. Розпочавшись в одній точці, подвоєння молекул ДНК може здійснюватися або в одному, або в двох протилежних напрямках, як у *E. coli*. У еукаріотів численні вилки реплікації в хромосомній ДНК згодом зливаються, що призводить до повного відтворення цієї молекули.

6.2. Механізм напівконсервативної реплікації ДНК

Реплікація ДНК здійснюється на матриці вихідного ланцюга за принципом комплементарності – тобто проти аденіну у материнському ланцюзі буде приєднуватися тимін у дочірньому, проти гуаніну – цитозин (і навпаки).

В процесі синтезу ДНК, як і інших молекул (РНК, білків), виділяють три основні стадії: ініціації (початок синтезу), елонгації (нарощення довжини полімерного ланцюга) і термінації (закінчення синтезу).

Оскільки синтез ДНК відбувається на одноланцюговій матриці, йому повинне передувати обов'язкове роз'єднання двох ланцюгів ДНК. Ділянка початку розходження ланцюгів називається реплікаційноювилкою через характерну Y-подібну форму. Для того, щоб ланцюги ДНК роз'єдналися, функціонує особливий фермент – ДНК-геліказа (продукт гена *dna B*), який приєднується до білків, що ініціюють процес реплікації. Цей фермент рухається по одинарному ланцюгу ДНК і, зустрічаючи ділянку подвійної спіралі, руйнує водневі зв'язки між основами, розділяє ланцюги і рухає реплікаційнувилку.

По мірі розплетення ДНК зростає напруга (суперспіралізація) нереплікованої молекули, яку треба зменшити, “релаксувати”. Таку суперспіралізацію знімає група ферментів, які називають **топоізомеразами**. Топоізомераза I робить тимчасовий розріз одного ланцюга ДНК в ділянці перед реплікаційноювилкою, що дозволяє спіралі ДНК обертатися навколо своєї осі. Після зняття надлишкової напруги розірваний ланцюг відновлюється. Топоізомераза II (гіраза) створює тимчасовий дволанцюговий розріз, утримуючи разом кінці ланцюгів. Цей фермент дозволяє розплутувати складні переплетіння ДНК.

Потім до релаксованої ділянки ДНК, з якої починається реплікація, приєднуються ініціаторні білки. Так, у *Bacillus subtilis* до ініціаторного комплексу входить шість білків: Dna A, Dna B, Dna C, HU, Gyrase і SSB, кожний у значній кількості. Спочатку до релаксованої ділянки материнської ДНК приєднується мономер Dna A, потім 20-40 мономерів цього білка формують великий агрегат, ДНК початку реплікації обплітає його, і ланцюги ДНК роз'єднуються в ділянках певних послідовностей. На наступному етапі до комплексу приєднуються білки Dna B / Dna C, формується агрегат розміром близько 480 кДа, що відповідає сфері радіусом 6 нм. Таким чином формується так звана **реплісома**.

Коли ланцюги ДНК роз'єднані, молекула стає занадто рухливою. Їхня стабілізація здійснюється за участю SSB-білків. Вони приєднуються до одинарних ланцюгів, стабілізують їх, при цьому не закривають основи, які доступні для ДНК-полімерази. Тетрамер із чотирьох однакових субодиниць білка SSB зв'язується з сегментом ДНК довжиною 32 нуклеотиди. У кожній реплікаційній вилці присутні більше 200 молекул цього білку.

ДНК-полімерази не можуть починати синтез ДНК на матриці, а здатні лише додавати нові нуклеотидні залишки до 3' кінця наявного полінуклеотидного ланцюга. Такий завчасно створений ланцюг, до якого додаються нуклеотиди, називають затравкою або праймером, він складається із РНК. Коротку (5-15 нуклеотидів) РНК-затравку синтезує фермент РНК – полімераза, який називається **праймаза**. Праймаза з'єднується з геліказою та ДНК і синтезує РНК-праймер.

Антипаралельна структура двох ланцюгів молекули ДНК створює ряд проблем для реплікації. По мірі переміщення вилки одночасно повинні синтезуватися два дочірніх ланцюга. Вилка рухається у напрямку від 5' до 3' кінця на одному ланцюзі і від 3' до 5' кінця – на другому. Однак нуклеїнові кислоти синтезуються лише у напрямку від 5' до 3' кінця. Проблема вирішується таким чином, що на одному із вихідних ланцюгів новий ланцюг синтезується неперервно у напрямку 5' - 3', що співпадає із рухом вилки реплікації. Це лідируючий або ведучий ланцюг. Інший ланцюг – відстаючий – створюється за рахунок синтезу коротких фрагментів також у напрямку 5' - 3', які синтезуються у напрямку, протилежному руху реплікаційної вилки. Довжина цих фрагментів у прокариот складає 1000-2000 пн. Їх називають „фрагментами Оказакі” на честь вченого, який їх відкрив.

Фрагменти Оказакі відстаючого ланцюга з'єднуються, утворюючи неперервний ланцюг. Це відбувається за участі ДНК-полімерази I і лігази. В цей час ДНК-полімераза III відділяється від ДНК і ДНК-полімераза I продовжує синтез ДНК у напрямку 5' - 3', одночасно видаляє фрагмент РНК-праймера. Після заміни усіх нуклеотидів РНК на нуклеотиди ДНК залишається одноланцюгова прогалина, яка зшивається ДНК-лігазою.

Процес синтезу ДНК на матриці обох ланцюгів материнської ДНК відбувається одночасно, ДНК – полімерази III, що здійснюють синтез ведучого і відстаючого ланцюга утримуються разом у складі реплісоми, а відстаючий ланцюг під час реплікації фрагменту Оказакі утворює петлю.

Таким чином, процес реплікації у прокариот досить складний (у еукаріот ще складніший). Генетичний матеріал реплікується з високою точністю (на відрізок ДНК довжиною 3 млрд пн не більше 3 помилок). При цьому ДНК синтезується надзвичайно швидко (від 750 нуклеотидів у секунду у бактерій до 60-90 нуклеотидів у секунду у ссавців).

Послідовності, які забезпечують термінацію, у *E.coli* називаються *ter*-сайтами. Вони містять послідовність нуклеотидів довжиною приблизно 23 пн, що розташовується за 100 тпн далі точки, у якій зустрічаються вилки реплікації. Для термінації необхідний продукт гена *tus*, який розпізнає цю послідовність, зв'язується з нею і запобігає просування вилки реплікації.

Висновки

1. Реплікація ДНК здійснюється за напівконсервативним принципом.
2. Реплікація ДНК здійснюється з високою точністю за участю значної кількості ферментів.

7. РЕАЛІЗАЦІЯ ГЕНЕТИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ

7.1. Транскрипція іРНК

У 50-х роках минулого сторіччя вважали, що ДНК кодує білки під час свого синтезу. Однак незабаром стало зрозуміло, що повинні

існувати нестабільні молекули РНК – посередників, які переносять генетичну інформацію від ДНК у цитоплазму до рибосом. Після відкриття і РНК стало зрозуміло, що генетичний код, записаний в ДНК, транлюється у амінокислотну послідовність в молекулах поліпептидів за допомогою мРНК.

На початку 60-х років Френсіс Крік сформулював “центральну догму” молекулярної біології : ДНК ↔ РНК → білок.

Реалізація генетичної інформації відбувається завдяки двом процесам – транскрипції (синтезу іРНК на матриці генетичної нуклеїнової кислоти) і трансляції (синтезу поліпептидів на матриці іРНК).

Транскрипція – це перша стадія реалізації (зчитування) генетичної інформації, внаслідок якої послідовність нуклеотидів ДНК переписується (транскрибується) у послідовність РНК. В основі механізму копіювання інформації в процесі транскрипції лежить той же структурний принцип комплементарного спаровування нуклеотидів, що й за реплікації.

Процес синтезу РНК каталізується ферментами РНК-полімеразами, які поділяють на ДНК-залежні та РНК-залежні відповідно до матриць, з яких відбувається зчитування інформації. ДНК-залежні РНК-полімерази (або просто РНК-полімерази) виявлені у всіх об’єктів, у яких носієм інформації є ДНК (еукаріоти, бактерії, ДНК-віруси), РНК-залежні РНК-полімерази (або РНК-реплікази) властиві РНК-вмісним вірусам і забезпечують реплікацію і транскрипцію їхніх геномів.

У еукаріотів та деяких найпростіших вірусів (фагів) більшість генів транскрибуються як самостійні одиниці, в той час як у інших вірусів та бактерій гени переважно згруповані в так звані **оперони** – групи функціонально пов’язаних генів, які транскрибуються і регулюються як одне ціле.

Синтез молекул іРНК розпочинається в певних місцях ДНК, які називають **промоторами**, а закінчується в **термінаторах**. Послідовність ДНК, розташована між промотором і термінатором, складає один транскриптон, який зчитується як одне ціле і являє собою одиницю транскрипції. В межах транскриптона синтез РНК здійснюється на одному із двох ланцюгів ДНК, який називають антикодогенним або матричним. Різні транскриптони можуть зчитуватися із різних ланцюгів ДНК і в протилежних напрямках.

Основним елементом промотора є місце зв'язування РНК-полімерази. Більшість бактеріальних промоторів містить дві консервативні послідовності по 6 пн кожна (у положенні -10 (за десять нуклеотидів від старт-кодону АТГ) – послідовність ТАТААТ (Прибноу-бокс) та у положенні -35 - послідовність ТТГАЦА), які розпізнаються РНК-полімеразами і визначають приєднання цих ферментів до промоторів.

У еукаріотів є певні особливості в будові промоторів, які розпізнаються різними РНК-полімеразами. Найбільш поширеними структурними частинами промоторів є послідовність нуклеотидів ТАТА (так званий ТАТА-домен) або послідовність СААТ.

У бактерій знайдена одна РНК-полімераза, що складається із двох компонентів: мінімальної РНК-полімерази або „кор” ферменту, який складається із 2α , ω , β_1 і β_2 - пептидів і σ (сигма) - субодиниці, необхідної для правильного приєднання РНК-полімерази до промотора. Субодиниця ω (омега) відновлює денатуровану РНК-полімеразу в дієздатну форму *in vitro*. Після початку синтезу іРНК σ -субодиниця відокремлюється від РНК-полімерази.

У еукаріотів знайдено три типи РНК-полімераз: РНК-полімераза I приймає участь у транскрипції різних рибосомальних РНК, РНК-полімераза II транскрибує іРНК, РНК-полімераза III транскрибує різноманітні низькомолекулярні РНК, а саме тРНК, 5S рРНК та інші.

РНК-полімераза здійснює синтез з першого нуклеотиду. Це можливо внаслідок того, що взаємодія початкового нуклеотиду гена і РНК-полімерази дозволяє їй закріпитися на ланцюгу і приєднатись до наступних нуклеотидів. На відміну від ДНК-полімерази РНК-полімеразі притаманна також геліказна активність, що не потребує додаткових ферментів для розкручування спіралі ДНК.

Процес транскрипції можна умовно поділити на чотири основних стадії:

- 1) зв'язування РНК-полімерази з ДНК;
- 2) ініціації транскрипції;
- 3) нарощування (елонгації) ланцюга РНК;
- 4) термінації транскрипції.

У *E.coli* процес починається приєднанням РНК-полімерази до промотора, завдяки особливостям його будови та наявності у складі РНК-полімерази (голоферменту) σ (сигма) – фактора. В зв'язуванні РНК-полімерази бере участь α -субодиниця, що розпізнає елемент ДНК, який передуює гену (-40...-70 нуклеотидів до початку гена), і σ -

фактор, ділянка, що розпізнає елемент на позиціях -10...-35. Існує велика кількість σ -факторів, які контролюють експресію генів. При цьому утворюється так званий закритий промоторний комплекс, в якому ДНК зберігає дволанцюгову структуру, а РНК-полімераза ще не здатна до синтезу РНК. Закритий комплекс є нестабільним і легко переходить у більш стабільний відкритий – при цьому розплітається приблизно один виток ДНК.

Наступна стадія – ініціація – полягає в утворенні декількох ланок ланцюга РНК (синтез іде в напрямку 5' - 3') і може бути оборотною. Коли РНК досягає критичного розміру від трьох до дев'яти нуклеотидів залежно від промотора, σ – фактор від'єднується і синтез РНК продовжується до завершення – це стадія елонгації.

В процесі елонгації РНК-полімераза рухається по ДНК з різною швидкістю; в деяких ділянках матриці затримки в просуванні ферменту досить значні – їх називають паузами. Швидкість транскрипції залежить від типу промотора і наявності енхансера – послідовності ДНК, яка прискорює транскрипцію.

Завершується синтез в чітко визначених ділянках матриці – термінаторах переважно за участю ρ (ρ) - фактора. Саме тут здійснюється відокремлення від ДНК-матриці готової РНК і мінімальної РНК-полімерази, яка може знову приєднувати до себе σ -одиницю і розпочинати новий цикл транскрипції.

7.2. Процесинг і редагування іРНК

Попередники різних видів РНК (про РНК), що утворюються в процесі транскрипції, в подальшому формуються в зрілі молекули, здатні виконувати відповідні функції. Перетворення попередників у функціонально активні зрілі РНК називається дозріванням молекул або **процесингом**. Суть процесингу полягає в тому, що молекули про РНК підлягають розщепленню і модифікаціям або редагуванню, внаслідок чого первинна структура зрілої іРНК може істотно змінитися.

Процесинг про РНК у бактерій переважно полягає у розрізанні деяких полігенних транскриптів на менші за розміром продукти окремих генів.

Процесинг РНК в клітинах еукаріотів більш складний і має істотні відмінності у про РНК різних типів. Так процесинг попередника рРНК полягає в метилюванні ряду рибозних залишків, а також у розщепленні про РНК на три типи РНК – 18S, яка входить до

складу малої субодиниці рибосоми, а також 28S і 5,8S, що формують велику субодиницю. У деяких організмів у складі попередника 28S РНК знаходиться некодуюча ділянка – **інтрон**, яка вилучається власне РНК (рибозимом) без участі додаткових білкових ферментів. Зшивання молекули рРНК після вилучення інтрона називається **самосплайсингом**. Процесинг рРНК – деградація спейсерів, а також певні хімічні модифікації – здійснюється за участю близько 150 типів малих ядерних РНК.

Спалайсинг попередників тРНК, які також містять інтрон, на противагу сплайсингу про-рРНК, у інфузорій повністю залежить від білків - ферментів: ендонуклеази, що розрізає РНК в двох місцях по межі інтрон – екзон і вирізає інтрон, і лігази, яка зшиває кінці фрагментів – екзонів.

Процесинг попередників іРНК, що синтезуються РНК-полімеразою II, включає в себе процес сплайсингу та ряд інших модифікацій молекул. Після вилучення інтронів та сплайсингу екзотів розміри синтезованих РНК значно зменшуються.

Ще під час транскрипції здійснюється модифікація (метилування) 5'-кінця РНК. При цьому утворюється специфічна нуклеотидна структура – так званий кеп.

До 3'-кінця щойно синтезованого попередника іРНК ядерний фермент полі (А) - полімераза добудовує поліаденіловий „хвіст” довжиною 150-200 нуклеотидів. Зазначена добудова 5' і 3'-кінців необхідна для її захисту від нуклеаз і ефективною трансляції.

Зрілі іРНК у комплексі з білком переміщуються у цитоплазму, де слугують матрицею для синтезу білкових молекул.

З одного гена, який містить декілька інтронів, можна отримати багато РНК – транскриптів за рахунок альтернативного сплайсингу і редагуванню РНК.

Явище **альтернативного сплайсингу** полягає у тому, що із про-мРНК можуть вирізатися різні інтрони і таким чином молекули іРНК будуть значно відрізнятися.

Редагування (**едитинг**) іРНК полягає у тому, що під час і після закінчення процесингу молекули РНК можуть модифікуватися (наприклад, за рахунок метилування), а також відщеплюватися і приєднуватися окремі нуклеотиди.

Ці процеси призводять до функціонування в окремих тканинах значної кількості іРНК – на порядок більше ніж виявлено структурних генів у геномі.

7.3. Генетичний код

Трансляція генетичної інформації, що записана у вигляді послідовності нуклеотидів у ДНК (та іРНК), у послідовність амінокислот у молекулах поліпептидів здійснюється за допомогою генетичного коду. Код, що відповідає одній амінокислоті, складається із трьох нуклеотидів і називається кодоном. Гіпотеза про існування коду, який містить три нуклеотиди в кожному кодоні, була запропонована Г. Гамовим (1954р.) і доведена Ф. Кріком (1961). Для цього було проведено ретельний генетичний аналіз мутацій в локусі rII бактеріофага T4, індукованих профлавіном – речовиною, що спричиняє вставку або вилучення (делеції) нуклеотидів у молекулах ДНК.

Мутантам rII властивий великий розмір негативних колоній на газоні *E.coli* штаму В і відсутність росту на штамі K12, чим вони відрізняються від фагу дикого типу. В схрещуваннях різноманітних мутантів з фенотипом rII Ф. Крік встановив, що у гібридів іноді можливе відновлення (реверсія) дикого фенотипу, але це трапляється 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 з'ясувалось, що послідовності кодонів (триплетів) у гені та амінокислот у відповідному поліпептиді є **колінеарними**, тобто відповідними одна одній.

Із чотирьох нуклеотидів, що входять до складу нуклеїнових кислот, можна утворити 64 триплети або кодони, які кодують 20 амінокислот у складі білків. Це означає, що кодонів більше, ніж амінокислот, і більшість останніх кодуються двома і більше триплетами. Всі кодони зчитуються послідовно один за одним, починаючи з певного нуклеотиду, без будь яких розділових знаків між ними.

Отже, основні властивості генетичного коду такі:

- 1) код триплетний;
- 2) не перекривається (сусідні триплети не мають спільних нуклеотидів);
- 3) колінеарний (певному кодону відповідає певна амінокислота);

- 4) вироджений (усі амінокислоти, крім метіоніну і триптофану, кодуються двома чи більшою кількістю триплетів);
- 5) не містить розділових знаків між кодонами;
- 6) універсальний (переважно).

Із 64 кодонів 61 є значущими, тобто вони кодують амінокислоти. Два значущих кодони у складі іРНК – АУГ і ГУГ – називають ініціюючими – саме з них рибосома починає синтез білка. Три триплети – УАА, УАГ і УГА – називають нонсенс кодонами, або беззмістовними. Вони не кодують амінокислот, але визначають закінчення синтезу поліпептидного ланцюга, саме тому їх точніше називати терміногенними триплетами.

7.4. Біосинтез білка. Будова рибосом

Біосинтез білка полягає в перекладі (трансляції) послідовності нуклеотидів у складі молекул іРНК у послідовність амінокислот поліпептидних ланцюгів. Цей переклад здійснюють «фабрики» збірки білка – рибосоми, які, просуваючись по нитці іРНК, будують поліпептидний ланцюг у відповідності з генетичним кодом.

Рибосома – рибонуклеопротеїновий комплекс, який складається з двох субодиниць. Маленька субодиниця прокариотичної рибосоми містить одну молекулу рРНК 16S і 21 молекулу рибосомних білків. Велика субодиниця містить дві молекули рРНК (23S і 5S) і білки 36 типів. Еукариотична рибосома містить трохи більшу рРНК 18S замість 16S, дві рРНК (28S і 5,8S), замість 23S, рРНК 5S і більшу кількість білків. Структура обох рибосом і принципи їхньої роботи подібні.

Синтез еукариотичних рРНК 18S, 5,8S і 28S здійснюється в ядерці, яке формується на тандемних повторах кластера відповідних генів рРНК (кластер повторюється від 100 до 1000 разів у різних видів).

Первинний продукт транскрипції містить три фрагменти майбутніх рРНК, розділені спейсерами, цей кластер транскрибується як одне ціле. Гени рРНК ще одного типу – 5S також тандемно повторюються в іншому місці геному, звідки рРНК 5S транспортуються до ядерця, куди потрапляють також і рибосомні білки, і де відбувається збирання рибосомних субодиниць. Первинний продукт транскрипції прокариотичних генів рРНК містить ділянки, які відповідають усім трьом прокариотичним рРНК, а також кілька майбутніх тРНК. Часткова деградація транскрипту приводить

до утворення зрілих молекул, які взаємодіють із рибосомними білками, формуючи дві субодиниці рибосоми. Остаточне збирання рибосоми з двох субодиниць, як у про-, так і в еукаріотів, відбувається під час ініціації трансляції.

Рибосомні РНК становлять близько 2/3 маси рибосоми й саме вони визначають її структуру та функції. Полінуклеотидний ланцюг рРНК утворює велику кількість подвійних спіралей, які укладаються в складну просторову структуру. Рибосомні білки розташовані на поверхні рРНК (і, відповідно, на поверхні рибосоми), стабілізуючи її функціонально активну просторову організацію.

Весь процес біосинтезу білка поділяють на чотири фази:

- а) активація амінокислот;
- б) ініціація синтезу поліпептидного ланцюга;
- в) елонгація (подовження) поліпептидного ланцюга;
- г) термінація (закінчення) синтезу.

В процесі трансляції рибосоною використовуються лише активовані (тобто зв'язані з відповідними тРНК) форми амінокислот. Приєднання аміноацильного залишка до 3'-кінця (ЦЦА-кінця) специфічної тРНК і утворення аміноацил~тРНК (aa-тРНК) здійснюється ферментом аміноацил~тРНК-синтетазою за наявності АТФ і Mg^{2+} . Для кожної амінокислоти існує принаймні одна специфічна аміноацил~тРНК-синтетаза, яка може взаємодіяти з усіма ізоакцепторними тРНК.

Процес ініціації забезпечується спеціальними білками – факторами ініціації (англ. initiation factors, скорочено IF).

Мала рибосомна субодиниця (30S) прокариотів, якщо вона не залучена в цей час в трансляцію, існує в комплексі з факторами ініціації IF1, IF3 і, в деяких випадках, IF2:

IF3, зв'язаний з 30S-субодиницею, запобігає асоціації з великою (50S) субодиницею рибосоми, тим самим зберігаючи її вільний стан до зв'язування з матричною РНК. Цей білок також бере участь в скріпленні мРНК і тРНК, а також IF2.

IF2 взаємодіє з тРНК, а також володіє здатністю розщеплювати ГТФ.

IF1 є, як передбачають, не обов'язковим фактором (у деяких видів він відсутній), що підвищує спорідненість малої субодиниці до IF2 і IF3.

Комплекс 30S субодиниці з ініціаторними факторами здатний розпізнавати спеціальні послідовності мРНК, так звані ділянки

зв'язування рибосоми. Ці ділянки містять, по-перше, ініціаторний кодон AUG і, по-друге, спеціальну послідовність Шайн-Дальгарно, з якою комплементарно зв'язується рибосомна 16S РНК. Послідовність Шайн-Дальгарно служить для того, щоб відрізнити ініціаторний AUG від внутрішніх кодонів, що кодують метіонін. Після того, як 30S-субодиниця зв'язалася з мРНК, до неї приєднується ініціаторна аміноацил-тРНК і IF2, якщо вони ще не були включені в комплекс. Пізніше приєднується 50S-субодиниця, відбувається гідроліз ГТФ і дисоціація факторів ініціації. Зібрана рибосома починає синтезувати поліпептидний ланцюг.

Під час роботи рибосоми її маленька субодиниця взаємодіє з мРНК. Сумісно двома субодиницями утворюються сайти зв'язування для трьох молекул тРНК: А-сайт – у ньому відбувається зв'язування аа-тРНК; Р-сайт, в якому із рибосоною взаємодіє пептидил-тРНК (тРНК, до якої приєднаний пептидил – ланцюг, що синтезується); Е-сайт (від exit) – куди потрапляє деаміноацильована тРНК перед її звільненням із рибосоми.

Зчитування інформації з мРНК здійснюється рибосоною в напрямку від 5' - до 3' -кінця, поліпептидний ланцюг синтезується від N - до С -кінця. Процес трансляції розпочинається зі стадії ініціації, коли рибосоною розпізнається стартовий кодон, що задає початок і рамку зчитування інформації. На нього та в А-сайт рибосоми одночасно завантажуються ініціаторна аа-тРНК. Ефективність здійснення цих операцій забезпечується набором певних білкових факторів ініціації.

Стартовим кодоном є здебільшого метіоніновий кодон AUG, відповідно, ініціаторною є завжди Met-тРНК і Met (індекс "і" вказує на те, що це саме ініціаторна метіонінова тРНК, тобто вона відрізняється за своєю структурою від звичайної тРНК Met, яка використовується для включення Met усередині ланцюга). Отже, першою амінокислотою завжди виступає метіонін (як правило, відщеплюється посттрансляційно).

Далі робота рибосоми під час елонгації трансляції полягає в послідовному (потриплетно) зчитуванні інформації з мРНК і відповідному приєднанні амінокислот до поліпептидного ланцюга. Кожен такий крок складається з трьох операцій, що циклічно повторюються (елонгаційний цикл). Цикл розпочинається зі зв'язування аа-тРНК з А-сайтом. Рибосома забезпечує високу специфічність взаємодії між кодоном і антикодоном – тільки

споріднена до даного кодона тРНК відбирається системою. Процес розміщення aa-тРНК в А-сайті часто супроводжується дисоціацією з Е-сайта деаміноацильованої тРНК, яка залишилася там із попереднього циклу.

Наслідком зв'язування є транспептидація – перенесення пептидилу з пептидил-тРНК на амінокислоту у складі aa-тРНК. Каталітичний активний центр, що забезпечує транспептидацію, розташований на великій субодиниці рибосоми й формується виключно рибосомною РНК. Унаслідок транспептидації в А-сайті опиняється пептидил-тРНК із подовженим на одну амінокислоту пептидилем, у Р-сайті – деаміноацильована тРНК.

Третя операція – транслокація – полягає в переміщенні рибосоми на один кодон уздовж мРНК (молекули тРНК залишаються зв'язаними зі своїми кодонами), після чого розпочинається наступний елонгаційний цикл. Ефективність і швидкість здійснення елонгаційного циклу залежить від двох білкових факторів елонгації.

Коли після чергового елонгаційного циклу (який стане останнім) в А-сайті опиняється один із трьох стоп-кодонів, він розпізнається факторами термінації трансляції – жодна тРНК не містить відповідних антикодонів. Фактори термінації забезпечують звільнення синтезованого амінокислотного ланцюга та підготовку рибосоми до нового циклу трансляції: дисоціацію субодиниць рибосоми одна від одної та від мРНК.

Трансляція зазвичай здійснюється більш ніж однією рибосомою одночасно. Через відносно великий розмір рибосом, вони можуть зв'язуватися з ділянками мРНК на відстані не менше 35 нуклеотидів. Кілька рибосом і молекула мРНК, по якій вони рухаються, називаються полісомою або полірибосомою.

Висновки

1. Транскрипція – перша стадія реалізації (зчитування) генетичної інформації, внаслідок якої послідовність нуклеотидів ДНК переписується (транскрибується) у послідовність РНК за принципом комплементарності.

2. Перетворення попередників у функціонально активні зрілі інформаційні РНК називається дозріванням молекул або процесингом.

3. Біосинтез білка полягає в перекладі (трансляції) послідовності нуклеотидів у складі молекул іРНК у послідовність амінокислот поліпептидних ланцюгів.

4. Цей переклад здійснюють «фабрики» збірки білка – рибосоми, які, просуваючись по нитці іРНК, будують поліпептидний ланцюг у відповідності з генетичним кодом.

5. Послідовності кодонів (триплетів) у гені та амінокислот у відповідному поліпептиді є колінеарними, тобто відповідними одна одній.

8. СТРУКТУРА І ФУНКЦІОНУВАННЯ ГЕНОМІВ

8.1. Геноми вірусів

Довжина молекули нуклеїнової кислоти найбільш дрібних вірусів – від 0,4 до 1,0 мкм, інших вірусів, а також пластид і мітохондрій – 5 – 100 мкм, бактерій – 1000-2000 мкм. Молекулярна маса цих молекул коливається від 1000 до 2-4 млн кДа. У еукаріотів довжина молекули ДНК в ядрі клітин може вимірюватись сантиметрами, а молекулярна маса складає приблизно $10^9 - 10^{11}$ Да.

Сукупність генетичної інформації в гаплоїдному наборі хромосом називають **геномом** (термін був запропонований Г.Вінклером у 1920 р.). **Генотип** – сукупність усієї генетичної інформації організму. Таким чином, для гаплоїдних клітин і організмів поняття геному і генотипу співпадають.

Геномні нуклеїнові кислоти вірусів представлені одно і дволанцюговими молекулами ДНК і РНК. ДНК можуть бути як лінійними так і кільцевими; РНК вірусів, як правило, лінійні. Геномні РНК вірусів у середньому коротші за геномні ДНК. Вони можуть бути несегментованими (неперервними), тобто складатися з однієї молекули РНК, або сегментованими (переривчастими), коли генетична інформація розподілена між декількома молекулами. Наприклад, геном вірусу мозаїки люцерни складається із чотирьох одноланцюгових РНК, кожний із яких має окрему білкову оболонку. Інфекційний процес розвивається лише в тому випадку, коли в клітину потрапляють копії усіх чотирьох вірусних РНК.

Вірусні геноми кодують різні білки, але обов'язково кодують білки капсиду – білкової оболонки віруса, білки, які забезпечують правильну зборку оболонки, деякі ферменти, які забезпечують реплікацію власної геномної РНК – РНК- реплікази (фаг Q β , вірус поліомієліту, грипу та ін.) або ревертази (ретровіруси). Віруси не мають власних систем реплікації, транскрипції чи трансляції – для цих процесів вони використовують матеріали, енергію та необхідні ферменти клітина-хазяїна, модифікуючи їх під власні потреби.

У деяких лінійних дволанцюгових ДНК наявні «липкі» кінці. Завдяки цьому геном фагу λ (лямбда) і деяких інших вірусів може існувати як у лінійній, так і в кільцевій формі.

Для окремих вірусів (фаг λ та інші) доведена наявність генетичної інформації в обох ланцюгах ДНК, таким чином в одній частині генома зчитується один ланцюг, а в іншій – протилежний йому. Наявність інформації в обох ланцюгах ДНК показана не тільки для вірусів, але й для інших об'єктів.

Гени деяких фагів згруповані в оперони. Такі групи генів функціонують як одне ціле і мають спільну систему регуляції. В процесі розвитку вірусів не всі гени функціонують одночасно – є надранні, затримано ранні і пізні гени.

Вірусні геноми дуже економічні – майже вся протяжність хромосоми вірусу зайнята значущими послідовностями нуклеотидів. Крім того, у вірусів дуже поширене явище перекривання генів. Наприклад, однопіткова ДНК фага ϕ (ϕ) X 174 кодує 9 різних білків із загальною молекулярною масою 250 кДа. Однак кількість нуклеотидів в цій ДНК достатня для кодування білків з молекулярною масою лише 200 кДа. З'ясувалося, що геном фага допускає як часткове, так і повне перекривання деяких генів (зчитування починається зі зсувом рамки зчитування). Одночасна транскрипція інформації з генів, що перекриваються, неможлива. Таким чином, геном фага ϕ X 174 дуже економічний – три гени кодують п'ять білків.

Окремим ДНК – та РНК – вмісним вірусам еукаріотів (SV 40, поліоми, саркоми Рауса та ін.), як і самим геномам еукаріот, властива інтрон-екзонна (мозаїчна) структура генів. Гени з такою структурою складаються із значущих (екзони) і незначущих (інтрони) послідовностей.

8.2. Геноми бактерій

Геноми прокариот включають два типи генетичних структур: нуклеоїд (аналог хромосоми) і позахромосомні елементи (плазмід, здатні до автономної реплікації). До складу хромосоми входять: структурні гени, що кодують білки і РНК, міжгенні ділянки (спейсери), регуляторні елементи, що визначають роботу генів, різні мобільні елементи.

Хромосоми прокариот характеризуються порівняно простою будовою. Хромосома являє собою кільцеву або лінійну дволанцюгову суперспіралізовану молекулу ДНК. У бактерій геном організований у певне тіло або тіла, які виглядають досить компактними і займають приблизно третину об'єму клітини. Ці тіла називають нуклеоїдами, вони аналогічні ядру еукаріот. Нуклеоїд містить ДНК (приблизно 80%), білки і РНК. Нуклеоїд виглядає як бобоподібне тіло з добре окресленим контуром, займає центральну частину клітини, має діаметр близько 1 мкм (у кишкової групи бактерій). Нуклеоїди прикріплені до цитоплазматичної мембрани у точках початку і завершення реплікації та деяких інших.

Реплікація хромосом починається в єдиному місці ініціації і продовжується до завершення. Довжина молекул ДНК у бактерій 150 – 2000 мкм. Таким чином, ДНК в нуклеоїді бактерії значним чином компактнізована (до 1 мкм у *E.coli*). Це досягається за рахунок укладення ДНК у петлі, так звані домени (по 40 тпн в кожній петлі). Основа петлі закріплена за допомогою поки що невідомого механізму. Геном бактерій містить приблизно 100 таких петель, або доменів.

Повногеномне секвенування нуклеотидних послідовностей показало, що розміри геномів у культивованих бактерій знаходяться в діапазоні від 0,58 млн п.н. у *Mycoplasma genitalium* до 9,2 млн п.н. у *Bradhyrhizobium japonicum*. Розмір геномів архей варіює більш ніж в 12 разів, від 0,49 млн п.н. у облигатного симбіонту *Nanoarchaeum equitans* до 5,75 млн п.н. у метаногенної археї *Methanosarcina acetivorans*. Розмір генома в більшості випадків прямо пропорційний кількості генів при співвідношенні в середньому один ген на одну тисячу нуклеотидів. Археї і бактерії з найменшими геномами є, як правило, паразитами або симбіонтами.

Більшу частину генома прокариот (як правило, 80-90%) складають послідовності, що кодують білки і РНК. Інтрони у бактерій і архей зустрічаються як у генах, що кодують рибосомні і транспортні

РНК, так і в генах, які кодують білки. Однак частота зустрічальності інтронів в генах прокаріот набагато нижче, ніж у еукаріот. Для геномів прокаріот характерна оперонна будова геномів. **Оперони** – групи функціонально пов'язаних генів, які транскрибуються і регулюються як одне ціле.

Геноми прокаріот є динамічними структурами навіть у межах одного виду. Одержані шляхом секвенування генома одного конкретного штаму дані не дозволяють говорити про геном всього виду через штамові відмінності в генному складі і розмірах геномів. Так, у різних за патогенністю штаммах кишкової палички відмінності за кількістю генів можуть досягати 30%. Виходячи з внутрішньовидової варіабельності геномів склалися уявлення про базовий (core) і гнучкий допоміжний набір генів. Консервативний базовий набір включає гени так званого “домашнього господарства”, відповідальні за інформаційні системи реплікації, транскрипції, трансляції, ключові шляхи метаболізму і формування клітинних структур, що визначають видову / родову приналежність. У категорію допоміжних входять операційні гени, які контролюють різні процеси метаболізму і морфофізіологічні ознаки, що забезпечують пристосованість до певної екологічної ніші.

Деякі бактерії крім основної кільцевої хромосоми мають і додаткові. Так, дві кільцеві хромосоми виявлені у *Vibrio cholerae*, а у фітопатогенної бактерії *Agrobacterium tumefaciens* виявлені одна кільцева і одна лінійна хромосоми. Геноми архей являють собою одну кільцеву хромосому.

Крім хромосом, у більшості видів бактерій існують інші здатні до автономної реплікації структури – плазміди. Як правило, вони являють собою кільцеві молекули ДНК, але зустрічаються і лінійні плазміди, за структурою аналогічні лінійним хромосомами. На відміну від хромосом плазміди є “необов'язковим” генетичним матеріалом, втрата якого не призводить до загибелі клітини. Однак багато великих плазмід містять десятки і навіть сотні генів, що кодують важливі для клітини функції, які можуть виявитися необхідними в певних екологічних умовах. Кількість плазмід може бути значною, так *Bacillus burgdorferi* виявили 17 плазмід, які містять 430 генів. Тому термінологічна відмінність таких “мегаплазмід” від хромосом є умовною. Число копій плазмід у клітині може варіювати в широких межах, від однієї до кількох сотень копій на хромосому, але у всіх випадках їх кількість регулюється, оскільки необмежена

реплікація плазмідної ДНК призвела б до загибелі клітини. Прокаріоти виробили механізми регуляції кількості плазмід в клітині, також їх більш-менш рівномірної сегрегації під час поділів.

8.3. Геноми клітинних органоїдів еукаріот

Мітохондрії – органели клітини, які відповідають за синтез АТФ за рахунок окислювального фосфорилування (ОФ). Більшість поліпептидів, які приймають участь у процесах ОФ, а їх більше 70, кодуються ядерною ДНК. Мітохондріальний геном містить інформацію щодо 10 потрібних для ОФ поліпептидів, майже всіх транспортних РНК і двох типів рибосомальної РНК.

Мітохондріальна ДНК в більшості випадків представлена кільцевими молекулами, лише у небагатьох видів, зокрема деяких кишковопорожнинних тварин, ці молекули лінійні. Вона суперскручена і більш важка за рахунок переважання Г–Ц пар нуклеотидів. У тварин розміри молекул мтДНК варіюють незначно, звичайна величина – близько 16 т.п.н. Молекули мтДНК грибів більші (у дріжджів *Saccharomyces cerevisiae* близько 85 780 п.н.). У мтДНК ссавців та інших тварин 37 генів: 13 генів кодують субодиниці білків – ферментів окисного фосфорилування, 2 гена кодують рибосомні РНК і 22 невеликих гена – транспортні РНК. Такий же набір генів присутній в мтДНК вищих рослин, до нього додається ще ген 5S РНК. За розміром молекул мтДНК рослин значно більше, ніж мтДНК тварин: від 200 т.п.н. у видів роду *Brassica* до 2500 т.п.н. у кавуна. Збільшення розміру молекул мтДНК відбувається за рахунок некодуючих послідовностей, крім них в мтДНК рослин включені фрагменти хлоропластної ДНК.

Структурна організація цитоплазматического генетичного апарату, “плазмова”, складніша, ніж організація ядерного генома, і не така регулярна. У цитоплазмі знаходиться різне число хлоропластів і мітохондрій. У кожній з виявлених при мікроскопуванні структур містяться нуклеоїди – компактні групи молекул ДНК. У клітинах *Chlamidomonas reinhardtii*, на відміну від вищих рослин, лише один хлоропласт, а в ньому 5-15 нуклеоїдів, в кожному нуклеоїді 10 або більше хлоропластних геномів - молекул мтДНК. В клітинах дріжджів кожна мітохондрія містить 10 – 30 нуклеоїдів, і в кожному знаходиться 4 – 5 молекул ДНК. Оскільки у дріжджів в одній клітині міститься від 1 до 45 мітохондрій, в ній може бути 40 – 6750 молекул мтДНК або 3200 – 540000 тпн, що значно більше кількості ДНК у

ядерному геномі (17500 тпн). Рибосоми мітохондрій менші за еу- та прокариотичні, їхня константа седиментації – 55S. Вони складаються із двох субодиниць: великої – 39S і малої – 28S). Вони містять менше рРНК, але більше білків.

Мітохондріальний геном ссавців виявляє більшу подібність до геному прокариот, ніж еукариот: мітохондріальні гени позбавлені інтронів і транскрибуються з двох промоторів у вигляді поліцистронних іРНК. До мінімуму зведена кількість тРНК: 22 гена кодують тРНК в мітохондріях, 32 – у ядрі.

Геноми хлоропластів подібні до геному мітохондрій. Хлоропластна ДНК (хлДНК) представлена дволанцюговими кільцевими молекулами. Їх розмір у вищих рослин варіює від 120 до 200 т.п.н.. У переважній більшості випадків в цих молекулах виявляються повтори протилежної орієнтації довжиною 20-30 т.п.н., розділені унікальними послідовностями. У молекулах хлДНК налічується близько 140 генів, в число яких входять гени, що забезпечують синтез білка в органелах (апарат транскрипції і трансляції), і гени білків, що беруть участь в процесі фотосинтезу. Реплікація ланцюгів ДНК починається з двох різних, незбіжних по положенню, точок і поширюється в протилежних напрямках. Кількість копій на клітину варіює від 500 до 6000 молекул залежно від виду рослин, хл ДНК містить гени для всіх рРНК (16S, 23S, 4,5S і 5S), до 32 генів тРНК і гени для деяких, хоча не всіх, білків, необхідних для фотосинтезу. У деяких генах знайдені інтрони. Усі мРНК, які кодуються хлДНК, транслюються на власних рибосомах хлоропластів.

8.4. Геноми еукариот

Головною особливістю генетичного матеріалу еукариот у порівнянні з прокариотами є наявність надлишкової ДНК. Дослідження показали, що у *E.coli* 87,8% ДНК складають структурні гени, 0,8% геному – гени, які кодують тРНК і рРНК, на міжгенні проміжки залишається близько 11% ДНК. У еукариот співвідношення зовсім інше. Наприклад, у людини кодуюча частина геному складає приблизно 3 % ДНК, 24 % припадає на некодуючі інтрони і 75 % на проміжки між генами. У війкових інфузорій міжгенні проміжки складають близько 95 % ДНК.

Не встановлено залежності між кількістю ДНК у ядрі та рівнем організації певного виду або таксону. Сумарний вміст ДНК в

гаплоїдному наборі хромосом (у ядрі гамети) різних видів еукаріотів, який позначається латинською літерою “С” відрізняється більше ніж у 200 000 разів. У хребетних одними із найбільших геномів володіють хвостаті амфібії і дводишні риби – по 120 000 м.п.н. (мільйонів пар нуклеотидів). (Для порівняння – розмір генома людини становить 3 500 м.п.н.). Серед наземних рослин гігантські геноми були виявлені у представників лілійних – приблизно 100 0000- 127 000 м.п.н. (табл. 3).

Таблиця 3

Розміри гаплоїдних геномів різних організмів

Організм	Розмір геному, млн. пар нуклеотидів
Кишкова паличка (<i>Escherichia coli</i>)	4,5
Пекарські дріжджі (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	13,55
Круглі черви – нематода (<i>Caenorhabditis elegans</i>)	97
Дрозофіла (<i>Drosophila melanogaster</i>)	180
Риба фугу (<i>Fugu rubripes</i>)	365
Миша (<i>Mus musculus</i>)	2500
Людина (<i>Homo sapiens</i>)	3500
Квіткові рослини класу дводольні – Арабідопсіс (<i>Arabidopsis thaliana</i>)	125
Однодольні рослини	
Льон (<i>Linum L.</i>)	360-680
Рис (<i>Oriza sativa</i>)	420-470
<i>Oriza sativa L. ssp. indica</i> ,	420
<i>Oriza sativa L. ssp. japonica</i>)	466
Бавовник (<i>Gossipium L.</i>)	2100-3100
Кукурудза (<i>Zea mays</i>)	3200
Жито (<i>Secale cereale</i>)	6000-7000
Ячмінь (<i>Hordeum vulgare</i>)	6000-7000
Диплоїдна пшениця (<i>Triticum monococcum</i>)	6000-7000
Тетраплоїдна пшениця (<i>Triticum durum</i>)	12000-13000
Гексаплоїдна пшениця (<i>Triticum aestivum</i>)	16000-18000
Лілійні (<i>Lilium L.</i>), у т.ч. <i>Fritillaria assyriaca</i>	50000-125000 127 000

Невідповідність між розмірами геному і фенотиповою складністю організму, який їм володіє, отримало назву парадоксу С.

При цьому переважна маса великих геномів еукаріот представлена некодуючими послідовностями.

Хоча сумарний розмір генома еукаріот не корелює з їхньою фенотиповою складністю, еволюційний перехід від про- до еукаріот і далі – від одноклітинних до багатоклітинних організмів супроводжується зростанням загальної кількості структурних (кодуючих) генів в геномах (табл. 4). Одночасно значні відмінності у фенотиповій складності вищих еукаріот, які мають приблизно однакове ($\sim 10^4$) число “N” генів, отримало назву N – парадокс.

Надлишкова ДНК притаманна всім еукаріотам.

Така виразна надлишковість еукаріотних геномів пояснюється рядом особливостей їх організації, серед яких в першу чергу слід зазначити такі:

- 1) наявність численних повторів значущих і незначущих послідовностей ДНК;
- 2) множинність регуляторних послідовностей, що самі не кодують білки, але можуть взаємодіяти з білками-регуляторами, або впливати на експресію генів іншим способом;
- 3) наявність спейсерів, які розділяють окремі гени і кластери генів;
- 4) мозаїчність структури еукаріотних генів, тобто наявність в них значущих і некодуючих послідовностей – екзонів і інтронів;
- 5) інші особливості геномів.

У 1977 р було з'ясовано, що структурні гени хромосом еукаріот мають переривчасту структуру. Вони складаються із послідовностей нуклеотидів - екзонів, які кодують структуру кінцевого продукту гену і представлені в молекулі зрілої РНК, інші – інтрони – хоча транскрибуються, але відсутні в зрілій РНК. Гени, що складаються з певної послідовності екзонів і інтронів, отримали назву мозаїчних генів.

Розірвані (або мозаїчні) гени властиві самим різним представникам еукаріотів – рослинам, дріжджам, безхребетним, птахам і ссавцям, включно людину. Кількість інтронів у різних генах дуже коливається: від одного (в гені актину дріжджів) до кількох десятків. Сумісна довжина інтронів може в багато разів перевищувати довжину екзонів. Так, наприклад, в гені проколагену птахів екзони складають 1/8 його частину, а в гені тиреоглобуліну ссавців – лише 1/20.

Характеристика геномів деяких видів

Організм	Розмір геному, млн.пар нуклеотидів	Можливе число генів
Тварини		
<i>Homo sapiens</i> (людина)	3500	25 000
<i>Mus musculus</i> (миша)	3000	~ 30000
<i>Fugu rubripes</i> (риба фугу)	365	30-40000
<i>Drosophila melanogaster</i> (комахи)	170	13600
<i>Caenorhabditis elegans</i> (черви)	97	20000
Рослини		
<i>Arabidopsis thaliana</i> (арабидопсис)	120	25498
<i>Oryza sativa</i> (рис)	420	20000
<i>Zea mays</i> (кукурудза)	2500	20000
<i>Hordeum vulgare</i> (ячмінь)	5300	20000
Гриби		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (дріжджі)	12,1	6034
Прокаріоти		
<i>Escherichia coli</i> (кишечка паличка)	4,64	4288
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	4,4	3924
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6,26	5570
<i>Bacillus subtilis</i>	4,21	4212
<i>Synechocystis</i> sp.	3,6	3168
<i>Arhaeoglobus fulgidis</i>	2,17	2493
<i>Helicobacter pylori</i>	1,7	1590
<i>Methanococcus jannaschii</i>	1,66	1738
<i>Borrelia burgdorferi</i>	1,3	863
<i>Rickettsia prowazekii</i>	1,11	834
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1,04	1041
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,82	710
<i>Mycoplasma genitalium</i>	0,58	503

Серед нуклеотидних послідовностей еукаріотичних геномів розрізняють високочастотні повтори, середньочастотні повтори і унікальні послідовності.

До високочастотної фракції належать короткі послідовності, що багаторазово повторюються у геномі. Ці копії ідентичні або близькі за будовою. Цю ДНК ще називають сателітною. Значення її на сьогодні не з'ясовано.

До унікальних послідовностей належать переважно кодуючі послідовності, тобто ті, що входять до складу структурних генів.

До середньочастотних повторів ДНК відносяться як значущі, так і незначущі послідовності. Більшість незначущих повторів досить короткі, розсіяні по геному і входять до складу промоторів, термінаторів та інших регуляторних елементів, що специфічно розпізнаються відповідними білками. Це так звані сигнальні послідовності, що відіграють дуже важливу роль у регуляції функцій геному.

До значущих полімерних повторів відносяться деякі гени, продукти яких потрібні клітині у великих кількостях. До них відносяться гени рибосомальних РНК, при чому гени рРНК 18S – 5,8S – 28S розташовані трійками і повторюються в геномі багаторазово (від 100 до 1000 разів у тварин, декілька тисяч – у рослин). Всі вони згруповані в блоки або кластери в прицентромірних ділянках. В геномі дрозофіли таких повторностей 7, а у людини – декілька сотень (в п'яти хромосомах). Окремі повтори трійок розмежовані спейсерами, довжина яких складає 1/2 - 2/3 загальної довжини структурних генів. В середині повторностей – короткі спейсери між генами, що транскрибуються. Гени 5S рРНК розміщуються кластерами і є ще більш копійними (до 10 – 20 тис. копій).

До складу помірних повторів входять також гени, що кодують тРНК і гістони, які входять до складу хроматину. Кластер генів гістонів (H4 – H2B – H3 – H2A – H1) у морського їжака транскрибується як одне ціле.

8.5. Компактизація хромосом еукаріот

Через величезну кількість надлишкової ДНК і зростання кількості кодуючих генів відповідно ускладненню будови організмів, кількість ДНК в клітинах еукаріотів набагато зросла. За розрахунками довжина ДНК (всіх хромосом) людини складає понад 180 см. Молекули ДНК такої довжини укладені в ядра діаметром 5-10 мкм. Яким чином компактизується ДНК?

В клітинах еукаріот ДНК знаходяться у вигляді хроматину. В інтерфазних ядрах хроматин розташовується переважно на внутрішній оболонці ядра. Під час мітозу або мейозу він компактизується у вигляді паличкоподібних структур – хромосом.

До складу хроматину входять ДНК, гістони, кислі білки та невелика кількість РНК і білків – ферментів. Гістони (лужні білки) представлені п'ятьма типами білків: H2A, H2B, H3, H4 і H1. Чотири перших білка входять у подвійній кількості до складу октомерів – овальних структур розміром 86 x 67 Å.

Октомер гістонів, оповитий ланцюгом ДНК довжиною 140 пн, носить назву **нуклеосоми**. Між нуклеосомами знаходиться лінкерна ділянка довжиною близько 60 пн, яка асоційована з гістоном H1. На електронномікроскопічній фотографії частково спіралізована хромосома має вигляд намистинок октомерів. Під час реплікації ДНК нуклеосомна структура зберігається, під час транскрипції втрачається і згодом поновлюється.

Дві властивості нуклеосом підтверджують фундаментальну важливість їхньої функції. По-перше, це універсальність нуклеосомної організації хромосом еукаріот. По-друге, це надзвичайна еволюційна консервативність будови гістонів. Наприклад, гістони H4, виділені у корови і гороху, розрізняються за 2 амінокислотами із 102, які він містить. Це означає надзвичайну важливість будови нуклеосом для життя. Після упаковки ДНК в нуклеосоми лінійна довжина молекул зменшується у 6 разів і діаметр хроматину становить 10 нм.

Наступний етап компактизації хроматину – закручування нуклеосомного ланцюга у зигзагоподібну структуру, яка стабілізується гістоном H1. Діаметр такої структури дорівнює 30 нм, коефіцієнт компактизації досягає 40. Щодо третього рівня укладки, то сучасні моделі будуються на уявленні про утворення хроматиновою фібрилою (30 нм) петельних структур з їх подальшою спіралізацією. Окрема суперспіралізована петля, що утворена хроматиновою фібрилою, називається нуклеомером. Розетка із нуклеомерів утворює хромомер – характерну структуру метафазної хромосоми. Кожна хромосома являє собою певну послідовність хромомерів. Кожен нуклеомер є самостійною функціональною одиницею і містить 1 - 2 гени. Третій рівень компактизації зменшує довжину ДНК у 1000 разів. Четвертий рівень – хромонемний: хромомери зближуються і утворюють товсті (0,1 – 0,2 мкм) нитки, які видно і в світловий

мікроскоп. Характер упаковки хромонемі у хроматиду недостатньо з'ясований: передбачають соленоїдну або петельну структуру.

Найбільш компактизовані хромосоми в метафазі мітозу мають діаметр приблизно 2 мкм, а ДНК вкорочується у $10^4 - 10^5$ разів.

Компактизація хроматину вздовж хромосоми може бути неоднаковою. Розрізняють еухроматин – більш світлі, менш компактизовані і, як вважають, функціонально активні ділянки і гетерохроматин – темні і більш компактизовані ділянки, функціонально інертні.

Висновки

1. Геном вірусів містять ДНК або РНК, невеликі за розміром, не містять надлишкової ДНК, можуть перекриватися.

2. Геноми прокаріот компактизовані у нуклеоїд, крім структурних генів містять регуляторні гени, незначні спейсери, не містять інтрони.

3. Геноми еукаріот великі за розміром, містять багато надлишкової (некодуючої) ДНК, характеризуються мозаїчною будовою генів.

4. Хромосоми в інтерфазному ядрі регулярно компактизовані, що значно зменшує їхню довжину порівняно із довжиною ДНК. Протягом мітотичного циклу хромосоми додатково компактизуються, що полегшує їх регулярний розподіл до полюсів під час поділів.

9. ОСНОВНІ ЗАКОНОМІРНОСТІ УСПАДКУВАННЯ. МОНОГІБРИДНЕ СХРЕЩУВАННЯ

9.1. Основні поняття класичної генетики

Спадковістю називають властивість організмів повторювати з покоління в покоління подібні ознаки і забезпечувати специфічний характер індивідуального розвитку в певних умовах середовища.

Мінливість – явище, протилежне спадковості. Вона полягає в зміні спадкових задатків, а також у варіабельності їх проявів в процесі розвитку організмів при взаємодії з навколишнім середовищем.

Елементарними дискретними одиницями спадковості є гени. **Ген** – це ділянка ДНК, яка містить інформацію про послідовність амінокислот в молекулі білка (структурні гени) або послідовність нуклеотидів в РНК або регулює експресію (вияв) іншого гена (регуляторні гени).

При вивченні закономірностей успадкування з використанням гібридологічного аналізу звичайно схрещують організми, які відрізняються один від одного **альтернативними** (взаємовиключними) виявами ознак. Наприклад, можна взяти горох з жовтим і зеленим насінням, зморшкуватим і гладеньким насінням, пурпуровим і білим забарвленням квіток, та ін.

Прикладами ознак, які визначаються одним геном у людини є успадкування позитивного і негативного Rh-фактору, наявність ластовиння і його відсутність, вільна і зроста мочка вуха.

Взаємовиключні вияви ознаки, як правило є **моногенними**, тобто визначаються яким - небудь одним геном.

Гени, які визначають розвиток альтернативних виявів ознаки, прийнято називати алельними або алеломорфними парами, вони розташовуються в одних і тих самих локусах гомологічних хромосом.

Гомологічними називають парні хромосоми у диплоїдних видів, які мають однакову морфологію і містять однакову послідовність генів.

Якщо в обох гомологічних хромосомах знаходяться однакові алелі гена, такий організм називається **гомозиготним** і утворює лише один тип гамет.

Якщо ж алелі гена різні, то такий організм носить назву **гетерозиготного** за даним геном, він утворює два типи гамет.

Генотип – сукупність усієї генетичної інформації організму. Сукупність усіх ознак і властивостей організму, які є наслідком взаємодії генотипу і навколишнього середовища, називають **фенотипом**. Організми, які мають однаковий генотип, можуть відрізнятися один від одного в залежності від умов існування і розвитку. Межі, в яких змінюються фенотипові прояви генотипу, називають **нормою реакції** генотипу.

Спадковість – загальна властивість живого.

Успадкування – спосіб передачі спадкової інформації, який може змінюватися залежно від форми розмноження. При безстатевому розмноженні успадкування здійснюється через вегетативні клітини і спори, чим забезпечується велика подібність

між материнськими і дочірніми поколіннями. При статевому розмноженні успадкування здійснюється через статеві клітини. Подібність між батьками і нащадками в цьому випадку менша, ніж в попередньому, проте має місце більша мінливість, а отже, створюється значно багатший матеріал для добору і процесу еволюції.

9.2. Закономірності успадкування при моногібридному схрещуванні

Основні закономірності успадкування були відкриті Г. Менделем у 1866р. У XIX сторіччі не було відомо, що спадкові фактори, які ми зараз називаємо генами, знаходяться в хромосомах. Мендель досяг успіху у дослідженнях завдяки розробленому ним методу гібридологічного аналізу і застосуванню статистичного аналізу до ознак, які розщеплюються.

Схрещування, при якому батьківські особини аналізуються за альтернативним виявом однієї ознаки, називають моногібридним, двох ознак – дигібридним, багатьох ознак – полігібридним. Ознайомимось із законами успадкування на прикладі **моногібридного** схрещування.

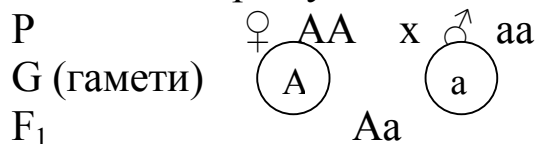
У дослідах Менделя при схрещуванні сортів гороху, які мали жовте і зелене насіння, все потомство (тобто гібриди першого покоління) виявилось із жовтим насінням. Вияв ознаки в першому поколінні отримав назву **домінантного**, а той вияв, що був пригнічений – **рецесивного**.

Г. Мендель дослідив успадкування декількох ознак у гороха і дійшов висновку, що всі гібриди першого покоління є одноманітними: гетерозиготними за генотипом і домінантними за фенотипом.

„Спадкові фактори” Мендель запропонував позначати літерами латинського алфавіту. Великими (прописними) літерами, наприклад «А» позначається домінантний алель, рядковою «а» – рецесивний. Кожна клітина тіла має диплоїдний набір хромосом. Всі хромосоми парні, кожна пара складається з двох гомологічних хромосом, алельні гени знаходяться в гомологічних хромосомах. Особина, гомозиготна за домінантним алелем, записується як **АА**, гомозиготна за рецесивним – **аа**, а гетерозиготна як **Аа**. Досліди показали, що рецесивний алель проявляється тільки в гомозиготному стані, а домінантний – як в гомозиготному, так і в гетерозиготному.

Гени розташовані в хромосомах. Отже, в результаті мейозу гомологічні хромосоми (а з ними алелі генів) розходяться в різні гамети. Оскільки гомозиготна особина містить однакові алелі гена, то така особина утворює тільки один тип гамет (за даним геном).

Схема схрещування: (1)

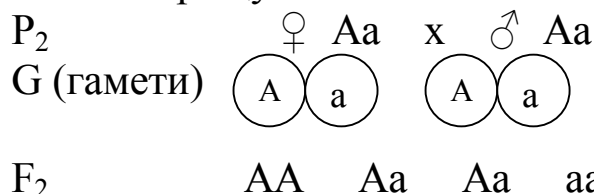


Виявлена закономірність була названа законом одноманітності гібридів першого покоління.

Отже, перший закон Менделя, або закон одноманітності гібридів першого покоління, в загальному вигляді можна сформулювати так: **при схрещуванні гомозиготних особин, які відрізняються за альтернативним виявом однієї ознаки, все потомство в першому поколінні виявляється одноманітне як за фенотипом, так і за генотипом.**

При схрещуванні гібридів першого покоління між собою (самозапилення або споріднене схрещування) в другому поколінні з'являються особини як з домінантним, так і з рецесивним виявами ознаки, тобто спостерігається розщеплення.

Схема схрещування: (2)



Узагальнюючи фактичний матеріал (провівши математичну обробку даних) Мендель дійшов висновку, що в другому поколінні відбувається розщеплення виявів ознаки в певних частотних співвідношеннях, а саме: 75% особин мають домінантні вияви ознаки, а 25% - рецесивні. Ця закономірність отримала назву другого закону Менделя, або закону розщеплення.

З другого закону Менделя, використовуючи сучасну термінологію, можна зробити висновок, що:

- 1) алелі генів, перебуваючи в гетерозиготному стані, не змінюють один одного;
- 2) при дозріванні гамет в гібридів утворюється приблизно однакова кількість гамет з домінантними і рецесивними алелями (якщо вони не впливають на життєдіяльність гамет);

3) при заплідненні чоловічі і жіночі гамети, що несуть домінантні і рецесивні алелі, вільно комбінуються.

При довільному сполученні цих гамет (яке можна записати у вигляді решітки Пеннета) одержимо гомозиготні і гетерозиготні особини в певному співвідношенні.

♂ гамети	A	a
♀ гамети	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

Розщеплення $1 : 2 : 1$ за генотипом
 $3 : 1$ за фенотипом

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

Гіпотеза чистоти гамет. Правило розщеплення свідчить, що, хоча у гетерозигот проявляються лише домінантні алелі, проте рецесивні алелі не втрачаються, більше того, вони не змінюються. Отже, алелі гена, знаходячись в гетерозиготному стані, не зливаються, не змінюють один одного, не розчиняються, а знову розходяться в різні гамети. Цю закономірність Мендель назвав гіпотезою чистоти гамет.

Згодом вона отримала цитологічне і генетичне обґрунтування. Гомологічні хромосоми розходяться під час мейозу в різні гамети, причому в одну гамету потрапляє тільки один алель даного гена. Гамети можуть довільно сполучатися з гаметами протилежної статі під час запліднення, що призводить до розщеплення, вказаного вище, а саме 3:1 за фенотипом і 1:2:1 за генотипом.

9.3. Аналізуюче схрещування. Зворотнє, реципрокне схрещування

Генотип організму, який має рецесивний вияв ознаки, визначається за його фенотипом. Такий організм обов'язково має бути гомозиготним за рецесивним алелем, тому що у випадку гетерозиготності в нього був би домінантний вияв ознаки. Гомозиготна за домінантним алелем і гетерозиготна особини не

відрізняються між собою за фенотипом (у випадку повного домінування). Для визначення генотипу організмів із домінантним фенотипом проводять аналізуюче схрещування і визначають генотип особини, яка аналізується, за її потомством. **Аналізуючим** називається схрещування особини з домінантним фенотипом, але невідомим генотипом із рецесивною гомозиготною формою (аналізатором). Якщо особина, яка аналізується, є гетерозиготою, то у потомстві від аналізуючого схрещування спостерігається розщеплення за фенотипом і за генотипом у співвідношенні 1:1 :

Схема аналізуючого схрещування: (3)

$$\begin{array}{l} P \quad \quad \quad \text{♀ } Aa \quad \times \quad \text{♂ } aa \\ G \text{ (гамети)} \quad A, a \quad \quad \quad a \\ F_1 \quad \quad : \quad Aa \quad : \quad aa \end{array}$$

Розщеплення $1 : 1$ за генотипом
 $1 : 1$ за фенотипом

Якщо особина, що аналізується, є домінантною гомозиготою, то у потомстві від аналізуючого схрещування розщеплення не спостерігається:

Схема аналізуючого схрещування: (4)

$$\begin{array}{l} P \quad \quad \quad \text{♀ } AA \quad \times \quad \text{♂ } aa \\ G \text{ (гамети)} \quad A \quad \quad \quad a \\ F_1 \quad \quad \quad Aa \quad \text{розщеплення немає} \end{array}$$

Визначення генотипів має велике значення у генетиці, в селекційній роботі, у тваринництві і рослинництві. Аналіз генотипів важливий також для медичної генетики. Якщо експеримент неможливий, то звертаються до аналізу родоводів і за кількісним співвідношенням потомків у них шукають шлюби, які є аналізуючими. Наприклад, для того, щоб визначити генотип за кольором очей жінки із карими очима, аналізують розщеплення за кольором очей у дітей від її шлюбу із блакитнооком чоловіком. Якщо в цьому шлюбі народилася хоча б одна дитина із блакитними очима, робимо висновок, що жінка є гетерозиготною за геном, що визначає колір очей :

Схема схрещування: (5)

$$\begin{array}{l} P \quad \quad \quad \text{♀ } Aa \text{ (карі очі)} \quad \times \quad \text{♂ } aa \text{ (блакитні очі)} \\ G \text{ (гамети)} \quad A, a \quad \quad \quad a \\ F_1 \quad \quad : \quad Aa \text{ (карі очі)}, \quad aa \text{ (блакитні очі)} \end{array}$$

В генетиці та селекції використовують зворотні та реципрокні схрещування. **Зворотним** називають схрещування гібридів F_1 із

однією із батьківських форм. **Реципрокними** називають схрещування, в яких батьківські форми міняються генотипами. Наприклад, для схрещування $P \text{♀ } Aa$ (жовтий горох) $\times \text{♂ } aa$ (зелений горох) реципрокним буде $P \text{♀ } aa$ (зелений горох) $\times \text{♂ } Aa$ (жовтий горох).

9.4. Типи взаємодії алельних генів

Повне домінування – це такий тип взаємодії алельних генів, при якому гетерозигота має вияв ознаки одного із батьків (за визначенням – домінантний).

Неповне домінування – це такий тип взаємодії алельних генів, за якого гетерозиготи мають проміжний вияв ознаки.

За неповного домінування розщеплення за фенотипом і за генотипом в F_2 буде співпадати, тому що гетерозиготи будуть відрізнятися від домінантних гомозигот за фенотиповим виявом.

Так, при схрещуванні рослин нічної красуні із білими і червоними квітами в першому поколінні всі рослини виявилися із рожевими квітами, а в другому поколінні спостерігали розщеплення на рослини із червоними, рожевими і білими квітами у співвідношенні 1:2:1, що співпадає із розщепленням за генотипом.

В людини за таким типом успадковується серпоподібно - клітинна анемія, цистенурія. Так, за цистенурії, у гомозигот за рецесивним алелем утворюються камені в нирках, гомозиготи за домінантним алелем – нормальні, в гетерозигот – підвищений вміст цистину в крові. В гомозигот за геном пильгерової анемії відсутня сегментація в ядрах лейкоцитів, а в гетерозигот вона є, але не звичайна. В рослин гетерозиготи за геном карликовості виявляють проміжний тип успадкування і є напівкарликами.

Кодомінування – такий тип взаємодії алельних генів, при якому у гетерозигот однаковою мірою виявляються обидва алеля.

Прикладом кодомінування є IV-та група крові системи АВО людини. Люди з IV- ою групою крові мають генотип $I^A I^B$, і їхні еритроцити містять на поверхні як антиген А, так і антиген В.

Кодомінування має місце і при успадкуванні груп крові за системою MN. Генотипи і фенотипи: $I^M I^M$ (M), $I^N I^N$ (N), $I^M I^N$ (MN). Антитіл до цих антигенів немає, тому генотип не враховують при переливанні крові. Серед європейців генотип $I^M I^M$ зустрічається приблизно в 36% населення, $I^N I^N$ - в 16%, $I^M I^N$ – в 48%.

Наддомінування – такий тип взаємодії алельних генів, при якому гетерозигота має більш виражений вияв ознаки ніж обидві батьківські гомозиготи.

Цей тип взаємодії алельних генів більш характерний для успадкування кількісних ознак. Зокрема, одна із гіпотез пояснює наддомінуванням явище гетерозису – гібридної сили, при якому гібриди між двома лініями мають більш потужний ріст, врожайність, стійкість до хвороб і несприятливих умов середовища, ніж краща із батьківських ліній.

9.5. Множинні алелі. Успадкування груп крові АВО людини

Множинний алелізм – це явище, коли гени існують у більш, ніж двох алельних станах. Тоді їх називають серією множинних алелей. Виникають множинні алелі в результаті багаторазових мутацій одного гена. З'являються проміжні алелі, які поводять себе по відношенню до домінантного – як рецесивні, по відношенню до рецесивного – як домінантні.

Множинні алелі позначають однаковим символом гена із верхнім індексом.

Вперше множинні алелі відкрили в локусі *white* в дрозофіли: w^+ - червоні очі - домінантна ознака, w – білі очі - рецесивна ознака. Наявні такі стани цього гена: w^{ch} – вишневі очі, w^e – еозиновий колір очей, w^a – абрикосовий колір. За ступенем домінування ці множинні алелі розташовуються у ряд: $w^+ > w^{ch} > w^e > w^a > w$.

В кроликів суцільний темний колір визначається геном A , гомозиготні рецесивні тварини aa - білі. Існує ще кілька алельних станів цього гена – шиншиловий (сірий) – $a^{ch} a^{ch}$ і гімалайський – $a^h a^h$. Кролі з гімалайським забарвленням мають шерсть білого кольору із чорними вухами, лапами, хвостом, тобто тими ділянками тіла, які мають більш низьку температуру. Гімалайський колір шерсті будуть мати кролі з генотипом $a^h a^h$, $a^h a$, шиншиловий – $a^{ch} a^{ch}$, $a^{ch} a^h$, $a^{ch} a$. За ступенем домінування ці множинні алелі розташовуються у ряд: $A > a^{ch} > a^h > a$.

Успадкування однієї з груп крові людини пов'язане із серією множинних алелей. Групи крові системи АВО визначаються трьома алелями - I^A , I^B , I^0 . Вона має чотири фенотипи: група I (O), II (A), III (B), IV (AB). Кожний із цих фенотипів відрізняється специфічними білками – антигенами A і B, які містяться в еритроцитах і антитілами

α і β , які зосереджуються в сироватці крові. Фенотип I (O) зумовлений відсутністю в еритроцитах антигенів A і B і наявністю в сироватці крові антитіл α і β . Друга група крові A (II) - зумовлена відсутністю в еритроцитах антигена B і наявністю в сироватці крові антитіл β . Третя група крові B (III) - зумовлена відсутністю в еритроцитах антигена A і наявністю в сироватці крові антитіл α . Четверта група крові AB (IV) - зумовлена наявністю в еритроцитах антигенів A і B і відсутністю в сироватці крові антитіл α і β (табл. 5). Встановлено, що чотири групи крові людини зумовлені успадкуванням трьох алелів одного гена. Четверта група крові людини системи ABO – гетерозиготи $I^A I^B$ виявляє взаємодію генів за типом кодомінування.

Таблиця 5

Генотипи і фенотипи системи групи крові людини ABO

Група крові	Генотип	Антигени	Антитіла
O (I)	$I^o I^o$	—	α і β
A (II)	$I^A I^A, I^A I^o$	A	β
B (III)	$I^B I^B, I^B I^o$	B	α
AB (IV)	$I^A I^B$	A і B	—

9.6. Причини відхилення від очікуваного розщеплення

Менделевське розщеплення спостерігається, якщо:

1. Гетерозигота Aa утворюватиме гамети A і a з однаковою частотою, тобто у відношенні 1:1.
2. Гамети різних генотипів мають однакову конкурентноздатність, тобто поєднуються під час запліднення суто випадково.
3. Зиготи і організми з різним генотипом мають однакову життєздатність.
4. Аналізуються великі сукупності особин F_2 .
5. Відсутня взаємодія генів.
6. Гени, які визначають ознаки, знаходяться в різних гомологічних хромосомах і не зчеплені зі статтю.

Порушення однієї з цих умов може викликати значні відхилення від менделевської схеми. Так, умова рівномірного утворення гамет різних типів часто порушується у віддалених схрещуваннях через те, що кон'югація і розподіл хромосом в мейозі здійснюються зі значними відхиленнями.

Умова рівномірного злиття гамет різних генотипів не дотримується під час селективного (вибіркового) запліднення. Це явище характерне для рослин, в яких гаметофіт – пилкові трубки різних генотипів - можуть рости із різною швидкістю. Наприклад, в еотери Ламарка пилкові трубки з геном R (червоні прожилки листків) швидше ростуть в тканинах стовпчика, ніж пилкові трубки з геном r (білі прожилки листків). Тому в F₂ буде більше ніж 3/4 частини особин з домінантною ознакою.

У людини в заплідненні частіше приймають участь сперматозоони з Y – хромосомою. Вважають що вони більш легкі (Y – хромосома набагато менша за X- хромосому) і більш рухливі.

Однією з причин відхилення від менделівського розщеплення може бути різна життєздатність зигот і особин F₂. Приклади: успадкування забарвлення в жовтих і чорних мишей, сірого і чорного забарвлення в каракульських овець, наявності і відсутності луски в дзеркального коропа, платинового і сріблясто-чорного забарвлення в чорно-бурих лисиць.

Виділивши особину лисиці з платиновим хутром, селекціонери намагалися отримати константну породу, але схрещування платинових лисиць між собою завжди супроводжувалось розщепленням. Аналіз потомства виявив, що розщеплення відбувається у співвідношенні 2 платинові лисиці: 1 чорно-бурої. У схрещуванні платинових лисиць із звичайними чорно-бурими отримали розщеплення на платинових і чорно-бурих у співвідношенні 1:1. Селекціонери зробили висновок, що платиновий колір хутра у лисиць визначається домінантним геном, але гомозиготи AA гинуть.

Необхідно мати на увазі, що під час аналізу розщеплення в потомстві гібридів фактичні числа, які отримують із дослідів, не завжди відповідають очікуванім. Адже генетичні співвідношення передають лише ймовірність того, що при моногібридному схрещуванні в другому поколінні має бути s особин з домінантними ознаками і j з рецесивними. При малій кількості нащадків дані можуть дуже відрізнятися від очікуваних. Але, як витікає з теорії ймовірності, чим більший фактичний матеріал, тим він точніше виражає дійсне співвідношення.

Отже, відхилення від очікуваного розщеплення, які інколи спостерігаються у практиці, не спростовують менделівських

закономірностей, а вказують на вплив тих чи інших факторів на характер розщеплення.

Інколи припускають, що успадкування моногенне, а відхилення від очікуваного розщеплення 3:1 свідчить про більш складний характер успадкування – полігенний чи пов'язаний із взаємодією основних генів та генів – модифікаторів.

Висновки

1. Схрещування, при якому батьківські особини аналізуються за альтернативною парою виявів однієї ознаки, називають моногібридним.

2. При схрещуванні гомозиготних особин, які відрізняються за однією парою альтернативних виявів ознаки, все потомство в першому поколінні виявляється одноманітне як за фенотипом, так і за генотипом.

3. Вияв ознаки в першому поколінні отримав назву домінантного, а той вияв, що був пригнічений – рецесивного.

4. При схрещуванні двох гетерозиготних особин, тобто гібридів, які аналізуються за однією парою альтернативних виявів ознаки, в потомстві спостерігається розщеплення за фенотипом у співвідношенні 3:1 і за генотипом у співвідношенні 1:2:1.

5. Аналізуючим називається схрещування особини з домінантним фенотипом, але невідомим генотипом із рецесивною гомозиготною формою (аналізатором).

6. Алельні гени можуть взаємодіяти між собою за типом повного домінування, неповного домінування, кодомінування і наддомінування.

7. Множинний алелізм – це явище, коли гени існують у більш, ніж двох алельних станах.

8. Менделівське розщеплення спостерігається лише за дотримання ряду факторів.

10. ПОЛІГІБРИДНЕ СХРЕЩУВАННЯ

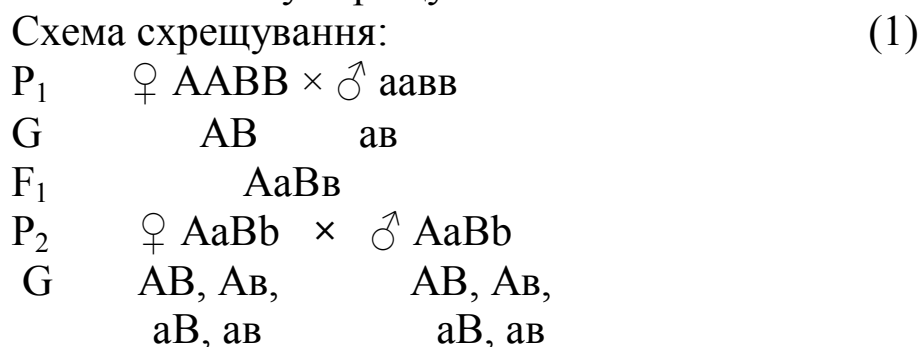
10.1. Дигібридне схрещування як приклад полігібридного схрещування. Правило незалежного успадкування ознак

Схрещування, в якому батьківські форми відрізняються алельним станом декількох генів, носить назву полігібридного; алельним станом двох генів – дигібридного. Гібриди, гетерозиготні за двома локусами (генами), називаються **дигетерозиготами**.

Класичний приклад дигібридного схрещування наведений в роботі Г. Менделя, який схрещував рослини гороху з круглим (гладеньким) жовтим насінням (домінантні ознаки) з рослинами, які мали зелене зморшкувате насіння (рецесивні ознаки). Отримані ним гібридні рослини F_1 мали гладеньке насіння жовтого кольору, що відповідає закону одноманітності гібридів першого покоління. Наступного року Мендель одержав потомство F_2 від самоzapилення гібридних рослин першого покоління. Аналіз рослин другого покоління виявив рослини гороху з жовтим гладеньким насінням, із жовтим зморшкуватим насінням, із зеленим гладеньким і зеленим зморшкуватим насінням у співвідношенні 9:3:3:1, відповідно.

Таким чином у другому поколінні виявилися рослини гороху не лише із сполученням ознак, подібних до батьківських форм, але і рослини, у яких батьківські ознаки комбінувалися по-новому, так звані рекомбінантні форми.

Позначивши літерою A – ген, який відповідає за колір насіння гороху: A – жовте насіння (домінантний), a – зелене (рецесивний), а літерою B – ген, який відповідає за форму горошин: B – гладеньке, b – зморшкувате, можна записати схему схрещування:



Під час мейозу, коли у гамети розходяться по одній гомологічній хромосомі від кожної пари, будуть утворюватися у рівній кількості гамети із усіма можливими комбінаціями хромосом і алелів генів, які вони містять.

Для аналізу всіх можливих генотипів потомства F_2 скористаємося решіткою Пеннета:

♂ ♀		AB	Ab	aB	ab
AB		AABB	AABb	AaBB	AaBb
Ab		AABb	AAbb	AaBb	Aabb
aB		AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
ab		AaBb	Aabb	aaBb	aabb

Таким чином розщеплення за генотипом виглядає наступним чином: $1AABB:2AABb:1AAbb:2AaBB:4AaBb:2AaBb:1aaBB:2aaBb:1aabb$.

З урахуванням того, що домінантні гомозиготи і гетерозиготи не відрізняються за фенотиповим виявом, розщеплення за фенотипом буде таким: 9/16 жовтих гладеньких, 3/16 жовтих зморшкуватих, 3/16 зелених гладеньких і 1/16 зелених зморшкуватих. Якщо позначити другий алель гена в генотипі рисою (фенотиповий радикал), за якою може ховатися домінантний або рецесивний алель гена, розщеплення в F_2 можна записати наступним чином:

$$9A_B_ : 3A_bb : 3aaB_ : 1aabb$$

Якщо у дигібридному схрещуванні провести аналіз розщеплення окремо за першою ознакою (колір насіння) або за другою (форма насіння) то ми побачимо, що воно відповідає співвідношенню 3:1, тобто розщеплення за різними ознаками відбувається незалежно одне від одного.

Крім того, у другому поколінні спостерігаються не лише ті фенотипові класи, в яких ознаки сполучені подібно батьківським формам, але і нові їх комбінації: рослини із жовтими зморшкуватими або зеленими гладенькими горошинами.

Все вищенаведене дозволило сформулювати правило незалежного успадкування і комбінування ознак:

При схрещуванні гомозиготних особин, які відрізняються за альтернативним виявом двох (або більше) ознак, у другому поколінні спостерігається незалежне успадкування і комбінування ознак, якщо гени, що їх визначають, знаходяться в різних гомологічних хромосомах.

У загальному випадку за будь-яких схрещувань кількість гамет і кількість фенотипових класів дорівнює 2^n , кількість генотипових класів 3^n , де n - кількість ознак, розщеплення за якими аналізується у даному схрещуванні (табл. 6).

Розщеплення за полігібридного схрещування

Назва схрещування	Кількість генів	Кількість гамет	Кількість фенотипових класів	Кількість генотипових класів	Частота рецесивних гомозигот
Моно	1	2	2	3	1/4
Ди	2	4	4	9	1/16
Три	3	8	8	27	1/64
Тетра	4	16	16	81	1/256
Полі	n	2 ⁿ	2 ⁿ	3 ⁿ	1/4 ⁿ

Якщо провести аналізуюче схрещування із дигетерозиготою, то в другому поколінні можна отримати рослини усіх чотирьох фенотипових класів у рівному співвідношенні:

Схема схрещування: (2)

$$\begin{array}{l}
 P_1 \quad \text{♀ AABV} \times \text{♂ aavv} \\
 G \quad \quad \quad AV \quad \quad \quad av \\
 F_1 \quad \quad \quad AaVv
 \end{array}$$

$$\begin{array}{l}
 P_2 \quad \text{♀ AaVv} \times \text{♂ aavv} \\
 G \quad AV, Av, aV, av \quad av \\
 F_2 \quad AaVv, Aavv, aaVv, aavv \\
 \quad \quad 1 : 1 : 1 : 1
 \end{array}$$

10.2. Типи взаємодії неалельних генів

Розвиток будь-яких ознак організмів є наслідком складної взаємодії генів, точніше, поліпептидів, які вони кодують. Розрізняють наступні типи взаємодії неалельних генів – комплементарна дія, епістаз і полімерію.

Комплементарними, або взаємодоповнюючими, називають такі домінантні гени, які при сумісному перебуванні в організмі (генотипі) зумовлюють вияв нової ознаки. Цей тип взаємодії неалельних генів дуже поширений. Фактично усі гени, які кодують ферменти, що беруть участь у метаболічних циклах (Кребса, Кальвіна, фотосинтезу і т. ін.) є комплементарними. Взаємодія домінантних алелів таких генів формує нормальний фенотип.

Вперше комплементарну дію генів виявив В. Бетсон у 1905 р., досліджуючи успадкування кольору оцвітіння у запашного горошка. В. Бетсон схрестив сорти запашного горошка із білими квітами і

одержав в F₁ усі рослини із рожевими квітами. Потомство F₂ від самозапилення рослин F₁ виявило розщеплення за цією ознакою у співвідношенні 9 рожевих до 7 білих. Він пояснив отримані результати тим, що за рожевий колір оцвітини запашного горошка відповідають два домінують неалельних гена. У білоквіткових сортів один із цих генів перебував у домінують гомозиготному стані, а інший у рецесивному гомозиготному. Під час схрещування утворилась дигетерозигота AaBb, яка мала рожевий колір оцвітини.

$$\begin{array}{l}
 \text{Схема схрещування:} \\
 P_1 \quad \text{♀ AA}bb \times \text{♂ aa}BB \\
 G \quad \quad Ab \quad \quad aB \\
 F_1 \quad \quad \quad AaBb \\
 P_2 \quad \text{♀ Aa}Bb \times \text{♂ Aa}Bb \\
 G \quad AB, Ab, aB, ab \quad AB, Ab, aB, ab \\
 F_2 \quad 9A_B_ : 3A_bb : 3aaB_ : 1aabb \\
 \quad \quad \text{рожеві} \quad \text{білі} \quad \text{білі} \quad \text{білі}
 \end{array}
 \tag{3}$$

Таким чином класичне співвідношення розщеплення у другому поколінні 9:3:3:1 за комплементарної дії генів перетворилося на співвідношення 9/16 рожевих : 7/16 білих.

Іншим прикладом є успадкування кольору очей у дрозофіли. Мухи дикого типу мають темно-червоні очі, колір яких зумовлений одночасним синтезом червоного і бурого пігменти. У дрозофіли відомі мутанти із яскраво-червоним кольором очей – *st* (*scarlet*), у яких не синтезується бурий пігмент і мутанти із коричневими (бурими) очима *bw* (*brown*), у яких блокований синтез червоного пігменту. Під час схрещування таких мутантних мух між собою, утворюються гібридні мухи з нормальними темно-червоними очима, які при схрещування між собою дають нащадків другого покоління, що розщеплюються за кольором очей у співвідношенні 9/16 із темно-червоними очима, 3/16 із коричневими очима, 3/16 із яскраво-червоними очима і 1/16 із білими очима.

Прикладом комплементарної дії генів можуть бути не тільки ті, продукти яких приймають участь у ланцюгах послідовних реакцій, але й ті, що кодують різні за будовою поліпептидні ланцюги четвертинних білків. Так, молекула гемоглобіну (HbA) складається із двох типів поліпептидних ланцюгів ($\alpha\beta$), які кодуються неалельними комплементарними генами.

Схема схрещування: (4)

P₁ ♀ st st bw⁺ bw⁺ × ♂ st⁺ st⁺ bw bw
яскраво-червоні коричневі

G st bw⁺ st⁺ bw

F₁ st st⁺ bw bw⁺
 темно-червоні

P₂ ♀ st st⁺ bw bw⁺ × ♂ st st⁺ bw bw⁺

G st bw, st⁺ bw, st bw, st⁺ bw,
 st bw⁺, st⁺ bw⁺ st bw⁺, st⁺ bw⁺

F₂ 9 st⁺_bw⁺_ : 3 st⁺_bwbw : 3 stst bw⁺_ : st st bw bw
Темно- коричневі яскраво- білі
червоні червоні

Під **епістазом** розуміють пригнічення неалельним геном (епістатичним або супресором) дії іншого гена, який називають гіпостатичним. Залежно від того, в якому стані (домінантному або рецесивному) епістатичний ген пригнічує дію іншого гена, розрізняють домінантний або рецесивний епістаз.

Наприклад, у курей ген С визначає утворення пігменту (С-білі кури), неалельний йому ген І – його пригнічує, є супресором. Отже, білий колір курей може зумовлюватися як відсутністю домінантного гену пігментації, так і наявністю домінантного гена-супресора. При схрещуванні білих курей породи леггорн і віандотт гібридне потомство було білим, а при схрещуванні між собою гібридних курей одержали розщеплення F₂ за фенотипом на 13/16 білих курей і 3/16 – пігментованих.

Схема схрещування: (5)

Білі леггорни білі віандотти

P₁ ♀ ІСС × ♂ іісс

G ІС іс

F₁ ІіСс білі

P₂ ♀ ІіСс × ♂ ІіСс

G ІС, Іс, іС, іс ІС, Іс, іС, іс

F₂ 9 І_С_ : 3 І_сс : 3 ііС_ : 1 іісс

 9 білі : 3 білі : 3 пігментовані : 1 білі

Пігментовані будуть лише кури і півні з генотипом ііСС та ііСс, тому що у них в генотипі присутній домінантний алель гену С, що зумовлює пігментацію, але відсутній епістатичний домінантний ген І, тобто вияв гена пігментації не пригнічується. У наведеному прикладі

класичне дигібридне співвідношення розщеплення за фенотипом в F_2 9:3:3:1 змінюється за рахунок епістатичної взаємодії генів на 13:3.

У людини антигени, які визначаються групами крові системи АВ0, наявні також у слині та інших секреторних виділеннях. Однак у рецесивних гомозигот за системою групи крові Люїс (ss) виділення антигенів групи АВ0 пригнічено.

Полімерія – такий тип взаємодії генів, при якому два або більше неалельних гена однаковою мірою впливають на розвиток однієї ознаки. Такі гени називають однозначними або полімерними, а ознаки, які ними визначаються – полігенними.

Полімерні гени прийнято позначати однаковими латинськими назвами з нижнім індексом – A_1 , A_2 , A_3 і т.д.

Вперше явище полімерії описав шведський генетик Г. Нільсон-Еле на прикладі успадкування кольору ендосперму зернівок пшениці. При схрещуванні білозерних і червонозерних сортів пшениці гібридні рослини мали проміжний вияв ознаки, а в F_2 спостерігалось розщеплення у співвідношенні 1:4:6:4:1 залежно від кількості домінантних полімерних алелей у генотипі: чим більше домінантних алелей містив генотип, тим більш інтенсивним було забарвлення зернівок пшениці. Лише 1/16 частина потомства F_2 була білозерною (генотип $a_1a_1a_2a_2$). Такий тип полімерії назвали **кумулятивною полімерією**, за якої вплив домінантних алелей накопичується.

Розрізняють також **некумулятивну** полімерію – це випадок, коли для формування певного фенотипу достатньо наявності одного домінантного алеля, і кількість таких алелей не впливає на фенотиповий вияв. Такий тип полімерії характерний для якісних ознак, він спостерігається за успадкуванням форми стручків у грициків (трикутні або овальні), опереності ніг у курей (оперені або неоперені) та деяких інших ознак. У випадку некумулятивної полімерії за участю двох полімерних генів у другому поколінні спостерігається розщеплення у співвідношенні 15/16 особин з домінантним фенотипом до 1/16 особин з рецесивним фенотипом.

За типом кумулятивної полімерії успадковується багато кількісних ознак, наприклад, колір шкіри у людини; молочність, маса та кількість знесених яєць та інші ознаки сільськогосподарських тварин; довжина колоса у злаків, вміст цукру у цукрового буряка та ін. Дослідженням успадкування таких ознак займається спеціальний розділ генетики – генетика кількісних ознак, яка насамперед має значення для селекції.

Біологічне значення полімерії полягає в тому, що ознаки, які кодуються багатьма генами, більш стабільні, менш піддаються змінам за рахунок мутаційної або рекомбінаційної мінливості.

10.3. Плейотропна дія генів.

Плейотропія – залежність кількох ознак від одного гена, тобто множинна дія одного гена.

Перший приклад множинної дії гена міститься ще у роботі Г. Менделя, який встановив, що у рослин гороха з пурпуровими квітками черешки листків завжди мали червоний колір, а шкірка насіння була білою. У дрозофіли ген білого кольору очей (*w*) впливає на колір тіла, довжину крил, будову статевого апарату, знижує плодючість, зменшує тривалість життя. У людини відома спадкова хвороба – арахнодактилія (павукові пальці) або хвороба Марфана. Ген, який відповідає за цю хворобу, викликає порушення розвитку сполучної тканини і одночасно впливає на розвиток кількох ознак: порушення будови кришталика ока, аномалії серцево-судинної системи.

Множинність ефекту гену пов'язують із стадією онтогенезу, на якій він діє: чим раніше в онтогенезі виявляється дія гена, тим чисельніші будуть наслідки його впливу.

10.4. Гени-модифікатори. Генотип як система.

До **модифікаторів** належать гени, що можуть не мати власного фенотипового вияву, але модифікують вияв іншого гену. Гени-модифікатори підсилюють (гени-інтенсифікатори) або послаблюють (гени-супресори) рівень прояву ознаки.

Так, у мишей ген *S* визначає наявність на животі білої шерсті, площа білої плями варіює в широких межах – від невеличкої до такої, що займає всю шкурку. Шляхом добору, накопичуючи гени-модифікатори певного напрямку дії, можна досягнути високого або низького рівня виявлення ознаки, тобто створити мінус-лінії (біла пляма ледь помітна) і плюс-лінії (миші майже повністю білі).

Генотип являє собою не просту сукупність генів, а складну **систему** їхньої взаємодії, модифікуючої дії, плейотропної дії.

Генетики довели, що кожна ознака є результатом дії і взаємовпливу багатьох генів, оскільки багатоклітинні організми існують і розвиваються на основі тісної взаємодії біохімічних і фізіологічних процесів, окремі етапи яких контролюються певними

генами. Це означає, що кожен ген буде проявлятися по-різному залежно від генетичного середовища, тобто всього комплексу інших генів, які впливають на нього.

Отже, генотип є цілісною системою генів, які взаємодіють у процесі розвитку ознак і властивостей організму.

Висновки

1. Схрещування, в якому батьківські форми відрізняються алельним станом декількох генів, носить назву полігібридного; алельним станом двох генів – дигібридного. Гібриди, гетерозиготні за двома локусами (генами), називаються дигетерозиготами.

2. При схрещуванні гомозиготних особин, які відрізняються за альтернативним виявом двох (або більше) ознак, у другому поколінні спостерігається незалежне успадкування і комбінування ознак, якщо гени, що їх визначають, знаходяться в різних гомологічних хромосомах.

3. Розрізняють наступні типи взаємодії неалельних генів – комплементарну дію, епістаз і полімерію.

4. Комплементарними, або взаємодоповнюючими, називають такі домінантні гени, які при сумісному перебуванні в організмі (генотипі) зумовлюють вияв нової ознаки.

5. Під епістазом розуміють пригнічення неалельним геном (епістатичним або супресором) дії іншого гена, який називають гіпостатичним.

6. Полімерія – такий тип взаємодії генів, при якому два або більше неалельних гена однаковою мірою впливають на розвиток однієї ознаки.

7. Плейотропія – залежність кількох ознак від одного гена, тобто множинна дія одного гена.

8. До модифікаторів відносять гени, що можуть не мати власного фенотипового вияву, але модифікують вияв іншого гену.

9. Генотип є цілісною системою генів, які взаємодіють у процесі розвитку ознак і властивостей організму.

11. ГЕНЕТИКА СТАТІ. УСПАДКУВАННЯ, ЗЧЕПЛЕНЕ ЗІ СТАТТЮ

11.1. Хромосомний механізм визначення статі

Еволюційні переваги мейозу і статевого розмноження зумовили переважний розвиток роздільностатевості в тій чи іншій формі.

Стать – це сукупність контрастуючих генеративних і пов'язаних з ними анатомічних, фізіологічних і біохімічних ознак особин одного виду. Стать, як і будь-яка ознака організму, формується в процесі онтогенезу на основі генотипу організму і взаємодій внутрішніх і зовнішніх факторів.

Проблема визначення статі обговорювалась ще з античних часів, але наукове обґрунтування цієї проблеми з'явилося із розвитком цитогенетики і дослідженням каріотипу різних організмів.

У клопа *Protenor* в одних сперматозоонах виявилось 7 хромосом, в інших – лише 6. Непарну хромосому назвали статевою Х-хромосомою, інші – аутосоми (А). Всього у самця в клітинах 13 хромосом і в нього утворюються гамети двох типів (6А+Х і 6А+О). Таку стать, яка утворює гамети двох типів, називають **гетерогаметною**. В каріотипі самок знайдено 14 хромосом (12А+ХХ) і вони утворюють яйцеклітини з однаковою кількістю хромосом – 6А+Х. Стать, яка утворює гамети одного типу, називають **гомогаметною**.

У клопа *Lygeus* кількість хромосом у клітинах самок і самців однакова, дорівнює 14, але одна пара хромосом значно відрізняється за розмірами і формою. У самок клітини містять дві однакові великі Х-хромосоми, а самці містять одну велику Х-хромосому і одну маленьку У-хромосому. Отже **статевими** називають хромосоми, які відрізняються у особин різної статі. Хромосоми, які не відрізняються у особин різних статей називають **аутосомами**.

Більшу хромосому, яка знаходиться у особин жіночої статі у подвійній кількості, прийнято називати Х-хромосомою, іншу – У-хромосомою. У клопа *Lygeus*, дрозоділи, двокрилих комах, риб, ссавців і людини особини жіночої статі гомогаметні, тобто містять дві Х - хромосоми, а чоловічої – гетерогаметні, тобто містять Х і У хромосому або лише Х – хромосому (у клопа *Protenor*, коника та деяких інших видів).

У птахів, метеликів, рептилій гетерогаметною є жіноча стать (ХУ або ХО), а гомогаметною – чоловіча (ХХ). У таких випадках

хромосому X позначають літерою Z, а хромосому Y – літерою W. Таке позначення хромосом свідчить, що мова йде про вид із гетерогаметністю жіночої статі.

11.2. Типи визначення статі

Залежно від того, в якій період онтогенезу визначається стать, розрізняють наступні типи встановлення статі:

1. Прогамний тип (до запліднення) характерний для видів, у яких гетерогаметною є жіноча стать. У них вже в незаплідненій яйцеклітині закладена генетична інформація щодо статі майбутнього нащадка.

2. Сингамний тип характерний для видів, у яких жіноча стать гомогаметна і стать нащадків визначається під час запліднення хромосомним набором чоловічої гамет.

3. Епігамний тип визначення статі характеризується тим, що формування статевих ознак в онтогенезі відбувається під впливом зовнішніх факторів.

У морського черва *Bonellia viridis* відсутні статеві хромосоми. Так, рухомі личинки *Bonellia viridis* розвиваються в самок, якщо прикріплюються до субстрату. Якщо ж личинка прикріплюється до самки, вона розвивається у рудиментарного самця, який веде напівпаразитичний спосіб життя.

У деяких рептилій, наприклад, крокодилів, деяких ящірок і черепах майбутня стать визначається температурою, при якій розвиваються ембріони в яйцях.

Температурна залежність може визначатися різними кривими. Чоловіча стать може розвиватися за низьких або високих температур, або за оптимальних. а відхилення температурв одну чи іншу сторону призводить до розвитку жіночої статі. Температурні межі, як правило, незначні, а саме відхилення на 1...5 °С впливає на визначення статі.

4. Особливий, так званий гапло-диплоїдний тип визначення статі характерний для бджіл, ос, мурашок. У них відсутні статеві хромосоми. Самки бджіл – диплоїдні особини, вони розвиваються із запліднених яєць, самці – гаплоїдні, розвиваються із незапліднених яєць. Протягом онтогенезу у соматичних клітинах самців відновлюється диплоїдна кількість хромосом, гаплоїдними лишаються лише клітини зародкового шляху. В процесі сперматогенезу у трутнів не відбувається редукція числа хромосом.

11.3. Балансова теорія визначення статі

Простий з першого погляду хромосомний механізм визначення статі у дрогофілі виявився значно складнішим. Вивчення мух із аномальним набором статевих хромосом і аутосом показало, що Y – хромосома не має істотного впливу на розвиток статі. Так, особини із каріотипом 2A (набір аутосом) + XO є типовими, але безплідними, самцями, а особини із каріотипом 2A+XXY, незважаючи на наявність Y – хромосоми, фертильними самками (табл. 7).

Карл Бріджес висловив припущення, що у дрогофілі гени чоловічих потенцій знаходяться в аутосомах, а жіночих – у X – хромосомі, і що визначення статі залежить від співвідношення кількості аутосом і X – хромосом. Балансова теорія визначення статі у дрогофілі полягає у тому, що стать визначається співвідношенням (балансом) аутосом і X-хромосом і не залежить від наявності або відсутності Y- хромосоми. У дослідях на дрогофілі його гіпотеза про те, що стать визначається балансом генів аутосом і X – хромосом, підтвердилась. Однак у більшості тварин ця закономірність не простежується.

Таблиця 7

Вплив співвідношення аутосом і X – хромосом на вияв статі у дрогофілі

3X+2A	3:2	Надсамка
3X+3A	1:1	Самка
2X+2A	1:1	Самка
Y+2X+2A	1:1	Самка
2X+3A	2:3	Інтерсекс
2X+Y+3A	2:3	Інтерсекс
X+2A	1:2	Самець
X+Y+2A	1:2	Самець
X+3A	1:3	Надсамець

У людини, наприклад, чоловічу стать незалежно від кількості X – хромосом визначає наявність Y – хромосоми. Людина із набором статевих хромосом XXU буде фенотипово чоловіком, хоча із певними порушеннями (синдром Кляйнтфельтера), а із набором статевих хромосом XO буде фенотипово жінкою, хоча стерильною із розумовим відставанням (синдром Шерешевського-Тернера).

Хромосомний механізм визначення статі у рослин поділяється на два основних типи:

1. У одних рослин у визначенні чоловічої статі активну роль виконує Y – хромосома і навіть у тетраплоїда XXXY – стать чоловіча. Лише наявність чотирьох X – хромосом (XXXXY) зумовлює розвиток гермафродитних рослин. Прикладом таких рослин слугує *Melandrium alba* (куколиця біла), *Brionia dioica* (переступень дводомний).

2. У інших рослин стать визначається балансом аутосом і X – хромосом, при цьому Y – хромосома практично інертна. Прикладом таких рослин слугує *Rumex acetosa* (щавель кислий) та ін.

Отже, стать не завжди визначається співвідношенням генів аутосом і гетерохромосом, тому балансова теорія К.Бріджеса вимагає деяких уточнень.

11.4. Успадкування, зчеплене зі статтю

Серед багатьох ознак дрозофіли Т.Х. Морган виявив такі, успадкування яких відрізнялося від менделівської схеми. Наприклад, при схрещуванні мух з білими очима (алель w) і мух із звичайними темно-червоними очима (w^+) були виявлені характерні відмінності результатів реципрокних схрещувань.

При схрещуванні червоноокої самки і самця з білими очима в F_1 усі мухи мали очі червоного кольору, а в F_2 відбувалося розщеплення у співвідношенні $\frac{3}{4}$ червонооких : $\frac{1}{4}$ білооких. На перший погляд така поведінка ознаки кольору очей повністю відповідала закону одноманітності гібридів першого покоління і закону розщеплення та вказувала на рецесивний характер ознаки білих очей відносно червоних очей. Однак, проаналізувавши розщеплення за кольором очей у самців і самок, виявили, що всі самки мали червоні очі, а серед самців відбувалося розщеплення на червонооких і білооких у співвідношенні 1:1.

Т.Х. Морган провів реципрокне схрещування, за якого батьківські форми обмінюються ознаками. У реципрокному схрещуванні, в якому білооких самок схрещували із червоноокими самцями, в F_1 спостерігали розщеплення серед мух за кольором очей у співвідношенні 1:1, причому всі самки мали червоний колір очей, а самці – білий.

Таке успадкування отримало назву Кріс-Крос (хрест – навхрест) успадкування: сини успадковують ознаку матері, а дочки – ознаку батька. За такого схрещування в F_2 спостерігали розщеплення за кольором очей як у самців, так і у самок у співвідношенні 1:1.

Таким чином, закон одноманітності гібридів першого покоління в одному з реципрокних схрещувань порушується. При схрещуванні білооких самок із червоноокими самцями в F_2 спостерігається розщеплення за фенотипом у співвідношенні 1:1, а не 3:1, як очікується у моногібридному схрещуванні. Крім того, відрізняються результати реципрокних схрещувань. У F_2 від схрещування червонооких самок з білоокими самцями, хоча і відбувається розщеплення у співвідношенні 3:1, але воно відрізняється у особин різних статей: у самок воно відсутнє, а у самців, відповідно, дорівнює 1:1.

Результати, одержані при схрещуванні мух з червоними і білими очима, Морган пояснив, передбачивши, що ген w знаходиться в X – хромосомі, а Y – хромосома не містить гена w .

Схема прямого схрещування: (1)

$$\begin{array}{l}
 P_1 \quad \text{♀ } X^{w^+} X^{w^+} \times \text{♂ } X^w Y \\
 G \quad X^{w^+} \quad \quad \quad X^w, Y \\
 F_1 \quad X^{w^+} X^w, \quad X^{w^+} Y \\
 P_2 \quad \text{♀ } X^{w^+} X^w \times \text{♂ } X^{w^+} Y \\
 G \quad X^{w^+}, X^w \quad \text{♂ } X^{w^+}, Y \\
 F_2 \quad X^{w^+} X^{w^+}, \quad X^{w^+} X^w, \quad X^{w^+} Y, \quad X^w Y \\
 \text{♀ червоні} \quad \text{♀ червоні} \quad \text{♂ червоні} \quad \text{♂ білі}
 \end{array}$$

Схема реципрокного схрещування: (2)

$$\begin{array}{l}
 P_1 \quad \text{♀ } X^w X^w \times \text{♂ } X^{w^+} Y \\
 G \quad X^w \quad \quad \quad X^{w^+}, Y \\
 F_1 \quad X^{w^+} X^w, \quad X^w Y \\
 P_2 \quad \text{♀ } X^{w^+} X^w \times \text{♂ } X^w Y \\
 G \quad X^{w^+}, X^w \quad \quad X^w, Y \\
 F_2 \quad X^{w^+} X^w, \quad X^w X^w, \quad X^{w^+} Y, \quad X^w Y \\
 \text{♀ червоні} \quad \text{♀ білі} \quad \text{♂ червоні} \quad \text{♂ білі}
 \end{array}$$

Дійсно, таке пояснення повністю відповідає розщепленню, яке спостерігається. Такий тип успадкування одержав назву успадкування, зчепленого зі статтю.

Отже, для успадкування, зчепленого зі статтю, характерно:

1. Невідповідність законам Менделя.
2. Відмінність розщеплення серед особин різних статей.
3. Кріс-крос успадкування.

4. Відмінність результатів реципрокних схрещувань.

За таким типом успадковується, наприклад, дальтонізм у людини, забарвлення пір'я у курей та багато інших ознак.

Нерозходження статевих хромосом. Схрещування білоокої самки дрозофіли із червоноооким самцем дає у першому поколінні білооких самців і червонооких самиць. Однак іноді у такому схрещуванні з частотою 0,001 – 0,1% з'являються червоноокі самки.

К.Бріджес, який описав це явище у 1913 р., передбачив, що під час мейозу у полоцит відходять обидві X – хромосоми, а у яйцеклітину – жодної. Якщо в полоцит X – хромосоми не потрапляють, вони будуть знаходитися у яйцеклітині. Це явище назвали первинним нерозходженням хромосом.

Якщо така яйцеклітина заплідниться сперматозооном з X – хромосоною, то такі зиготи – самки із трьома X – хромосомами, гинуть на личинковій стадії розвитку. Особини, які мають лише одну Y – хромосому, гинуть, а самці з однією X – хромосоною зовні нормальні, але стерильні. Дані щодо нерозходження хромосом свідчать, що порушення у розподілі статевих хромосом супроводжується змінами в успадкуванні ознак, зчеплених зі статтю.

Особливий випадок 100% нерозходження статевих хромосом був описаний Л.В. Морган. При схрещуванні самки дрозофіли, яка мала жовте тіло (мутація yellow – y) із самцем із сірим тілом (алель y^+), у потомстві всі сини виявилися із батьківською ознакою, а дочки – з материнською, що не відповідало правилу Кріс-Крос. Виявилось, що в цьому випадку обидві X – хромосоми, які несли ген y, з'єднані у проксимальній частині і мають спільну центромеру. Такі хромосоми називаються зчепленими і вони відходять разом або в яйцеклітину, або в полоцит. Крім того, самка має ще Y – хромосому, одержану від батька. Лінія зі зчепленими X – хромосомами XX дуже зручна для розмноження точної копії єдиної X – хромосоми самця і її тривалого збереження. У ній виживають лише особини, які мають генотипи, ідентичні батьківським, тобто лінія постійно відтворюється.

11.5. Гетерохромосоми і дозова компенсація

Гетерохромосоми (статеві хромосоми) дуже відрізняються за розмірами, інколи Y – хромосома дуже маленька (крайній випадок – відсутність Y – хромосоми).

У людини Y – хромосома – найменша в геномі (займає ~ 1,6% гаплоїдного генома) акроцентрична хромосома, більше половини якої займає гетерохроматиновий блок у дистальній ділянці довгого плеча, який може значно варіювати за розмірами у різних особин.

Основна біологічна функція Y – хромосоми – визначення чоловічої статі, за що у людини відповідає лише один ген – SRY (sex-determining region Y), який регулює транскрипцію аутосомних генів, що визначають розвиток сім'яників.

На Y-хромосомі на сьогодні виявлено 18 унікальних і 9 багатокопійних генів. Приблизно 50% генів Y – хромосоми мають гомологічні алелі на X – хромосомі. такі гени називають **умовно зчепленими зі статтю**. Їхнє успадкування не відрізняється від успадкування аутосомних генів. Це переважно гени так званого “домашнього господарства”, які забезпечують нормальну життєдіяльність клітини.

Інші гени Y – хромосоми не мають гомологів на X – хромосомі. Такі гени називають **голандричними**, вони повністю зчеплені зі статтю і успадковуються суворо по чоловічій лінії. Серед них гени, які визначають один тип іхтіозу, синдактилію, чоловічу безплідність та інші.

На X - хромосомі людини локалізовано більше 100 генів, переважна більшість яких не має гомологів на Y – хромосомі. Ці гени знаходяться у чоловіків у **гемізіготному** стані, вони виявляються фенотипово незалежно від того, домінантний чи рецесивний алель гена несе єдина X – хромосома. Ці гени називають **повністю зчепленими зі статтю**. До них належать гени, що визначають такі спадкові хвороби як гемофілію, дальтонізм, цукровий діабет та багато інших. Саме особливості успадкування цих генів дозволило картувати їх у X – хромосомі.

Гени Y – хромосом з наявністю і відсутністю гомології на X – хромосомі розташовані випадковим чином, що свідчить про складні перебудови Y – хромосом в ході еволюції за рахунок подвоєння матеріалу, вставок від X- хромосом і аутосом, втрати певних ділянок хромосом.

Необхідно відмітити, що Y – хромосома, за винятком двох невеликих псевдоаутосомних ділянок на дистальних кінцях обох плечей, не вступає у кросинговер з X- хромосомою під час мейозу і не піддається рекомбінації. Таким чином, генетична мінливість

нерекомбінантної частини Y – хромосоми визначається лише мутаційним процесом.

Незважаючи на те, що у більшості видів представники жіночої статі мають дві X-хромосоми, а чоловічої – лише одну, рівень експресії зчеплених у X- хромосомі генів у самців і самок майже однакові. Це означає наявність генетичного механізму компенсації дози генів.

У *Drosophila melanogaster* сигнал, що виникає у відповідь на співвідношення X-хромосом до аутосом, відповідає за дозову компенсацію, яка здійснюється шляхом інтенсифікації транскрипції з генів єдиної X – хромосоми клітин самця. Гени X – хромосом самки функціонують менш активно, внаслідок чого рівень експресії зчеплених з X-хромосоною генів у самок і самців вирівнюється.

У плацентарних ссавців (миша, кішка, людина) дозова компенсація здійснюється іншим шляхом, а саме за рахунок інактивації (гетерохро-матизації, лайонізації) однієї з двох X – хромосом. Завдяки цьому інактивовані X – хромосоми представлені у вигляді так званих тілець Барра.

В нормі у жінок присутнє одне тільце Барра, у чоловіків немає жодного. Відхилення від норми свідчить про хромосомну хворобу, пов'язану із надлишком або нестачею статевих хромосом. Визначення тілець Барра використовують у медичній генетиці для виявлення хромосомних хвороб.

X-хромосома інактивується у жінок в ранньому онтогенезі, причому ця інактивація відбувається випадковим чином у різних клітинах. Саме цим пояснюється наявність жінок, які є дальтоніками за одним оком, а також наявність жінок – однояйцевих близнючок, із яких одна – дальтонік, а інша має нормальний зір.

До інших прикладів вияву ознак, пов'язаних із інактивацією X – хромосом, належать плямисте забарвлення шерсті кішок – “каліко”, альбінізм мишей за одним оком.

Висновки

1. Стать – це сукупність контрастуючих генеративних і пов'язаних з ними анатомічних, фізіологічних і біохімічних ознак особин одного виду.

2. У переважної більшості видів стать визначається гетерохромосомами.

3. Статевими називають хромосоми, які відрізняються у особин різної статі.

4. За часом визначення в онтогенезі розрізняють прогамний, сингамний, епігамний та гапло-диплоїдний типи встановлення статі.

5. Ознаки, які кодуються генами, розміщеними в статевих хромосомах, називаються зчепленими зі статтю. Успадкування таких ознак відбувається за кріс-крос схемою.

6. У *Drosophila melanogaster* стать визначається співвідношенням (балансом) X-хромосом і аутосом.

7. Y-хромосома людини містить ген SRY, який визначає розвиток чоловічої статі.

12. ХРОМОСОМНА ТЕОРІЯ СПАДКОВОСТІ. КРОСИНГОВЕР

12.1. Зчеплене успадкування генів

На початку XX ст. У. Сеттон (США) і Т. Бовері (Німеччина) співставили дані гібридологічного аналізу та поведінку хромосом в мейозі і дійшли висновку, що третій закон Менделя зумовлюється незалежним розподілом і вільним комбінуванням хромосом під час мейозу. Об'єднавши вчення Г. Менделя про дискретні спадкові фактори з досягненнями цитології в галузі вивчення мейозу, вони сформулювали хромосомну гіпотезу спадковості, згідно якої алельні гени знаходяться в гомологічних хромосомах і точно копіюють їхню поведінку. Гіпотезу про локалізацію генів у хромосомах було підтверджено даними про хромосомний механізм визначення статі та успадкування, зчеплене зі статтю.

Ще на початку XX ст. У. Сеттон звернув увагу на те, що кількість ознак, які виявляють моногенне успадкування, значно переважає кількість хромосом гаплоїдного набору у досліджуваного об'єкту. Наприклад: у гороха $n = 7$, жита $n = 7$, у рослини гаплопаппус $n = 2$, у дрозоділи $n = 4$, аскариди $n = 1$ та ін.

Сеттон вважав, що у такому випадку кожна хромосома повинна визначати декілька ознак і повинні зустрічатися випадки, коли ознаки успадковуються спільно. При цьому неможлива їхня перекомбінація в мейозі.

Дійсно, приклад порушення закону незалежного комбінування ознак був знайдений у 1906 р. В. Бетсоном і Р. Пеннетом при дослідженні успадкування забарвлення квітів (пурпурове або червоне) і форми пилкових зерен (видовжені або круглі) у запашного горошку. При схрещуванні рослин з пурпуровими квітами (P) і видовженим пилком (L) з рослинами із червоними квітами (p) і круглим пилком (l) у першому поколінні були отримані всі рослини із пурпуровими квітами і видовженим пилком. У F_2 очікували розщеплення згідно із законом Менделя про незалежне перекомбінування ознак $9 : 3 : 3 : 1$, або у відсотках: 56,25: 18,75: 18,75: 6,25. В дійсності ж отримали рослини фенотипових класів: $P_L_ : P_ll : ppL_ : pp ll$, у співвідношенні у відсотках: 69,5 : 5,6 : 5,6 : 19,3 % (табл. 8).

Тобто, батьківські сполучення генів трапляються із більшою частотою, ніж нові рекомбінантні сполучення. Це явище в подальшому отримало назву **зчеплення генів**. Але, на відміну від того, що предбачав У. Сеттон, зчеплення виявилось не повним, а частковим.

Таблиця 8

Розщеплення в F_2 у запашного горошка за кольором квітів (пурпурові або червоні) і формою пилкових зерен (видовжені або круглі)

Розщеплення	Фенотипові класи			
	$P_L_$	P_ll	$ppL_$	$pp ll$
Теоретично очікуване	9	3	3	1
У %	56,25	18,75	18,75	6,25
Фактично одержане	12	1	1	3
У %	69,5	5,6	5,6	19,3

12.2. Неповне зчеплення. Кросинговер

Блискуче експериментальне обґрунтування хромосомної теорії спадковості було зроблене американським ученим Томасом Морганом та його науковою школою. (Томас Морган – перший лауреат Нобелівської премії серед генетиків, яку від отримав у 1933р. за розробку хромосомної теорії спадковості).

Т. Морган і його співробітники в експериментах на *Drosophila melanogaster* виявили багато прикладів зчеплення генів і показали, що це зчеплення, як правило, неповне.

Так, при схрещуванні лінії дрозофіли, яка несла мутантні рецесивні гени *b* (*black*) – чорне забарвлення тіла і *vg* (*vestigial*) – зачаткові крила із мухами дикого типу (сіре тіло b^+ , нормально розвинуті крила vg^+) в F_1 були отримані гетерозиготні особини із сірим тілом і нормальними крилами. Далі провели два типи аналізуючого схрещування. В першому самців F_1 схрещували з гомозиготними самками *bb vg vg*, в другому – самок F_1 схрещували з гомозиготними за рецесивними генами самцями *bb vg vg*.

Результати цих аналізуючих схрещувань виявились неоднаковими: в першому випадку були отримані мухи тільки двох типів: з сірим тілом і нормальними крилами – 50% та з чорним тілом і зачатковими крилами – 50%. Тобто, у мух F_1 утворювались тільки батьківські типи гамет.

Морган пояснив ці результати таким чином: гени *b* і *vg* знаходяться в одній хромосомі і передаються нащадкам разом: *b vg* та *b⁺ vg⁺*.

Але у другому аналізуючому схрещуванні, коли гетерозиготними були самки, в потомстві від аналізуючого схрещування отримали всі чотири очікувані фенотипові класи мух, але у співвідношенні, яке істотно відрізнялося від теоретично очікуваного 1 : 1 : 1 : 1, тобто по 25%, а саме : мух із батьківським сполученням гамет було по 41,5%, а з рекомбінантним сполученням по 8,5%.

Пояснення цього явища полягало у тому, що хоча гени *b* і *v* знаходяться в одній хромосомі, у самок *D. melanogaster* хромосоми можуть обмінюватися ідентичними ділянками гомологічних хромосом, внаслідок чого спостерігається перекомбінування генів.

Однакові частоти особин рекомбінантних класів пояснюється реципрокністю обмінів – тобто внаслідок одного обміну утворюються дві батьківські хромосоми. Такі обміни отримали назву кросинговеру (перехресту). Чому ж не спостерігаються кросоверні особини у першому аналізуючому схрещуванні? Виявилось, що у самців дрозофіли взагалі не відбувається кросинговер, як, наприклад, у самок тутового шовкопряда (явище, поширене серед видів певних таксонів, наприклад, безхребетних тварин), тому гени, розміщені на одній хромосомі виявляють абсолютне зчеплення.

Для всіх інших генів, які розміщені в одній і тій же хромосомі, як правило, спостерігають кросоверні особини при розщепленні в F_2 або в потомстві від аналізуючого схрещування, але відсоток таких особин відрізняється для різних генів. Частота рекомбінації rf (*recombination frequency*) за результатами аналізуючого схрещування обчислюється як відношення кросоверних особин до загальної кількості особин помножене на 100 %: $rf = (n_1 / n_2) 100\%$, де n_1 – кількість кросоверних особин, n_2 – загальна кількість особин.

Для розрахунку частоти рекомбінації на основі даних F_2 визначається складнішою формулою. У випадку, коли схрещують особини $AAbb \times aaBB$, тобто рецесивні гомозиготи $aabb$ у популяції F_2 утворюються внаслідок злиття кросоверних гамет ab , частота рекомбінації між генами a і b обчислюється як подвійний корінь квадратний із частоти кросоверних особин, помножений на 100 %:

$$rf = 2 \sqrt{k} \cdot 100\%, \text{ де } k \text{ – частота кросоверних особин } aabb.$$

У випадку, коли схрещують особини $AABB \times aabb$, тобто рецесивні гомозиготи $aabb$ у популяції F_2 утворюються внаслідок злиття некросоверних гамет ab , частота рекомбінації між генами a і b обчислюється як різниця між 100% і подвійним коренем квадратним із частоти некросоверних особин $aabb$, помноженим на 100 %:

$$rf = (100 - 2 \sqrt{k}) \cdot 100\%, \text{ де } k \text{ – частота некросоверних особин } aabb.$$

Частота кросинговеру теоретично не може перевищувати 50%, тому що за $rf=50\%$ частоти кросоверних і некросоверних класів у потомстві від аналізуючого схрещування повинні бути однаковими, що відповідає незалежному перекомбінуванню ознак.

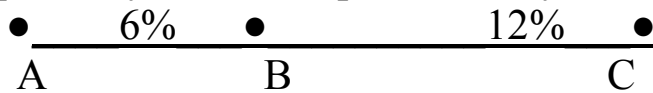
12.3. Групи зчеплення. Генетичні карти організмів

Гени, які розміщені в одній хромосомі і передаються, переважно, спільно називають **групою зчеплення**. Проаналізувавши розщеплення великої кількості мутантних (маркерних) генів, Морган виявив відповідність між кількістю груп зчеплення і гаплоїдним набором хромосом. Ця закономірність виявилась загальнобіологічною.

Співробітник Т. Моргана А. Стертевант висловив припущення, що кожний ген має своє місце (локус) на хромосомі, а частота кросинговеру між генами може служити мірою відстані між ними. Чим більша відстань між генами, тим слабше буде зчеплення між ними.

Морган із співробітниками блискуче підтвердили припущення про лінійне розміщення генів у хромосомі. Визначення частоти кросинговеру між генами лежить в основі побудови генетичних карт великої кількості організмів. Для побудови частини генетичної карти організмів необхідно визначити частоту рекомбінації щонайменше між трьома генами, які належать до однієї групи зчеплення.

Так, якщо ми визначили частоту кросинговеру між генами А В, С і отримали результати, що $rf_{A-B} = 6\%$, $rf_{B-C} = 12\%$, а $rf_{A-C} = 18\%$, то їхнє розташування на хромосомі буде наступним



Для розміщення на карті наступного гена Д, необхідно визначити частоту кросинговеру між цим геном і двома генами з відомою локалізацією, наприклад А і С.

Довжина генетичної карти великих хромосом часто перевищує 50см. Якщо гени знаходяться в одній хромосомі, але на відстані більше ніж 50 см, то їхня поведінка не буде відрізнитись від поведінки незчеплених генів – тобто буде спостерігатись незалежне успадкування і комбінування ознак, які вони визначають.

В 1919 р. Дж. Холдейн запропонував відстань між локусами, на якій кросинговер відбувається із частотою 1%, назвати одиницею Моргана, із 1980р. її замінили терміном сантиморган (сМ) на честь Т. Моргана.

На основі даних про успадкування, зчеплене зі статтю, про нерозходження хромосом, про зчеплене успадкування і кросинговер Т.Морган і його наукова школа створили хромосомну теорію спадковості. Згідно цієї теорії матеріальною основою зчеплення генів є хромосома. Вона являє собою окрему фізичну одиницю, яка діє в мейозі. Усі гени, які знаходяться в хромосомі, зчеплені між собою і розташовані в лінійному порядку. Після перевірки всіх генів на зчеплення можна виявити групи зчеплення. Кількість груп зчеплення дорівнює гаплоїдному числу хромосом.

Необхідно відмітити, що частота рекомбінації (кросинговеру) не може перевищувати 50%, тому що така частота рекомбінантних класів спостерігається за незалежного успадкування. Таким чином, якщо гени розміщені на хромосомі на відстані більше ніж 50 см, вони будуть виявляти незалежне успадкування і віднести їх до однієї групи зчеплення можна тільки після визначення частоти кросинговеру з генами, які розміщені між ними.

12.4. Множинні обміни. Інтерференція обмінів

Так само, як і в розглянутому прикладі, сума частот рекомбінації між генами, які розміщені поруч в середині ділянки хромосоми, виявляється більшою, ніж частота рекомбінації між віддаленими (крайніми) маркерами. Це пояснюється тим, що між будь-якими зчепленими генами можливий не лише одинарний, але і подвійний (і множинний) кросинговер. Це приводить до зменшення виявляємої кількості кросоверних обмінів.

Так, у другому поколінні від аналізуючого схрещування гетерозиготи F_1 ABC // авс з певною частотою будуть траплятися кросоверні особини АвС // авс, які виникають внаслідок подвійних обмінів: одного між генами А і В і другого між генами В і С. Якщо у схрещуванні аналізуються лише гени А і С, то то в такому випадку особини АвС // авс, які утворилися внаслідок кросоверних обмінів будуть визначатися, як некросоверні АС // ас. Таким чином обрахована частота кросинговеру між генами А і С буде менша за дійсну і менша ніж сума частот кросинговеру між генами А і В та В і С.

$$rf_{A-C} < rf_{A-B} + rf_{B-C}$$

Такі генотипи враховуються як кросоверні, коли ми визначаємо rf між генами А і В, В і С, але якщо ми визначаємо величину rf між генами А і С, ми їх віднесемо до некросоверних особин. Відповідно, зменшиться обрахована величина rf . З урахуванням множинних обмінів, відстань між генами на карті буде дорівнювати за Дж. Холдейном:

$$rf = \frac{1}{2}(1 - e^{-2d})$$

Разом із тим між обмінами на сусідніх ділянках існує взаємний вплив, який назвали **інтерференцією**, а саме обмін, який вже відбувся, впливає на ймовірність обміну в сусідній ділянці хромосоми.

Такий взаємний вплив можна оцінити кількісно. Для цього співставляють кількість фактично спостерігаємих подвійних обмінів із теоретично очікуваною на основі припущення, що обміни на сусідніх ділянках хромосоми відбуваються незалежно один від одного. У такому випадку теоретично очікувана частота подвійних обмінів дорівнює добутку частот одинарних обмінів.

Степінь і характер інтерференції вимірюється величиною коінциденції (співпадіння) – C . Наприклад: для $rf_{a-b} = 1,3\%$, $rf_{b-c} = 32,6\%$, $rf_{a-b-c} = 0,045\%$.

$$C = rf a - b - c / rf a - b \times rf b - c = 0,00045 / 0,013 \times 0,326 = 0,1$$

Величину інтерференції I визначають за формулою $I = 1 - C$

Якщо $C < 1$, то інтерференція позитивна, тобто обмін, який відбувся, запобігає здійсненню обміну на сусідній ділянці хромосоми. Якщо $C > 1$, то інтерференція негативна, тобто один обмін ніби стимулює обмін на сусідній ділянці.

В дійсності існує тільки позитивна інтерференція. Як показав Дж. Меллер, на відстані $\approx 35\%$ rf інтерференція зникає.

В природі існують види із повною позитивною інтерференцією: так, у нематоди, *Senorhabditis elegans*, у всіх хромосомах спостерігається лише один кросоверний обмін. Навпаки, існують види із випадковим розподілом кросоверних обмінів вздовж хромосом: у дріжджів, які діляться, *Scizosacharomyces pombe*, відсутній синаптонемний комплекс і відсутня інтерференція кросоверних обмінів. Це дало підставу стверджувати, що, можливо, СК зумовлює не випадковий розподіл кросоверів.

12.5. Цитологічні докази кросинговеру

Всі докази того, що гени розміщені на хромосомі лінійно і між ними відбувається кросинговер, які ми наводили, є генетичними, тобто ґрунтуються на математичному аналізі поколінь, які розщеплюються.

Але існують і цитологічні докази кросинговеру, які наглядно підтверджують факт, що хромосоми обмінялись своїми частинами і пояснюють молекулярний механізм кросинговеру. Такі докази отримані на лініях кукурудзи і дрозофіли із ідентифікуємими хромосомами – тими, що можна розрізнити під мікроскопом і побачити, що між хромосомами відбувся обмін ділянками. Для дослідження Х. Крейтон і Б. Мак Клінток взяли форму кукурудзи з генами, що визначає наявність амілози в пилку і ендоспермі, що визначають по зафарбуванню йодом (wx). Крім того у цієї форми один кінець хромосоми містив блок гетерохроматину (темне зафарбування), а інший – додаткову транслоковану ділянку іншої хромосоми. Інша гомологічна хромосома була морфологічно нормальна і містила ген S , що визначає незабарвлений ендосперм в потомстві аналізуючого схрещування. Цитологічно досліджували рекомбінантні рослини (які несли обидва рецесивні алелі s і wx , або обидва домінантні алелі) і переконалися, що у всіх досліджених рослин відбувся фізичний обмін ділянками хромосом.

Подібний дослід із морфологічно зміненою хромосоною провів К. Штерн на дрозофілі. На початку 30-х років К. Штерн отримав лінії дрозофіли із статевими хромосомами, які цитологічно відрізнялись. У самки на одну із X – хромосом була перенесена частина Y – хромосоми, що надало їй специфічну Г – подібну форму, яка легко визначалась під мікроскопом. Друга X – хромосома була коротша за нормальну через те, що її частина була перенесена на 4-ту хромосому.

Були отримані самки, гетерозиготні за цими двома морфологічно зміненими хромосомами і одночасно гетерозиготні за двома генами *Var (V)* – смужкоподібні очі і *carnation (car)* – очі кольору червоної гвоздики.

В потомстві від аналізуючого схрещування таких самок із самцями – рецесивними гомозиготами були отримані кросоверні і некросоверні особини. Цитологічний аналіз показав, що кросоверні особини *car V⁺* містили дві звичайні X – хромосоми, а кросовери *car⁺V* містили вкорочену Г – подібну хромосому.

Цитологічний аналіз показав, що кросовери *carV⁺* містили дві звичайні X – хромосоми, а кросовери *car⁺V* містили вкорочену Г – подібну хромосому.

Ці результати підтвердили гіпотезу Т. Моргана і його співробітників, що кросинговер представляє фізичний обмін ділянками гомологічних хромосом і що гени дійсно локалізовані в хромосомі.

12.6. Молекулярний механізм кросинговеру. Конверсія генів

Вивчення явища кросинговеру за допомогою генетичних і цитологічних методів привело до різних уявлень щодо механізмів виникнення рекомбінантних хроматид і хромосом.

К. Бріджес запропонував гіпотезу, що відома як гіпотеза «розрив–воз’єднання». Згідно цієї гіпотези відбуваються розриви в середині хроматид, які згодом з’єднуються із «перехрестом», тобто взаємним обміном ділянками.

Одночасно розглядалася гіпотеза Дж. Белінга («копі-чойз») – вибіркового копіювання або синтезу із зміною матриці.

В 1930 р. Х. Вінклер запропонував ще одну гіпотезу, згідно з якою рекомбінантні класи нащадків дигетерозиготи є наслідком перетворення (конверсії) одних алелів генів у інші в процесі мейозу.

Конверсія генів дійсно спостерігається у грибів і призводить до порушення розщеплення в тетрадах (у грибів їх легко спостерігати в

асках). Наприклад, розщеплення у гетерозигот Аа: замість 2А:2а спостерігали 3А:1а або 1А:3а. Однак гіпотеза конверсії не могла пояснити всі випадки утворення рекомбінантних гамет, тому що вона трапляється значно рідше (у дріжджів $\leq 1\%$) ніж гомологічна рекомбінація.

Таким чином на початку досліджень розглядали дві робочі гіпотези кросинговеру “копі - чойз” та “розрив - воз’єднання”. Згодом було отримано багато експериментальних даних на користь останньої гіпотези.

Так, на користь гіпотези Бріджеса свідчили цитологічні дані про те, що в основі кросинговеру лежить фізичний обмін ділянок хромосом.

Одним із переконливих підтверджень справедливості гіпотези «розрив-воз’єднання» стали досліди Дж. Тейлора.

Лялечкам коника вводили тимідин, мічений радіоізотопом H^3 -тритієм, таким чином, щоб він включався у хромосоми в останньому мітортичному циклі перед мейозом. Таким чином, у профазі I мейозу кожна хромосома містила одну мічену і одну немічену хроматиду. Після завершення профазы на радіоавтографах були чітко видні хромосоми, які склалися з мічених і немічених частин.

Такий обмін фрагментами між сестринськими хроматидами можна пояснити лише з позицій гіпотези “розрив - воз’єднання”.

На користь гіпотези “розрив - воз’єднання” свідчать і інші факти, а саме:

- цитологічні докази кросинговеру;
- рекомбінація ДНК здійснюється на фоні блокованого реплікативного синтезу;
- мутагени, що призводять до локальних розривів у ланцюгах ДНК, збільшують частоту рекомбінації.

Існує декілька гіпотез щодо молекулярних механізмів кросинговеру і генетичної рекомбінації. Найбільш відома експериментально обґрунтована модель, запропонована англійським дослідником Р. Холідеєм у 1964 р. для еукаріотних організмів. Вона являє собою молекулярно-біологічну інтерпретацію класичної теорії кросинговеру “розрив - воз’єднання” і в загальних рисах справедлива для всіх варіантів гомологічної рекомбінації.

Кросинговер відбувається у зближених бівалентах, тобто на стадії чотирьох хроматид. Однак у кожному акті кросинговеру беруть участь лише дві з них. Вважають, що ініціюють кросинговер

дволанцюгові розрізи ДНК, які відбуваються у ранній профазу мейозу. Вони здійснюються ендонуклеазою – топоізомеразою II, продуктом гена *Spo11*, яка є похідною топоізомеразою VI архебактерій. Ендонуклеаза (ніказа) робить розтин у обох ланцюгах ДНК однієї хроматиди у місцях *chi*-сайтів (пахітенна ДНК). Надалі включаються механізми репарації дволанцюгових розрізів ДНК (DSB) на матриці цілої молекули ДНК гомологічної хромосоми. До 3'-кінців одноланцюгової ДНК (ssDNA) приєднуються білки Rec A і SSB (у еукаріотів Rec A подібні продукти генів *Rad51* і *Dmc1*), що сприяє зближенню двох сусідніх молекул ДНК і проникненню 3'-кінців розрізаної ДНК у двоспіральну структуру молекули-партнеру. За цих умов власна дволанцюгова структура взаємодіючих молекул розплітається, а за рахунок парування (гібридизації) ниток із різних молекул утворюються гетеродуплекси. Фрагменти розірваних ланцюгів із обох молекул ДНК з'єднуються хрест-навхрест, внаслідок чого утворюється напівхіазма або структура Холідея. Напівхіазмі властива здатність до міграції галуження, що призводить до зростання протяжності ділянки гетеродуплекса. Напівхіазма може розв'язатися двома шляхами: відновленням цілісності вихідних молекул ДНК (крім ділянок гетеродуплексів), або перетворенням в хіазму, тобто здійснення кросоверного обміну – обміну гомологічних хромосом своїми ділянками. Для того, щоб гомологи утримувались разом в бівалентах до анафази I з подальшим регулярним розходженням до полюсів, необхідним є хоча б один кросоверний обмін на бівалент.

Утворення гетеродуплексів у процесі кросинговеру призводить до конверсії генів. Якщо в ланцюгах, які утворюють гетеродуплекс, гени представлені різними алелями, то гетеродуплекси будуть містити некомплементарні пари нуклеотидів. Такі пари виявляються системами репарації, які коригують один ланцюг, використовуючи інший як матрицю. Матрицею може слугувати як один, так і другий ланцюг гетеродуплекса. Таким чином, якщо матрицею для репарації двох реципрокних гетеродуплексів будуть слугувати обидва ланцюга однієї ДНК (одного алеля гена), тоді із чотирьох хроматид одна буде містити один алель гена, а три хроматиди – інший.

Хоча молекулярний механізм кросинговеру був запропонований для мейотичної рекомбінації, яка регулярно відбувається у всіх еукаріотів з високою частотою, передбачають його подібність і для так званого соматичного або мітотичного кросинговеру. Такий

кросинговер спостерігається із незначною частотою у всіх еукаріот, що підтверджують досліди Тейлора на корінцях бобів. Із значною частотою він відбувається у незавершених грибів – дейтеромицетів та інших організмів, які позбавлені мейозу. Цей факт підтверджує велике значення гомологічної рекомбінації не лише у створенні комбінативної мінливості, але і у перебудовах геному під час онтогенезу.

12.7. Генетична рекомбінація без гомології

Окрім гомологічної генетичної рекомбінації існують процеси рекомбінації, які використовують дуже обмежену гомологію ділянок ДНК, або взагалі відбуваються без гомології. Вони роблять суттєвий внесок у еволюцію генетичного матеріалу, але найбільш яскраво їх біологічне значення виявляється у онтогенетичній перебудові геномів, які відіграють важливу роль у життєдіяльності вірусів, бактерій і еукаріот. Ці рекомбінаційні системи – сайт – специфічна рекомбінація, транспозиції і незаконна рекомбінація – корінним чином відрізняються від гомологічної рекомбінації за механізмами і наборами контролюючих їх генів.

Сайт – специфічна рекомбінація відбувається між специфічними послідовностями ДНК у межах дуже коротких ділянок гомології розміром 15–30 п.н. Вона найбільш поширена у прокариот і нижчих еукаріот. Сайт – специфічна рекомбінація забезпечує інтеграцію (включення) помірних фагів у хромосоми бактерій, а також інші процеси, які відіграють важливу роль у циклах розвитку фагів і бактерій. Приклад сайт – специфічної рекомбінації у тварин – перебудови у послідовностях ДНК, які кодують імуноглобуліни – білкові молекули, які розпізнають антитіла за імунової відповіді у хребетних.

Рекомбінаційні процеси ще одного типу – **транспозиції** лежать в основі переміщення мобільних генетичних елементів МГЕ. МГЕ – це специфічні послідовності ДНК, здатні до переміщень із однієї ділянки ДНК (хромосоми або плазмиди) в іншу. Вони широко розповсюджені як у прокариот, так і в еукаріот і відрізняються високим різноманіттям. Необхідно відмітити, що будь-яка гомологія між мобільним елементом і ДНК – мішенню відсутня.

Незаконна рекомбінація – це збірна група процесів, у яких рекомбінація відбувається без гомології між молекулами ДНК і при цьому без участі механізмів сайт – специфічної рекомбінації або

транспозицій. Як приклади можна навести захоплення ретровірусом деяких клітинних генів при його вирізанні із хромосоми господаря, а також інтеграцію фрагментів ДНК, які вводять в клітини хребетних за допомогою мікроін'єкції. Механізми незаконної рекомбінації маловивчені. Об'єднує їх з'єднання кінців не гомологічних молекул ДНК.

Ми розглянули далеко не всі приклади рекомбінаційних систем, що призводять до перебудов генетичного матеріалу. Їх багато, і їх роль різноманітна. Як і у випадку гомологічної рекомбінації, процеси, що ґрунтуються на негомологічній рекомбінації, відіграють велику роль в еволюції, але їхні функції виявляються найбільш значущими в онтогенезі як прокаріотичних, так і еукаріотичних організмів.

12.1. Фактори, які впливають на кросинговер

Кросинговер відкрили майже у всіх вивчених видів рослин і тварин, однак його частота і розподіл по хромосомам може залежати від багатьох причин.

Розрізняють генетичні, біологічні та абіотичні фактори, які впливають на кросинговер. До генетичних належать вплив окремих генів, які можуть як стимулювати, так і пригнічувати кросинговер, ефект розміщення генів на хромосомі (в дистальній зоні частота кросинговеру менша за фізичну відстань між генами на карті), вплив хромосомних перебудов (інверсій та транслокацій), наявність додаткової Y-хромосоми у самок дрозофіли призводять до зростання rf на 2–3% та ін. Вздовж хромосоми частоти генетичної рекомбінації розподіляються нелінійно. Так, кросинговер пригнічується поблизу гетерохроматинових ділянок, тобто залежить від загальної побудови хромосоми, хромосомних перебудов, наявності додаткових хромосом.

До біологічних факторів належать залежність частоти кросинговеру від віку і статі. У самців дрозофіли і самок шовкопряда та деяких інших видів (переважно безхребетних тварин) кросинговер не відбувається. У випадках коли у однієї статі кросинговер відсутній, майже завжди відсутність кросинговеру і хіазм притаманні для гетерогаметної статі (правило Холдейна - Хакслі).

Для видів, у яких кросинговер зустрічається у особин обох статей, його частота може залежати від статі. Так, у людини рекомбінація відбувається удвічі частіше у жінок ніж у чоловіків.

Також на частоту кросинговеру впливають стадія розвитку (вік) – з віком частота кросинговеру, як правило, зменшується.

Відомо, що певні хімічні і фізичні (іонізуюче опромінення, температура, вологість середовища) мутагени також впливають на частоту кросинговеру, як збільшуючи, так і зменшуючи її. Було показано, що при відхиленні температури і вологості ґрунту від оптимальної для виду частота кросинговеру зростає.

Таким чином, підбираючи умови, які індукують кросинговер, можна розширити спектр комбінаційної мінливості, що має важливе практичне значення в селекційній роботі.

Висновки

1. Гени, які розміщені в одній хромосомі і передаються, переважно, спільно називають групою зчеплення.

2. Зчеплення генів, які розташовані в одній хромосомі, як правило, неповне за рахунок процесу кросинговеру – обміну гомологічних хромосом своїми ідентичними ділянками.

3. Гени в хромосомі розміщені лінійно і частота кросинговеру між ними тим більша, чим дальша відстань між ними. Це явище лежить в основі побудови генетичних карт.

4. Кросинговер відбувається за механізмом розрив – сполучення під час профазы мейозу.

5. Крім гомологічної рекомбінації, у еукаріотів з певною частотою відбувається рекомбінація без гомології або з дуже обмеженою гомологією ділянок ДНК, яка має велике значення в онтогенезі.

6. Частота і розподіл кросоверних обмінів по хромосомам залежить від ряду генетичних, біологічних та абіотичних факторів.

13. ПОЗАЯДЕРНЕ УСПАДКУВАННЯ

13.1. Загальні особливості успадкування цитоплазматичних генів

Позаядерна або позахромосомна спадковість зумовлена ДНК, яка знаходяться в цитоплазмі у вигляді автономних структур або входить до складу клітинних органел.

Позаядерним успадкуванням називають процес передачі нащадкам спадкових ознак позаядерними структурами клітини.

Сукупність генів, що знаходяться у цитоплазмі еукаріотичних клітин, називають **плазмоном** або плазмотипом. Найважливішими носіями генетичної інформації в цитоплазмі еукаріот є мітохондрії та пластиди. Гени ДНК мітохондрій складають так званий **хондріом**, а гени ДНК пластид – **пластом**. Всі ці гени передаються нащадкам разом з цитоплазмою статевих клітин і незалежно від генів ядра.

Проте говорити про повну незалежність генів ядра і генів цитоплазми не можна, тому що функції їх у тій чи іншій мірі взаємно пов'язані. Є ознаки, які кодуються одночасно ДНК ядра і цитоплазми. Це свідчить про тісну взаємодію генів ядра і цитоплазми в процесах реалізації генетичної інформації і безпосередньо в процесах успадкування.

Крім цитоплазматичних органоїдів, ДНК міститься в інфекційних агентах, симбіонтах та плазмідах, які розмножуються в клітині і разом з цитоплазмою передаються нащадкам.

У більшості випадків зигота отримує гени цитоплазми переважно від яйцеклітини. Це материнський тип успадкування. У деяких видів донорами цитоплазми є чоловічі статеві клітини – це батьківський тип успадкування. При змішаному типі успадкування цитоплазма передається від обох батьків у різних співвідношеннях.

Перші факти позаядерного успадкування були повідомлені у 1908-1909 р.р. К. Коренсом і Е. Бауром у результаті дослідження строкатолистості у нічної красуні (*Mirabilis jalapa*) і пеларгонії (*Pelargonium zonale*). У нічної красуні є рослини з зеленими, білими і строкатими пагонами. Під час запилення квітів із строкатих пагонів пилком від квітів із зелених пагонів і навпаки (під час реципрокних схрещувань) результати виявились різними. Якщо материнська форма була строкатою, а батьківська – зеленою, то всі нащадки були строкатими. Якщо ж материнська форма була зеленою, а батьківська – строкатолистою, то всі нащадки були зеленими. Ці результати протирічать першому закону Менделя, згідно з яким одноманітність гібридів першого покоління не залежить від напрямку схрещувань.

Якщо строкатолисті рослини, отримані від схрещування материнської строкатолистої форми і батьківської – зеленої, знову заплити пилком від зеленої рослини, нащадки будуть строкатолистими. Таким чином, успадкування строкатолистості не

залежить від ядерних генів, а передається зі структурами цитоплазми. Такими структурами виявились пластиди, які містять хлорофіл.

Строкатолистість зумовлена наявністю в клітинах двох типів пластид: здатних і не здатних синтезувати хлорофіл. Під час мітозів хлоропласти розподіляються між дочірніми клітинами нерівномірно, тому утворюються ділянки які містять більше або менше нормальних хлоропластів, або не містять зовсім. Ділянки (пагони) рослин нічної красуні, які не містять хлорофіл, отримують живлення від нормальних частин рослини. Якщо квітку з білого пагона запилювати пилюком квітки із зеленого пагона, то отримані нащадки будуть позбавлені хлоропластів і швидко гинуть.

Таким чином, у нічної красуні спостерігається материнський тип успадкування. У пеларгонії змішаний тип успадкування, приблизно 30% цитоплазми зигота отримує від яйцеклітини і 70% — від спермія. Батьківський тип успадкування спостерігається за ознакою строкатолистості у кіпрею.

На сьогодні використовують наступні критерії, які дозволяють відрізнити позаядерне успадкування від ядерного:

1. спостерігаються відмінності в результатах реципрокних схрещувань;
2. існує зв'язок між успадкуванням окремих ознак і переносом в клітину певної кількості цитоплазматичної ДНК;
3. неможливість виявити зчеплення певних генів із ядерними хромосомними генами;
4. відсутність типового менделівського розщеплення у нащадків;
5. незалежність вияву ознак від заміни ядер у клітинах.

Схожим на явище цитоплазматичного успадкування, але відмінним по суті є явище предетермінації цитоплазми. Воно полягає в тому, що цитоплазма яйцеклітини зазнає тимчасових змін під впливом генотипу матері. Такі зміни властивостей цитоплазми можуть істотно впливати на фенотип самої яйцеклітини, зиготи або ембріона, а інколи відбиваються на всіх стадіях розвитку організму і навіть його найближчих нащадків.

Оскільки властивості цитоплазми яйця формуються під впливом ядерних генів матері, то фенотип нащадків на ранніх стадіях їх розвитку, а іноді і пізніше уподібнюється фенотипу матері (материнський ефект). Відмінність від позаядерного успадкування полягає в тому, що зміни в цитоплазмі викликають ядерні гени.

13.2. Мітохондрії і пластиди як носії генетичної інформації

Власний генетичний матеріал – ДНК містять такі цитоплазматичні органоїди як мітохондрії і пластиди. Молекули ДНК органел відносно невеликі і у вищих еукаріот замкнуті у кільця. Мітохондріальний геном у рослин значно більший ніж у тварин, а геном пластид майже однаковий за своїми розмірами у всіх вищих рослин (80-600 т.п.н.). До мітохондрій ссавців входить лише одна кільцева молекула ДНК масою близько 11 млн. Да (у людини 16569 п.н.), що в сто тисяч разів менше ядерного геному. Стосовно мітохондрій рослин, то їх геном в 30–100 разів більший і складається із багатьох копій кільцевих ДНК. У деяких представників найпростіших і водоростей ДНК органел має лінійну структуру. Мітохондріальний геном людини кодує 13 ферментів циклу окислювального фосфорилування (із загальної кількості 70), два гена рРНК і 22 гена тРНК. Тобто значна частина генів, яка необхідна для нормального функціонування мітохондрій, кодується ядерним геномом. Це положення є вірним також для пластид і часто виявляється у сумісному контролюванні ознак генами плазмону і ядерного геному. Прикладом слугує успадкування чоловічої цитоплазматичної стерильності у кукурудзи.

Мітохондріальний геном ссавців виявляє більшу подібність до геному прокариот, ніж до геному еукаріот: мітохондріальні гени позбавлені інтронів і транскрибуються з 2 промоторів у вигляді поліцистронної іРНК. Гени тРНК розташовані між структурними генами, розділяючи їх. Первинні транскрипти вирізуються нуклеазами по межах тРНК. До мінімуму зведений і набір тРНК, який необхідний для трансляції – 22 гени тРНК в мітохондріях, у порівнянні із 32 в ядрі.

В мітохондріях існує система триплетного коду, якої немає ні у бактерій, ні в ядерних ДНК рослин і тварин. Так, наприклад, у мітохондріях ссавців кодони АГА і АГГ не кодують, як звичайно, аргінін, а слугують стоп-сигналами (нонсенс-кодони). Замість АУГ і ГУГ в ролі стартових кодонів в і-РНК мітохондрій можуть виступати АУА і АУУ.

Система трансляції в мітохондріях має багато спільного з бактеріальною: рибосоми мітохондрій чутливі до антибактеріальних антибіотиків, синтез поліпептидного ланцюга розпочинається з формілметионіну і т.д. Однак рибосоми мітохондрій дещо відрізняються від бактеріальних.

Важливість нормального функціонування мітохондрій зумовлює загибель мутантних за мітохондріальними генами особин. Саме це зумовило вибір в якості об'єкту дослідження хондріомного успадкування дріжджів. Дріжджі з порушеним внаслідок мутації циклом окислювального фосфорилування (ОФ) існують за рахунок анаеробного процесу бродіння. Таким методом було вивчено успадкування генів, дефектних за процесами дихання і встановлене їх мітохондріальне походження.

Відомі також генетичні хвороби людини, викликані мутаціями мітохондріальної ДНК. Оптична нейропатія Лебера викликає сліпоту людей середнього віку. Процес ОФ порушується у хворих внаслідок заміни одного нуклеотиду Г на А у положенні 11778 п.н. білка ND4. Хвороба міоклональної епілепсії виявляється у недоумкуватості, глухоті і апоплексичних ударах. Причиною хвороби є заміна одного нуклеотиду в гені мітохондріальної лізинової тРНК. У більшості випадків хвороб, пов'язаних з мітохондріальною ДНК, в клітинах хворих знаходиться суміш нормальних і мутантних мітохондрій. В залежності від їхнього розподілу у яйцеклітинах, у нащадків можливий різний вияв (експресивність) хвороби від сильного вияву до норми.

Цікавим прикладом взаємодії ядерного і мітохондріального геномів є чоловіча цитоплазматична стерильність (ЦЧС) у кукурудзи. У кукурудзи відомо декілька типів ЦЧС, із яких більш поширені і вивчені – техаський тип (Т) і молдавський (S). Техаський тип виявляється у тому, що повністю стерильні пиляки не виступають назовні, у той час як S-тип виявляється тим, що пиляки не розтріскуються.

ЦЧС успадковується по материнській лінії (матроклінно), тобто кодується генами плазмону. Під час схрещування материнських рослин з ЦЧС із переважної більшості сортів і ліній кукурудзи, ЦЧС передається нащадкам. Такі лінії називають закріплювачами стерильності. Під час такого ж схрещування з іншими лініями кукурудзи, нащадки виявляються фертильними. Такі лінії називають відновниками фертильності. Виявлено, що вони несуть домінантні гени Rf, які пригнічують вияв цитоплазматичних генів ЦЧС. Практичне значення ЦЧС в селекції на гетерозис (відпадає необхідність у кастрації материнських ліній) зумовило інтенсивні дослідження молекулярних основ цього явища.

Причина Т-типу ЦЧС в останні роки була з'ясована. Встановлено, що суттєвою відмінністю хондріому таких рослин є наявність гена T-urf 13. Цей ген кодує поліпептид з М.м. 13 кДа. Він здатний вбудовуватись у внутрішню мембрану мітохондрій і блокувати дихання, що призводить до дизфункції пиляків і стерильності пилку. Ген T-urf є химерним – він складається із частин двох різних мітохондріальних генів. Підраховано, що для виникнення такого химерного гена необхідна семикратна перебудова хондріому.

Ядерні гени – відновники фертильності можуть приводити до вилучення із хондріому химерних генів, які викликають ЦЧС (квасоля), змінювати розміри (кукурудза) і кількість (соняшник) транскриптів цих генів, впливати на ефективність їх транскрипції, способи редагування транскриптів та інше. Так, наприклад, у рису химерний ген *atr6* кодує іРНК довжиною 2,0 тпн. Під впливом ядерного гена *Rf1* ця РНК модифікується до розміру 1,5 тпн, а потім ще редагується, внаслідок чого транлюється нормальний поліпептид – шоста одиниця АТФ-ази, властива нормальним рослинам. За відсутності гена – відновника фертильності іРНК з химерного гена не процесується і не редагується. Як результат, синтезується декілька дефектних поліпептидів, які зумовлюють фенотип ЦЧС.

13.3. Інфекційні агенти і позахромосомні елементи клітин

Гени багатьох симбіонтів та інфекційних агентів, що знаходяться в клітинах еукаріотів, виявляють властивості плазмогенів. Вони визначають деякі фенотипові ознаки і успадковуються через цитоплазму за материнським типом.

Перший приклад такого явища був наведений у 1938р. Т. Сонеборном, який знайшов у інфузорій *Paramecium aurelia* особливі цитоплазматичні агенти (“капа-частки”), які успадковуються через цитоплазму за материнським типом. Як з'ясувалось пізніше, ці капа - частки являли собою бактерії-симбіонти *Caudobacter taeniospiralis*. Ці бактерії - симбіонти не мають аналогів серед вільноживучих бактерій. Парамеції, які живуть у симбіозі з цими бактеріями, виділяють у навколишнє середовище парамецин – токсичний білок, який вбиває чутливих особин інших штамів. За таку здатність штами парамеції з капа – частками отримали назву “вбивці”. Самі вони не чутливі до парамецину завдяки наявності у них трьох домінантних генів – K, S1, S2. Чутливі форми мають хоча б один рецесивний алель у гомозиготному стані.

Окрім капа-часток, у інфузорії відомі й інші симбіонти – гама, сигма та інші. Деякі з них мешкають не тільки в цитоплазмі, але й у макро – або мікронуклеусі.

У *Drosophila melanogaster* є лінії, які складаються лише із самок. З'ясувалося, що ці самки заражені спірохетами, здатними вбивати самців на стадії ембріонального розвитку.

Крім інфекційних агентів, у про- та еукаріотів відомі і власні позахромосомні елементи. У бактерій, крім основної кільцевої ДНК, яку називають хромосоною, є багато менших за розміром кільцевих молекул – плазмід. Майже всі типи плазмід під час кон'югації бактерій легко поширюються серед них, чим пояснюються зміна статевої належності, поява стійкості до антибіотиків та інших ознак у клітин – реципієнтів. Характер успадкування генів плазмід нагадує успадкування плазмогенів у еукаріотів.

В клітинах еукаріотів також існують позахромосомні елементи, серед яких – копії деяких генів та їх фрагментів, що існують у вигляді кільцевих молекул ДНК поза хромосомами. Деякі з таких генів здатні до самовільного вбудовування і вирізання із хромосомної ДНК, викликаючи мутації. Це так звані множинно дисперговані гени (МДГ) або мобільні елементи.

Ендосимбіонти, інфекційні агенти та позахромосомні елементи можуть передаватись у дочірні клітини під час мітотичних та мейотичних поділів, під час кон'югації, копуляції, трансдукції та інших біологічних процесів.

Висновки

1. Крім ядерної ДНК, генетична інформація міститься і передається нащадкам разом із ДНК мітохондрій, пластид, цитоплазматичних симбіонтів, паразитів, плазмід, МДГ та інших елементів, які містяться в цитоплазмі.
2. В залежності від того, яка частина цитоплазми потрапляє в зиготу від кожного з батьків, розрізняють материнський, батьківський та змішаний тип успадкування.
3. Через те, що в материнській клітині може міститися суміш мітохондрій або пластид, які розподіляються серед нащадків нерівномірно – серед нащадків буде спостерігатися варіювання ознак, які визначають плазмогени.
4. Значним чином впливають на вияв плазмогенів ядерні гени, інколи повністю подавляючи вияв плазмогенів.

14. МІНЛИВІСТЬ ОРГАНІЗМІВ

14.1. Типи мінливості. Модифікаційна і епігеномна мінливість

Мінливість – властивість організмів існувати у різних формах (варіантах).

Мінливість організмів можна розглядати як результат реакції генотипу на умови зовнішнього середовища. Мінливість - один з найважливіших чинників еволюції, що забезпечує пристосованість популяцій і видів до змінних умов існування. Властивість живої природи змінюватись є однією з передумов і одним із факторів еволюційного процесу, так само як спадковість і природний добір. Саме мінливість слугує джерелом нових форм генотипів і фенотипів для природного і штучного добору.

Розрізняють **спадкову** (генотипову) і **неспадкову** (модифікаційну) мінливість. За спадкової мінливості зміни фенотипу є наслідком змін генотипу, а за неспадкової мінливості змінюється лише фенотип.

Спадкову мінливість поділяють на мутаційну і комбінаційну.

Модифікаціями називають фенотипові зміни, які виникають під впливом умов середовища і не зачіпають спадкової інформації. Розмір (спектр) модифікаційної мінливості обмежений нормою реакції генотипу. **Норма реакції** – діапазон мінливості, в межах якого залежно від умов середовища один і той же генотип здатний давати різні фенотипи. Модифікаційні зміни ознаки не успадковуються, але її діапазон, норма реакції генетично зумовлена і успадковується.

Графічне зображення прояву модифікаційної мінливості – варіаційна крива – відображає як діапазон варіації ознаки, так і частоту окремих варіант. З кривої видно, що найбільш поширені середні варіанти вияву ознаки (закон Кетле).

При побудові варіаційної кривої можна розрахувати величину середньоквадратичного відхилення і, на основі цього, побудувати графік середньоквадратичного відхилення від медіани – величина ознаки, яка найчастіше зустрічається.

Одним із перших дослідників, що вивчали модифікаційну мінливість, був К. Негелі, який повідомляв, що, якщо альпійські низькорослі форми рослин, наприклад, нечуйвітру, перенести на поживний ґрунт Мюнхенського ботанічного саду, вони невпізнанно

змінюються, стають потужними, розгалуженими і рясно цвітуть. Якщо такі рослини або їх нащадки знову висаджували на бідний кам'янистий ґрунт, вони поверталися до вихідного стану.

Прикладів модифікаційної мінливості багато. Морфологія листків у водяного жовтцю і стрілолиста залежить від середовища (підводного або повітряного), у якому вони розвиваються.

Епігамний тип визначення статі у морського черва *Bonellia viridis* і деяких плазунів також є прикладом модифікації. Сезонні зміни кольору шерсті у деяких тварин, зміни кольору квітів у первоцвіту залежно від температури, різний врожай рослин одного сорту і лінії залежно від родючості ґрунту і багато інших прикладів модифікаційної мінливості можна спостерігати у природі.

Приклад модифікаційної мінливості у тварин – забарвлення шерсті гімалайського кроля. Звичайно при 20 °С у цієї породи шерсть біла, за винятком чорних вух, лап і носа. При 30 °С такі кролі виростають білими. Якщо ж гімалайському кролю вибрити ділянку спини і охолоджувати її, то на цій ділянці виросте чорна шерсть. Ця модифікація зумовлена тим, що фермент тирозиназа, який приймає участь в утворенні меланіну, у таких кролів стає неактивним при підвищенні температури. На відміну від модифікаційної, на генотипову мінливість зовнішні умови не впливають. У кролів-альбіносів з генотипом *сс* шерсть завжди біла.

С. М. Гершензон описує наступні властивості модифікацій:

1. Ступінь вираженості модифікації пропорційна силі і тривалості дії на організм фактора, який викликає модифікацію. Ця закономірність корінним чином відрізняє модифікації від мутації.

2. У переважної більшості випадків модифікація є пристосувальною реакцією на той чи інший зовнішній фактор. Це можна побачити на наведених вище та інших прикладах. Наприклад люди європейської раси влітку засмагають, що є пристосувальною модифікацією до інтенсивності дії УФ променів. Узимку у таких людей шкіра світлішає на відміну від представників негроїдної раси, колір шкіри яких визначається домінантними генами і не змінюється залежно від освітлення. Коли людина піднімається в гори, де парціальний тиск кисню низький, у її крові зростає кількість еритроцитів. Після повернення на рівнину кількість еритроцитів повертається до норми.

3. Адаптивними бувають лише ті модифікації, які виникають у відповідь на дію зовнішніх факторів, з якими організми стикалися

неодноразово протягом еволюції (філогенезу). Якщо організм потрапляє у незвичні обставини, з якими його предкам не довелося стикатися, то виникають модифікації позбавлені пристосувального значення. Наприклад, якщо надземну частину стебла картоплі помістити у темну камеру, бульби будуть утворюватися не в ґрунті, а в порівтрі.

4. Не мають пристосувального значення, а здебільшого є шкідливими або виродствами модифікації, викликані екстремальними впливами, з якими організм раніше не стикався. Індуковані таким чином модифікації називають **морфозами**. Якщо морфози нагадують фенотипові прояви відомих мутацій, їх називають **фенокопіями**. Так, вплив теплового шоку на стадії передлялечки і лялечки дрозофіли, призвів до появи мух із закрученими догори крилами, із вирізками на крилах, із маленькими крилами та інших, які фенотипово не відрізнялися від деяких мутантних ліній. Якщо жінка під час вагітності перехворіє на краснуху, у неї може народитися дитина із множинними вадами будови скелету, ЦНС, розщепленим піднебінням. Ці зміни нагадують хромосомну хворобу людини – синдром Патау, яка спостерігається за трисомії по 13-й хромосомі.

Фенокопіями можуть бути не лише модифікації нормального генотипу, які копіюють мутації, але й модифікації мутантного генотипу до норми. В такому випадку кажуть про експресивність і пенетрантність мутації.

Під **експресивністю** розуміють вираженість (ступінь прояву) фенотипового вияву ознаки. Тобто у різних носіїв одного і того ж гену може спостерігатися варіювання вияву цього гена. Експресивність може проявлятися у зміні морфологічних, біохімічних, патологічних та інших ознак. Так, полідактілія у людини може бути різної ступені, навіть на одній руці може розвинутися шостий палець, а на другій – п'ять.

Вміст іонів Ca^{2+} у поті людини зазвичай не перевищує 40 ммоль/л, а при спадковій хворобі – муковісцидозі коливається від 40 до 150 ммоль/л.

Спадкова хвороба – фенілкетонурія (порушення амінокислотного обміну) може мати різний ступінь прояву, починаючи від легкої розумової відсталості до глибокої імбецильності.

Певна ознака може проявлятися у деяких організмів і не проявлятися в інших, які мають той же генотип. Кількісний показник

фенотипного прояву гена називають **пенетрантністю**. Якщо, наприклад, мутантний ген проявляється у всіх особин – носіїв цього гена, то кажуть про 100% пенетрантність, у решті випадків – про неповну і вказують відсоток особин, у яких проявляється ген. Так, успадкування груп крові у людей за системою АВО має 100% пенетрантність, епілепсія – 67%, цукровий діабет – 65%, вроджений вивих стегна – 20%.

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 завжди має проявитися. Багато залежить від тих умов, в яких знаходиться людина. У ряді випадків хворобу, як фенотиповий вияв спадкової інформації, можна відвернути дотриманням дієти або використанням лікарських препаратів.

5. На відміну від мутацій, які є константними, модифікації виявляють різну ступінь стійкості. Багато з них є зворотними, тобто зникають після припинення дії фактору, який їх викликав. Наприклад, зникає засмага після припинення інсоляції, об'єм м'язів зменшується після припинення тренувань, рослини нечуйвітру набували попередніх ознак після повернення на бідний кам'янистий ґрунт в Альпах. Необоротними є модифікації, які виникають в ембріональному періоді розвитку, тому що ембріогенез незворотній. Наприклад, незворотними були модифікації крил у дрозофіли після обробки лялечок тепловим шоком. У людини такі модифікації складають переважну частину так званих вроджених вад розвитку дітей (ВВР). Частота ВВР у новонароджених дітей Волинської області досягає 4%. За літературними даними, приблизно 5% ВВР мають спадковий характер, всі інші є модифікаціями, які виникають в ембріогенезі. Наприклад, нестача в організмі вагітних фолієвої кислоти призводить до народження дітей із незаростанням нервової трубки.

6. На відміну від мутацій, модифікації не успадковуються. Це положення найбільш гостро дискутувалося протягом усієї історії науки. Передбачали, що успадковуватися можуть будь-які зміни організму, як вроджені так і набуті протягом життя. Цим поглядам протирічили досліди В. Йогансена, який показав, що добір у чистих лініях не ефективний. Хоча у рослин, одержаних із лінійного матеріалу, спостерігали певний спектр мінливості за масою і розміром квасолі, що відповідав нормальному розподілу, відбір

великих і дрібних насінин не був ефективний, тобто ці ознаки не успадковувалися, тому що не були пов'язані із відмінностями генотипу, а являли собою модифікації.

Багато ретельних дослідів, проведених на різних організмах показали, що модифікації не успадковуються.

У 1956 – 1970рр. Ф. Крік сформулював так звану центральну догму молекулярної біології, згідно якої перенос інформації можливий лише від ДНК і РНК до білкових продуктів, але не навпаки.

Останнім часом виділяють окремих тип мінливості – епігеномну або онтогенетичну мінливість. **Онтогенетична мінливість** відображає реалізацію закономірних змін в ході індивідуального розвитку організму (морфогенез) або клітин (диференціювання). При цьому типі мінливості генотип залишається незмінним, хоча в даному випадку онтогенетичні зміни детерміновані і зумовлені генетичними факторами. Це і призводить до необхідності виділення онтогенетичної мінливості в самостійний тип.

Причина онтогенетичної мінливості - функціонування різних наборів генів на різних етапах онтогенезу організму або життєвого циклу клітини в межах одного генома, причому порядок «виключення» чи «включення» певних генів успадковується при діленні клітин або статевому розмноженні організмів. Для позначення такого типу мінливості використовують також терміни: «парагеномна», «епігенотипічна», «епігенетична», «епігеномна».

Епігенетична мінливість визначається модифікаціями нуклеотидів в ДНК (метилування, ацетилювання) або модифікаціями білків – гістонів, які є складовими хроматину. Такі модифікації зберігаються під час мітотичних поділів і передаються дочірнім клітинам. На нуклеосомах в різних місцях періодично з'являються і зникають різноманітні приєднані групи. Ферменти – метильні, ацетильні, фосфатні групи, убіквітинові білки – абсолютно цілеспрямовано приєднують або видаляють хімічні структури (ті самі модифікації). Крім того, існує цілий ряд малих білків, які зв'язуються з цими групами і безпосередньо впливають на активність генів.

Прикладом епігенетичної мінливості є успадкування місця розташування центромери в хромосомі. Було встановлено, що центромерні ділянки різних хромосом одного виду дуже варіюють за нуклеотидними послідовностями, місце прикріплення кінетохору

визначається варіантом нуклеомерного білку H3 – CENP, а локуси його включення спадкуються модифікаціями білків.

14.2. Комбінативна мінливість

Генотипову, або спадкову, мінливість прийнято ділити на комбінаційну та мутаційну.

Комбінаційна мінливість індукується під час мейозу і пов'язана з отриманням нових поєднань генів у генотипі. Досягається це у результаті трьох процесів:

- а) незалежного перекомбінування хромосом при мейозі;
- б) випадкового поєднання гамет при заплідненні;
- в) рекомбінації генів завдяки кросинговеру.

Самі спадкові фактори (гени) при цьому не змінюються, але виникають нові поєднання їх, що приводить до появи організмів з іншим генотипом і фенотипом.

Під час мейозу хромосоми батьківського і материнського походження утворюють у сперматозоїдах і яйцеклітинах велику кількість нових поєднань, а саме 2^n , де n - кількість хромосом у гаплоїдному наборі. Отже у дрозофіли, яка має 4 пари хромосом, їх буде 2^4 , тобто 16, у кукурудзи $2^{10} = 1024$, а у людини 2^{23} , що складає 8 388 608. Ця мінливість досягається тільки за рахунок одного покоління і зростає в геометричній прогресії в ряду поколінь.

Але найбільше значення для розширення спектру мінливості, яка є доступною (придатною) для дії добору, є кросинговер, при якому відбувається обмін ідентичними ділянками гомологічних хромосом.

Внаслідок мутаційного процесу в хромосомі, що містить багато корисних для організму генів, може відбутися мутація, яка негативно вплине на життєздатність особини. Процес генетичної рекомбінації дає можливість згрупувати в одній хромосомі гени з позитивним ефектом і позбавитись від генів із негативним ефектом. Але спектр рекомбінаційної мінливості також обмежений рядом факторів, до головних з них відносяться:

а) наявність в геномі зон (ділянок) заборонених для кросинговеру. Це явище відбивається у невідповідності генетичних і цитологічних карт;

б) явище позитивної інтерференції – поблизу кросоверного обміну, що відбувся, ймовірність повторного обміну різко знижується;

в) дія добору направлена проти рекомбінантних особин.

В селекції одночасно з індукованим мутагенезом використовується індукований рекомбіногенез. Були отримані дані стосовно впливу на частоту рекомбінації температури, хімічних сполук, γ – та x – опромінення, доступності вологи та елементів живлення, та інших факторів. Індукований рекомбіногенез надасть можливість керувати процесом вивільнення комбінаційної мінливості.

Саме за рахунок комбінативної мінливості відбувається селекція на основі гетерозису та трансгресивна селекція – добір у популяціях, що розщеплюються. форм рослин, які переважають батьківські та материнські особини за рядом ознак.

Висновки

1. Оскільки організми є відкритими системами, які існують як єдине ціле з умовами середовища, то реалізація спадкової інформації відбувається під контролем середовища.

2. Один і той же генотип здатен давати різні фенотипи, що визначається умовами, в яких реалізується генотип в процесі онтогенезу особини.

3. В організмі можуть розвиватися тільки ті ознаки, які зумовлені генотипом. Фенотипова мінливість у межах норми реакції відбувається за кожною конкретною ознакою (окремо).

4. Умови середовища можуть впливати на ступінь вираженості спадкової ознаки в організмів, які мають відповідний ген (експресивність), або на кількість особин, які проявляють відповідну ознаку (пенетрантність).

5. Онтогенетична мінливість зумовлена збереженням в ряду клітинних поколінь стану активної транскрипції одних генів та інактивації інших.

6. Комбінаційна мінливість пов'язана з отриманням нових поєднання генів у генотипі.

7. Саме за рахунок комбінативної мінливості можлива еволюція живих організмів і селекція, у тому числі селекція на основі гетерозису та трансгресивна селекція – добір у популяціях, що розщеплюються, форм рослин, які переважають батьківські та материнські особини за рядом ознак.

15. МУТАЦІЙНА МІНЛИВІСТЬ

15.1. Класифікація мутацій

Мінливість поділяють на спадкову та неспадкову або модифікаційну мінливість. Спадкова мінливість поділяється на комбінаційну і мутаційну.

Мутаційна мінливість пов'язана із спадковими змінами генетичного матеріалу. Мутаційна теорія була сформульована в роботах голландського вченого Гуго де Фріза у 1901-1903 рр. Основні її положення наступні:

1. Мутації виникають раптово, стрибкоподібно.
2. Нові форми стійкі.
3. Мутації являють собою якісні зміни
4. Мутації різноспрямовані і можуть бути як корисними так і шкідливими.
5. Ймовірність знаходження мутації залежить від кількості досліджених особин.
6. Подібні мутації можуть виникати неодноразово.

Положення мутаційної теорії Г. де Фріза вірні і в наш час, хоча він помилково вважав, що мутації можуть відразу давати початок новим видам без рекомбінації і дії добору.

Відомо багато принципів класифікації мутацій. Розглянемо основні з них:

1. За характером зміни генотипу розрізняють:

1. Генні мутації, або точкові.
2. Хромосомні мутації – структурні перебудови хромосом.
3. Геномні мутації, пов'язані зі зміною кількості хромосом.

2. За виявом у гетерозиготи:

1. Домінантні мутації
2. Рецесивні мутації

3. За характером зміни фенотипу:

1. Морфологічні – мутації, які проявляються змінами будови клітин, тканин та органів, структури колоній прокариотів.
2. Біохімічні – мутації, для яких встановлено порушення основних процесів метаболізму на білковому рівні.
3. Поведінкові – супроводжуються порушеннями поведінкових реакцій організму.

4. За умовами виникнення:

1. Спонтанні мутації, тобто ті, що виникли без видимих причин або зусиль дослідника.

2. Індуковані – ті, що виникли під впливом певних експериментальних факторів.

5. За відхиленням від нормального фенотипу:

1. Прямі мутації – від норми до мутантного фенотипу.

2. Зворотні мутації – від мутантного фенотипу до норми.

6. За локалізацією в клітині:

1. Ядерні

2. Цитоплазматичні (мутації позаядерних генів).

7. За можливістю успадкування

1. Генеративні, тобто індуковані у статевих клітинах.

2. Соматичні, індуковані в соматичних клітинах.

Прикладом соматичних мутацій є строкатолистість багатьох рослин, забарвлені сектори зерен кукурудзи. Соматичні мутації зберігаються лише при вегетативному розмноженні, генеративні передаються при статевому розмноженні.

8. За дією на життєздатність організму:

1. Корисні

2. Нейтральні

3. Шкідливі, які знижують життєздатність їх носіїв у різній мірі до повної загибелі.

Переважає більшість (за різними оцінками, до 80%) мутацій є шкідливими із різним ступенем впливу.

15.2. Геномні мутації

Розглянемо більш детально класифікацію мутацій згідно з характером зміни генотипу.

Геномні мутації – це мутації, пов'язані зі зміною кількості хромосом у хромосомному наборі. За характером цих змін розрізняють:

а) **аутополіплоїди** – організми, які виникають внаслідок кратного збільшення числа наборів хромосом одного виду. Число гаплоїдних наборів хромосом у клітинах певного організму називають його плоїдністю.

Переважає більшість організмів містить $2n$ набір хромосом, вони називаються диплоїдними, $3n$ – триплоїдними, $4n$ – тетраплоїдними тощо.

б) **гаплоїди** – організми, які виникають в результаті зменшення вдвічі основного набору хромосом. Гаплоїди рослин виникають у природі з дуже низькою частотою внаслідок розвитку організму із незаплідненої яйцеклітини або інших клітин зародкового мішка. Ці організми відрізняються меншим ростом, зниженою життєздатністю, вони стерильні через наявність незбалансованої кількості хромосом і статевим шляхом не розмножуються. В останні десятиріччя гаплоїди набули широкого застосування в селекції рослин з метою одержання на їх основі повністю гомозиготних дигаплоїдних організмів. Дигаплоїди використовують для вивчення успадкування господарсько-цінних ознак, в селекції на гетерозис і в комбінаційній селекції. В зв'язку із їхньою цінністю були розроблені біотехнологічні методи індукції гаплоїдів в культурі пиляків *in vitro*.

в) **алополіплоїди** містять у своїх клітинах помножені гаплоїдні хромосомні набори різних видів або родів. Вони утворюються внаслідок гібридизації і подальшої поліплоїдизації гібридних організмів. Алополіплоїди, які об'єднують диплоїдні хромосомні комплекси двох видів називають амфідиплоїдами.

У 30-их роках минулого сторіччя вперше штучний амфідиплоїд між капустою і редькою був отриманий російським вченим Г.Д. Карпеченко саме внаслідок гібридизації і поліплоїдизації. Поліплоїдія, як аутополіплоїдія, так і алополіплоїдія, значно поширена у рослинному царстві: близько 50% досліджених видів покритонасінних рослин є поліплоїдними із різними ступенями плоїдності, напр. рід *Triticum* (пшениця) налічує 22 види, які поділяються на три генетично уособлені групи:

1. Диплоїди ($2n=14$): культурна і дика однозернянки.
2. Тетраплоїди ($2n=28$): тверда пшениця, двозернянки, пшениця Тимофєєва та інші.
3. Гексаплоїди ($2n=42$): м'яка пшениця, карликова, спельта та інші.

Тетраплоїдні і гексаплоїдні види пшениці є алоплоїдами, які об'єднують геноми диплоїдних пшениць і різних видів *Aegilops*.

Поліплоїдія послужила фундаментом еволюції багатьох видів квіткових рослин. Природні поліплоїди мають ряд переваг над диплоїдами. Вони характеризуються пластичністю, підвищеною життєздатністю, екологічною пристосованістю.

У світі тварин поліплоїдія зустрічається значно рідше, ніж серед рослин, що пов'язано з роздільностатевістю. Партеногенетичні види

часто являються поліплоїдними: плоскі черви, дощові черви, креветки, богомоли, окремі види риб, жаб, саламандр.

г) до **анеуплоїдів** належать організми з незбалансованою кількістю хромосом. У їхніх клітинах спостерігається дефіцит або надлишок декількох хромосом. Утворюються внаслідок порушення регулярного розходження хромосом в мейозі.

Організм, клітини якого містять на одну хромосому менше норми ($2n-1$) називають моносоміком, у разі надлишку однієї хромосоми ($2n+1$) виникає трисомік. Організм, в якого відсутня пара гомологічних хромосом ($2n-2$), називають нулісоміком. Надлишок або нестача хромосом або гомологічної пари специфічно впливає на фенотип і різко знижує життєздатність організму. У диплоїдних організмів – і рослинних, і тваринних – анеуплоїдія часто супроводжується летальним ефектом, а нулісоміки у них одразу гинуть. У людини життєздатними є моносомні організми тільки за Х-хромосомою. Їх каріотип 44А, ХО. Таке порушення супроводжується значними відхиленнями від нормального розвитку – синдром Шерешевського-Тернера. З низькою частотою народжуються діти з трисомією за 8, 13, 21 хромосомами. Найбільш поширена трисомія за 21 хромосомою (синдром Дауна).

Поліплоїдні організми більш стійкі до хромосомних порушень. Дикі і культурні рослини, які розмножуються вегетативно, часто мають незбалансовану кількість хромосом і цілком задовільну життєздатність. У селекційній практиці анеуплоїди майже не застосовуються. Проте моносомні та нулісомні колекції мутантів окремих видів рослин використовуються в генетиці для визначення локалізації різних генів.

15.3. Хромосомні мутації

Наступний тип генотипових порушень – хромосомні мутації.

Передумовою для виникнення хромосомних аберацій є фрагментація хромосом з наступним правильним або помилковим сполученням відкритих кінців хромосом.

Розрізняють такі типи хромосомних мутацій: делеції, дуплікації, інверсії, транслокації, транспозиції.

а) **делеція** – структурна зміна, внаслідок якої втрачається ділянка хромосоми. Розрізняють делеції або внутрішньо хромосомну нестачу, і дефішенсі – кінцеву нестачу. Фізична відсутність ділянки

хромосоми приводить до гемізиготного стану генів, які знаходились у втраченій ділянці, і порушенню кон'югації гомологічних хромосом в мейозі у гетерозигот за делецією: довша хромосома утворює петлю.

б) **дуплікації** – це повтори певної ділянки хромосоми. Вони виникають внаслідок приєднання фрагмента, втраченого однією хромосомою, до другої гомологічної хромосоми, а також за рахунок так званого нерівного кросинговеру. Нерівним кросинговером називають такий, при якому точки обміну знаходяться не в гомологічних локусах. При цьому в одній хромосомі утворюється делеція ділянки хромосоми, а в другій гомологічній хромосомі – дуплікація. Збільшення копій гена може мати негативні наслідки для їх носія, наприклад, при кожній дуплікації гена *Var* дрозофіли (смушкоподібні очі) кількість фасеток в оці дрозофіли зменшується.

в) **інверсії** – це структурні зміни, які полягають у повороті внутрішньої ділянки хромосоми на 180° . При цьому типі мутації не відбувається втрати генетичного матеріалу, але зміна нормальної послідовності генів на зворотну створює значні труднощі для кон'югації хромосом і наступного розходження гомологів і сестринських хроматид у анафазі I і II мейозу. Розрізняють перичентричні інверсії, які включають центромеру, і парацентричні інверсії, які не включають центромеру. Кон'югація гетерозиготних за інверсією гомологічних хромосом приводить до утворення петель, а кросинговер всередині такої петлі приводить до утворення дицентричних хромосом (мостів) і фрагментів при парацентричній інверсії та дуплікацій і делецій в разі перичентричної інверсії.

г) **транслокації** становлять собою обмін ділянками негомологічних хромосом внаслідок якого відбувається перерозподіл генетичного матеріалу між хромосомами. Транслокації також створюють труднощі для кон'югації хромосом і їхнього регулярного розходження. Транслокації, які об'єднують цілі плечі окремих хромосом, називають Робертсонівськими. Такі транслокації часто відбувались у ході еволюції нових видів. Так, гаплоїдний набір хромосом людини n дорівнює 23 хромосомам, а вищих приматів – 24 хромосоми. Два плеча хромосоми 2 людини відповідають двом різним акроцентричним хромосомам приматів (12 і 13 шимпанзе та 13 і 14 горили і орангутанга). За всіма ознаками, це було злиття хромосом в еволюційній лінії, що привела до виникнення приматів.

Мутанти, які виникли внаслідок хромосомних аберацій здебільшого мають знижену життєздатність і високу стерильність

продуктів мейозу, хоча ступінь вияву негативного ефекту залежить від розміру зміненої ділянки хромосоми, типу розмноження, рівня поліплоїдії тощо.

д) **транспозиції** – це переміщення невеликих ділянок генетичного матеріалу – так званих мігруючих генетичних елементів (МГЕ) в межах однієї хромосоми або між різними хромосомами.

Спочатку транспозуючі елементи були відкриті при виявленні вставок (інсерцій) нового матеріалу в межах бактеріальних оперонів. Такі вставки локалізуються всередині гена і запобігають його транскрипції. Так, у *E. coli* внаслідок інсерцій інактивувалися всі три гени *lac*-оперона. Виділивши мутантний оперон трансдукуючим λ -фагом, вчені переконалися, що він має зайву ДНК. Дезоксирибонуклеотидні послідовності, які можуть вклинюватися у різних ділянках геному *E. coli*, назвали IS-елементами (англ. Insertion sequences – вставлені послідовності). Їх розміри варіюють від 200 до 5700 пар нуклеотидів.

IS-елементи, яких у *E. coli* є кілька типів, виявилися першим і найпростішим класом виділених транспозонів. Їхні генетичні функції пов'язані лише із здатністю до транспозиції. Більшість IS-елементів містять ген для фермента транспозази, відповідального за їх переміщення.

Хромосома *E. coli* містить звичайно кілька IS-елементів, які переміщуються з частотою 10^{-6} - 10^{-8} на клітинний поділ. IS-Послідовності є також у F-плазміді кишкової палички.

Пізніше у бактерій виявили складніші транспозони (Tn-елементи), які, крім гена транспозази, містять гени, що не мають відношення до транспозиції, наприклад гени стійкості до антибіотиків, іонів важких металів тощо.

Разом з плазмідами, здатними переносити генетичну інформацію, транспозони прокаріотів зумовлюють рухомість генів господаря і компенсують певною мірою відсутність статевого процесу.

Мобільні елементи, подібні до бактеріальних транспозонів, були виявлені у дріжджів і дрозофіл. Вони мають невеликі розміри, містять кінцеві повтори і знайдені в різних ділянках геномів. Вважають, що поза геномом транспозони про - і еукаріот існувати не можуть.

Перші дані про МГЕ у рослин були одержані за допомогою методів класичної генетики на кукурудзі Барбарою Мак Клінток у

1947-1950 рр. (дослідження Б. Мак Клінток мобільних генетичних елементів були відмічені Нобелівською премією).

МГЕ забезпечують рекомбінацію генетичного матеріалу, створюють явище непостійності геномів, викликають генні мутації і хромосомні перебудови, сприяють перенесенню нуклеотидних послідовностей, які знаходяться поруч, у нове місце на хромосомі.

На сьогодні за допомогою методів молекулярної біології були вивчені транспозуючі елементи у бактерій, дріжджів, дрозоділі. Мігруючі генетичні елементи характеризуються невеликим розміром, специфічними кінцевими повторами і мають здатність вбудовуватись у довільну ділянку геному, інколи блокуючи роботу гена і вирізатися, знову ж таки інколи захоплюючи при цьому ділянку прилеглої ДНК і переміщуючи її в іншу частину геному.

Вчені висловлюють припущення, що перенесення генів МГЕ може бути одним із факторів еволюції, забезпечуючи, окрім рекомбінації генетичного матеріалу всередині виду, ще і „горизонтальне” перенесення генів між різними видами.

15.4. Генні мутації та процеси репарації

Структурні зміни функціональних ділянок ДНК називають **генними**, або точковими мутаціями. Внаслідок таких мутацій змінюється нормальна послідовність нуклеотидів у гені. Якщо змінений точковою заміною кодон відповідає незміненій амінокислоті, мутація називається синонімічною. В іншому випадку - несинонімічною. Синонімічні мутації не впливають на зовнішні ознаки, оскільки змінені ними гени кодують білки з незміненою послідовністю амінокислот. Припускають, що вони також не можуть помітно вплинути на структуру самої ДНК (стійкість до мутацій, конформацію пакувальних білків) і тому практично нейтральні з точки зору впливу на еволюцію.

Під час генних мутацій відбуваються такі зміни:

а) **транзиції** – такі заміни пар нуклеотидів АТ↔ГЦ, які не міняють орієнтації пурин-піримідин в межах пари;

б) **трансверсії** – заміни пар нуклеотидів (АТ↔ЦГ, АТ↔ТА, ГЦ↔ЦГ), які міняють орієнтацію – пурин на піримідин і навпаки.

Транзиції і трансверсії можуть призводити до так званих „міссенс"-мутацій, заміни однієї амінокислоти на іншу, та „нонсенс"-мутацій – заміни смислового кодона на термінуючий.

Прикладом „місенс” – мутацій є хвороби людини, які викликаються заміною однієї амінокислоти (глутамін-валін) в 6-ій позиції обох β-ланцюгів гемоглобіну. Така заміна знижує здатність гемоглобіну переносити кисень, морфологічно виявляється у набутті еритроцитами форми „серпа” і смерть гомозиготних за цією мутацією організмів.

Але мутації зсуву рамки зчитування приводять до ще більш фатальних наслідків.

в) **вставка** зайвої пари нуклеотидів;

г) **випадіння** пари нуклеотидів.

Два останні види генних мутацій супроводжуються „зсувом рамки зчитування” і мають більш негативні наслідки, ніж заміни пари нуклеотидів.

Приклад: Випадання нуклеотиду приведе до зміни послідовних нуклеотидів ТТА АТТ ЦЦГ А → ТТА ТТЦ ЦГА. Спостерігається зсув рамки зчитування.

Необхідно відмітити, що генні мутації виникають спочатку у вигляді передмутаційних пошкоджень ДНК. У прокариотичних і еукаріотичних організмів існують різноманітні системи репарації ДНК. До таких систем належать процеси **фотореактивації** – репарації під дією видимого світла тимінових димерів, які виникають при короткохвильовому УФ-опроміненні. Система **ексцизійної**, або темної репарації видаляє пошкоджену ділянку ланцюга ДНК з наступною реплікацією цієї ділянки на матриці неушкодженого ланцюга ДНК.

Найбільш ефективною вважають **постреплікативну** або рекомбінаційну репарацію, яка відбувається після реплікації ДНК. Пошкоджені ділянки ДНК не реплікуються утворюючи „прогалини”. Такі прогалини заповнюються вирізаними частинами реплікованої ДНК із аналогічного ланцюга сестринської молекули ДНК, тобто прогалина „латається”.

Нарешті, при індукції великої кількості мутацій певним мутагенним чинником може вмикатися система **SOS-репарації**. Ця система забезпечує реплікацію ДНК, тобто виживання клітини, але відбувається з багатьма помилками, таким чином зберігає мутаційні пошкодження.

Ефективність роботи репараційних систем підтверджується тим, що у штаму *Salmonella typhimurium*, дефектного за однією із систем

репарації, спостерігається у 100 разів більша частота виникнення мутацій.

15.5. Мутагенні фактори середовища

Що призводить до виникнення мутацій?

Незважаючи на існування ефективних систем репарації передмутаційних пошкоджень, в нормі спостерігаються так звані спонтанні мутації з частотою 10^{-5} - 10^{-8} на ген.. Довгий час причини, які викликають мутації, були невідомі. Вони стали з'ясовуватись тільки після того, як були розроблені методи кількісного обліку мутацій і вперше у 1927 р. Г. Мюллер показав, що мутації у дрозофіли можна викликати штучно дією рентгенівських променів, Г.А. Надсон і Г.С. Філіпов – повідомили про мутагенну дію рентгенівських променів на грибі нейроспорі.

Це відкриття послужило поштовхом до наступних досліджень (щодо виявлення і вивчення) фізичних і хімічних мутагенних факторів тих, які індукують (викликають) мутації.

Найбільшою мутагенною активністю володіють різні види іонізуючого випромінювання, серед яких більше досліджені рентгенівське і гамма-випромінювання.

Для дії іонізуючої радіації характерно:

- відсутність порогової дози;
- прямо пропорційна залежність частоти мутацій від дози;
- мутагенна дія не залежить від часу, за який була отримана доза;
- іонізуюче випромінювання у більшій степені підвищує частоту перебудов хромосом, ніж частоту генних мутацій.

Крім іонізуючого випромінювання до сильних фізичних мутагенів відносяться УФ-промені з довжиною хвилі $\lambda=265$ нм (дія яких залежить від довжини хвилі на відміну від іонізуючого випромінювання), для яких характерно утворення тимінових димерів. Набагато менший мутагенний ефект виявляє підвищена температура, вологість та елементи живлення.

Високою мутагенною активністю володіють деякі хімічні сполуки, серед яких є так звані супермутагени, які за мутагенним ефектом наближаються або перевищують іонізуюче випромінювання. Серед хімічних мутагенів виділяють алкілюючі сполуки, здатні переносити алкільні радикали, аналоги азотистих основ, акридинові барвники, які утворюють комплекси з ДНК, заважаючи нормальній

реплікації, а також деякі інші сполуки, такі як азотиста кислота, гідроксиламін, пероксиди тощо.

Хімічні мутагени викликають більше генних мутацій, ніж хромосомних перебудов.

В наш час кожний рік синтезують нові хімічні речовини, які використовуються у харчовій, фармацевтичній, будівельній промисловості, у побутовій хімії, сільському господарстві (пестициди). Усі новосинтезовані речовини, які пропонуються для широкого вжитку повинні проходити перевірку на мутагенну активність. Розроблені тест-системи і системи тестів генетичної активності на різних об'єктах, але ця робота вимагає значних коштів і часу, тому часто проводиться у недостатній мірі.

До біологічних мутагенних факторів належать віруси, плазмідні, чужорідна ДНК, які подібно МГЕ, здатні вбудовуватись в ДНК хазяїна і вирізатися із неї, блокуючи функціонування окремих генів.

Висновки

1. Мутаційна мінливість пов'язана із спадковими змінами генетичного матеріалу.
2. Геномні мутації – це мутації, пов'язані із зміною кількості хромосом у хромосомному наборі.
3. Передумовою для виникнення хромосомної аберації є фрагментація хромосом з наступним правильним або помилковим сполученням відкритих кінців хромосом.
4. Структурні зміни функціональних ділянок ДНК називають генними, або точковими мутаціями.
5. У прокаріотичних і еукаріотичних організмів існують різноманітні системи репарації ДНК.
6. Розрізняють фізичні, хімічні та біологічні мутагенні фактори середовища.

16. ГЕНЕТИКА ПОПУЛЯЦІЙ

16.1. Характеристика популяцій, їх генетична гетерогенність

Кожний вид живих істот поширений по ареалу, який він займає, не суцільно, а певною мірою відокремленими сукупностями особин –

популяціями. Умови життя у різних частинах ареалу неоднорідні, і особини певного виду концентруються в найбільш сприятливих для них ділянках.

Генетика популяцій – це розділ генетики, який розглядає закономірності прояву провідних факторів еволюції: мінливості, спадковості та природного добору. Результати генетико – популяційних досліджень лежать в основі розвитку еволюційної теорії, практики народного господарства, медицини та селекції.

Для видів, які розмножуються статевим шляхом при перехресному заплідненні, **популяція** – це сукупність особин одного виду, які протягом тривалого часу (великої кількості поколінь) населяють певний ареал і мають можливість схрещуватись між собою і яка віддалена від інших популяцій певним типом ізоляції (просторовою, сезонною, фізіологічною або генетичною).

Природний добір діє на популяцію в цілому. Сучасна генетика розглядає популяцію як найменшу еволюційну одиницю, а зміну частот алелей генів у популяції, як елементарну еволюційну подію.

Елементарні події мікроеволюції лежать в основі макроеволюції, яка оперує видами і вищими таксономічними одиницями. Генетики користуються поняттями ідеальних і реальних популяцій. Ідеальні популяції характеризуються:

- великою чисельністю особин;
- **панміксією** (вільним схрещуванням);
- відсутністю добору, міграції особин;
- відсутністю мутацій;
- однаковою плодючістю гомозигот і гетерозигот.

Ідеальних популяцій у природі не існує. Природні популяції називають реальними. Реальні популяції переважно є генетично гетерогенними, тобто складаються з особин із різним генотипом. Залежно від способу розмноження розрізняють наступні види природних популяцій:

- автогамні (для них характерне самозапліднення);
- алогамні (характерне перехресне запліднення);
- апогамні (популяції видів, які розмножуються вегетативно).

Автогамні популяції складаються із чистих, тобто гомозиготних, але генетично різноманітних ліній, які не схрещуються між собою і не обмінюються генетичною інформацією. Датський генетик і фізіолог рослин В. Йогансен встановив, що добір у чистих лініях не має сенсу, оскільки мінливість у межах чистої лінії

переважно є не спадковою, модифікаційною. Зміна генетичної структури таких популяцій здійснюється головним чином за рахунок мутаційного процесу й добору спадково відмінних ліній. Самозапліднення визначає загальний напрямок динаміки генетичної структури популяції від гетерозиготності до гомозиготності, внаслідок чого швидко вищеплюються в гомозиготному стані й елімінуються негативні мутації. Слід зазначити, що висока гомозиготність у чистих лініях не може бути абсолютною, тому що навіть у популяціях рослин – самозапильників (наприклад, пшениці, томатів) з тою чи іншою частотою трапляється перехресне схрещування і відбувається обмін новою інформацією, виникають мутації. Саме тому сорти рослин – самозапильників через декілька поколінь втрачають частину своїх сортових якостей і потребують сортооновлення.

Апогамні популяції організмів, які розмножуються лише вегетативним способом (деякі найпростіші гриби, водорості) складаються з окремих клонів, генетична структура яких визначається особливостями генотипу вихідної батьківської форми. Генетична адаптація в таких популяціях здійснюється шляхом виживання краще пристосованих клонів.

Алогамні панміктичні популяції властиві майже всім тваринам і багатьом рослинам. Потомство таких популяцій формується шляхом схрещування різностатевих особин з різними генотипами, які є наслідком не тільки мутаційної, але й комбінативної мінливості. Такі популяції насичені різними мутаціями, які найчастіше знаходяться в гетерозиготному стані. Приховані шкідливі мутації називають генетичним тягарем популяції. Гомозиготизація мутантних генів тим менша, чим більша чисельність особин популяції.

Кількісну оцінку генетичної мінливості популяцій проводять на підставі двох показників – поліморфності (P) і гетерозиготності (H).

Поліморфність – це доля поліморфних локусів із числа всіх досліджених. Припустимо, що при проведенні аналізу генотипів *Drosophila pseudoobscura* по 20 різних локусах, 8 із них були представлені в популяції серіями множинних алелей, а 12 – не виявили мінливості. Тоді: $P = 8/20 = 0,4$, або 40%. Якщо P чотирьох популяцій дрозофіли становлять відповідно 0,38; 0,36; 0,32; 0,34; то середня поліморфність $P = (0,38 + 0,36 + 0,32 + 0,34) / 4 = 0,35$.

Найменша кількість поліморфних локусів виявлена у птахів, найбільша – у морських безхребетних. У людини, за даними Ф.

Фогеля і А. Мотульського, поліморфними є 28,2 % локусів. Генетичний поліморфізм у значній мірі сприяє філогенетичній адаптації.

Більш надійним показником генетичної мінливості може слугувати середня частота особин, гетерозиготних за певними локусами, тобто **гетерозиготність (H)** популяції. Її вираховують відношенням гетерозигот до загальної кількості досліджених генотипів. Спочатку визначається частота гетерозиготних особин по кожному локусу, потім вираховується середнє арифметичне значення гетерозиготності популяції (табл. 9).

Таблиця 9

Гетерозиготність популяції *Drosophila pseudoobscura*

локус	кількість гетерозигот	загальна кількість досліджених осіб	H
1	40	200	40/200 = 0,20
2	34	200	34/200 = 0,17
3	82	200	82/200 = 0,41

$$H_{\text{сер}} = (0,20 + 0,17 + 0,41) / 3 = 0,26$$

Ступінь гетерозиготності дає можливість об'єктивно оцінити адаптивні можливості популяції.

16.2. Рівновага в популяціях. Закон Харді – Вайнберга

Для вивчення генетичного складу популяції визначають частоту тих чи інших генотипів, а також окремих алелів.

Частота певного генотипу в популяції – це відносне число особин, які мають певний генотип. Частоту можна визначати у відсотках від загальної кількості особин, або в частках одиниці. Наприклад, в популяції шведів 24% або 0,24 населення мають біляве волосся. Якщо генотип зустрічається рідко, то таку частоту записують як число особин цього генотипу на певну кількість особин популяції. Наприклад, 2 - 4 : 10000 (2 – 4 дитини на 10000) новонароджених європейців хворіють на м'язеву дистрофію.

У популяційній генетиці доводиться визначати частоту того чи іншого алеля в популяції. Якщо ознака визначається однією парою алельних генів, то частоту домінантного алеля (A) позначають – p, а рецесивного (a) – q . Сума цих частот: $p + q = 1$, де за 1 приймаємо усю сукупність алелей гена в популяції, звідки $p = 1 - q$; $q = 1 - p$.

Частота гамет, що несуть алелі А і а: p_A і q_a . Всі жіночі особини популяції утворюють $(p_A + q_a)$ гамет і всі чоловічі особини популяції утворюють $(p_A + q_a)$ гамет. Сукупність усіх гамет в популяції в певному поколінні називають **генофондом популяції**. При вільному сполученні цих гамет в умовах панміксії частота генотипів дорівнює:

$$(p_A + q_a)^2 = p^2 AA + 2pq Aa + q^2 aa = 1,$$

де 1 – кількість всіх особин (генотипів) у популяції.

Цю формулу вивели незалежно один від одного англійський математик Гарольд Харді і німецький лікар Вільгельм Вайнберг у 1908 році. **Закон Харді – Вайнберга** формулюється так: в ідеальній панміктичній популяції частоти алельних генів, а отже й генотипів, залишаються незмінними від покоління до покоління. Цей закон справедливий для ідеальних популяцій, проте в багатьох великих панміктичних популяціях у визначений момент часу він використовується для аналізу генетичної структури популяції. Приклад: частота альбіносів (aa) в популяції людей – 0,0001.

Aa і AA – нормально пігментовані

$$q^2 = 0.0001 \quad q = \sqrt{0.0001} = 0.01$$

$$p = 1 - q \quad p = 1 - 0.01 = 0.99$$

$$p^2 = 0.99^2 = 0.98 \text{ (AA)}$$

$$2pq = 2 \cdot 0.99 \cdot 0.01 = 0,0198 \text{ (Aa)}$$

Таким чином, частота альбіносів aa 1 : 10000, а частота гетерозиготних особин, які є носіями альбінізму 1 : 50.

У випадку, коли ген представлений трьома алелями, частоти алелей позначають p_A , q_a і $r_{a'}$, а формула Харді - Вайнберга набуде наступного вигляду:

$$(p_A + q_a + r_{a'})^2 = p^2 AA + 2pq Aa + 2pr Aa' + 2rq aa' + q^2 aa + r^2 a'a' = 1$$

16.3. Фактори динаміки генетичної структури популяцій

Найбільш значні порушення генетичної структури популяції спричиняють такі фактори:

- а) відсутність або обмеження панміксії;
- б) дрейф генів;
- в) міграція особин;
- г) тиск мутацій;
- д) вплив природного добору.

Розглянемо ці фактори більш детально.

а). **Відсутність або обмеження панміксії.** У популяціях рослин – самозапильників, в яких відсутня панміксія, з кожним поколінням

доля гетерозигот зменшується наполовину, а частота гомозигот невинно зростає, поки вся популяція не розпадеться на чисті лінії. Математичне визначення частки гетерозигот:

$$2pq \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^n,$$

де n – число поколінь, $2pq$ – частота гетерозигот Aa в F_1 .

Отже, повна відсутність панміксії істотно впливає на співвідношення генотипів, але частоти алельних генів при цьому не змінюються.

Схема схрещування:

P	♀	Aa	x	♂	Aa
G (гамети)		A, a			A, a
F ₂		1 AA	:	2 Aa	: 1 aa

Із схеми видно, що при схрещуванні гетерозиготних особин (100% -ва гетерозиготна популяція) в другому поколінні частота гетерозигот зменшилась вдвічі, але частоти рецесивного і домінантного алеля не змінилися і дорівнюють 0,5.

б). Дрейф генів – це абсолютно випадковий генетично – автоматичний процес, за якого частота того чи іншого алельного гена в популяції різко зменшується або, навпаки, дуже зростає. З ростом ефективної чисельності особин у популяції роль дрейфу генів у зміні її генетичної структури швидко зменшується. Це видно з того, що частина Aa – особин у популяції внаслідок дрейфу генів зменшується на одне покоління на величину $K = \frac{1}{2} N$, де N – ефективна чисельність популяції, яка визначається кількістю особин, що здатні давати початок наступному поколінню.

Розрізняють наступні види генетико-автоматичних процесів: ефект засновника і ефект “горлечка пляшки”.

Ефект засновника зумовлений випадковим вилученням частини популяції із подальшим її розмноженням в ізоляції. Так, секта баптистів із Пенсільванії була заснована 27 родинами, які емігрували із Німеччини у середині 18 ст. Протягом майже двох сторіч шлюби заключалися лише між членами секти. На сьогодні, якщо у великих популяціях європейців частота алеля I^A (група крові системи АВО) становить близько 40 %, а частота алеля I^0 – 30 %, то в цій популяції частота алеля I^A – 60 %, а частота алеля I^0 – 2,5 %.

Ефект “горлечка пляшки” пов’язаний із різким зменшенням чисельності популяції внаслідок несприятливих умов існування, природних катаклізмів або діяльності людини. Частина популяції, що залишилася, може в подальшому розмножитися і набути попередньої

чисельності, але частоти алелей в ній будуть значно відрізнятися від вихідної популяції.

Сергій Сергійович Четвериков одним з перших звернув увагу на періодичні коливання чисельності природних популяцій, популяційні хвилі. Вони відіграють дуже важливу роль в еволюції популяцій. Дрейф генів мало позначається на частотах алелей у численних популяціях. Проте в періоди різкого спаду чисельності його роль сильно зростає. У такі моменти він може ставати вирішальним фактором еволюції. У період спаду частота певних алелів може різко і непередбачувано змінюватися. Може відбуватися втрата тих чи інших алелів і різке збіднення генетичної різноманітності популяцій.

Прикладом можуть служити ситуація з гепардами - представниками котячих. Вчені виявили, що генетична структура всіх сучасних популяцій гепардів дуже схожа. При цьому генетична мінливість всередині кожної з популяцій вкрай низька. Ці особливості генетичної структури популяцій гепардів можна пояснити, якщо припустити, що відносно недавно (пару сотень років тому) даний вид пройшов через дуже вузьке горлечко зміни чисельності, і всі сучасні гепарди є нащадками декількох (за підрахунками американських дослідників, семи) особин.

в). **Міграція**, або потік генів – це переміщення особин із однієї популяції в іншу, з наступною участю їх у процесах розмноження. Зміни частот алелів у популяції, що приймає мігрантів тим значніші, чим більша частка прибулих і чим істотніше вони генетично відрізняються від старожилів. Так, в популяції афроамериканців за 300 років проживання в США близько 40 % генів були замінені на гени, притаманні європейцям.

г). **Мутаційний тиск** – це зміна частот алелів у популяції внаслідок різної частоти прямих і зворотних мутацій. Кожен ген мутує не тільки в прямому ($A \rightarrow a$), але й у зворотному напрямі ($a \rightarrow A$). Швидкість мутування в прямому і зворотному напрямі різна. За цих умов частоти домінантних і рецесивних алелів будуть змінюватись до таких співвідношень, які забезпечуватимуть рівновагу між частотою мутацій у прямому і в зворотньому напрямі. При досягненні рівноваги генних частот мутаційний тиск зникає.

д). **Природним добром** називається процес виживання тих організмів, які завдяки особливостям їх генотипів найбільш пристосовані до навколишніх умов і залишають найбільшу кількість нащадків. Природний добір, на відміну від вище названих факторів, є

спрямовуючим чинником еволюції. Залежно від характеру мінливості ознак і змін умов середовища він може діяти з різною інтенсивністю. Кількісними показниками інтенсивності природного добору є адаптивна цінність (W) і коефіцієнт добору (S).

Адаптивна цінність – це система фенотипових ознак організму, які обумовлюють його здатність до стійкого виживання в несприятливих умовах середовища та до збереження оптимального рівня плодючості.

$$W + S = 1; \quad W = 1 - S, \text{ де } S - \text{ коефіцієнт добору.}$$

Коефіцієнт добору – це відношення кількості елімінованих добором особин до загальної кількості особин цього генотипу протягом 1-го покоління (табл. 10).

Таблиця 10

Співвідношення адаптивної цінності і коефіцієнту добору генотипів

Генотип	Еліміновано	Коефіцієнт добору S	Адаптивна цінність W
AA	0	0	1
Aa ^e	1 на 1000	0,001	0,999
a ^e a ^e	всі	1	0

Найефективніше діє природний добір проти домінантних мутацій, оскільки домінантні гени завжди проявляються у фенотипі. У деяких випадках природний добір може підтримувати рецесивні мутації, які знаходяться у гетерозигот у прихованому стані. Таким чином кількість гетерозигот Aa в популяції буде зростати. Прикладом може бути ген серпоподібноклітинної анемії, який в гомозиготному стані (Hb^sHb^s) призводить до смерті людей в дитячому віці. Проте гетерозиготи, які несуть цей алель ($Hb^A Hb^s$) і частково виявляють ознаки хвороби, значно рідше хворіють тропічною малярією. Внаслідок цього здійснюється добір гетерозигот, кількість яких може стати більшою, ніж гомозигот $Hb^A Hb^A$. Це явище виявлено в країнах північної Африки та тропічної Азії.

Швидкість зміни генетичної структури популяції є різною залежно від того, домінантні чи рецесивні алелі відкидаються добором. Коли відкидаються добором домінантні алелі генетична будова змінюється швидко, якщо рецесивні – значно повільніше (шкідливий рецесивний ген у гетерозиготному стані уникає дії добору).

Якщо з'являється рецесивна летальна мутація, то перш ніж виявитися у гомозиготному стані, вона пошириться у популяції. Підраховано, якщо у популяції існує 1 % гомозиготних рецесивних особин, то навіть при повній їх елімінації у 10-му поколінні таких особин буде з'являтися 0,25 %, а в 20-му – 0,11%.

У загальному вигляді частота рецесивних алелів генів в алогамних популяціях, які знаходяться під тиском добору, дорівнює:

$$q_n = \frac{q}{S + nq},$$

де q – частота певного алеля у вихідній популяції;

n – число поколінь;

S – коефіцієнт добору.

Висновки

1. Генетика популяцій – це розділ генетики, який розглядає закономірності прояву провідних факторів еволюції: мінливості, спадковості та природного добору.

2. Сучасна генетика розглядає популяцію як найменшу еволюційну одиницю, а зміну частот алелей генів у популяції, як елементарну еволюційну подію.

3. Залежно від способу розмноження розрізняють автогамні, алогамні і апогамні природні популяції:

4. Кількісну оцінку генетичної мінливості популяцій проводять на підставі двох показників – поліморфності (P) і гетерозиготності (H). Вважають, що високий поліморфізм популяцій забезпечує їх адаптивні можливості.

5. В ідеальній панміктичній популяції частоти алельних генів, а отже й генотипів, залишаються незмінними від покоління до покоління.

6. Найбільш значні порушення генетичної структури популяції спричиняють такі фактори як відсутність або обмеження панміксії; дрейф генів; міграція особин; тиск мутацій; вплив природного добору.

17. ГЕНЕТИКА ІНДИВІДУАЛЬНОГО РОЗВИТКУ

17.1. Формування уявлення про індивідуальний розвиток організмів

Питання про те, як із заплідненої яйцеклітини формується цілий організм і як виникають відмінності між клітинами, що складають його цікавить людство майже 2000 років, однак воно залишається однією з основних проблем біології і генетики розвитку.

У ході розвитку формуються численні органи і тканини, зовсім не подібні між собою. Вони організовані певним чином для виконання конкретної функції. Необхідно вирішити дві проблеми: яким чином тканини диференціюються і яким чином диференційований стан клітини успадковується в ряду клітинних поділів.

Тривалий час в біологічній науці існувала думка, що процес розвитку – це простий ріст (збільшення розмірів) органів організму, вже сформованого (преформованого) в клітинах зародкового шляху (наприклад, гомункулюс в клітинах сперматозоїдах).

У 1759 р. Каспар Фрідріх Вольф запропонував теорію епігенезу, згідно якої кожний організм розвивається під час онтогенезу не з преформованих органів, а з простого неорганізованого зародка шляхом послідовних новоутворень.

Згідно сучасних уявлень, життєвий шлях будь-якого організму - це постійне оновлення усіх клітин, тканин, органів. Онтогенез починається із зиготи, а завершується смертю, загибеллю організму.

Залежність розвитку від активності генів, які знаходяться в ядрі клітини, встановлена у численних дослідках. Була показана також роль цитоплазми в підтриманні певного диференційованого стану клітини в цілому.

Так, Йоахім Геммерлінг здійснив дослідження із заміщенням ядра у водорості *Acetobularia*. Він використовував два види, які розрізнялись за формою шапки. Під час вегетації ця водорість є великою одноядерною клітиною у вигляді шапки на стебельці, що закінчується ризоїдом, із довжиною стебельця до 6 см. Якщо шапку або стебельце відрізати, вони регенерують із ризоїда, який містить ядро. При цьому форма шапки буде зберігати характерну для виду форму. Коли зрощували відрізані стебельця одного виду з ризоїдом

іншого, шапка, яка регенерувала на стебельці мала форму, характерну для виду, ядро якого містилося в ризоїді.

Борис Львович Астауров проводив дослідження по андрогенезу у тутового шовкопряда після руйнування ядра яйцеклітини тепловим шоком і рентгенівськими променями. В зиготі утворилось диплоїдне ядро з двох злившихся ядер сперматозоонів і розвивалися повноцінні особини чоловічої статі (гомогаметна стать), фенотипово подібні до батьківських особин, хоча цитоплазма зиготи була материнського походження.

17.2. Тотипотентність і детермінація клітин

Розвиток будь-якого багатоклітинного організму розпочинається з утворення зиготи – клітини, яка виникає в процесі злиття статевих клітин (яйцеклітини та сперматозоона). Після запліднення ядро сперматозоона (пронуклеус) опиняється в цитоплазмі яйцеклітини, зливається з її ядром, відтворюючи таким чином характерний для даного виду диплоїдний набір хромосом. У більшості організмів одразу після запліднення зигота розпочинає серію мітотичних поділів (так зване дроблення зиготи), у результаті утворюється велика кількість дрібних клітин – бластомерів. Розвиваючись, кожен із цих бластомерів (або їхня група) утворює функціонально спеціалізовані клітини з притаманною лише їм морфологією та фізіологічними особливостями. Отже, запліднена яйцеклітина здатна дати початок різним типам клітин, тобто забезпечити розвиток від однієї клітини до багатоклітинного організму. Ця властивість зиготи називається **тотипотентністю**. Вона притаманна також і бластомерам, які утворилися в перших чотирьох поділах зиготи. При подальших поділах тотипотентність клітин зменшується, кожна з них “обирає” свою програму розвитку – стає **детермінованою**. У такій клітині відбуваються стійкі внутрішні зміни (як у структурі ядра, так і в структурі цитоплазми), що роблять її саму та її нащадків відмінними від інших клітин ембріона й визначають подальший шлях спеціалізації. Слід зазначити, що ці зміни не викликають суттєвої морфологічної різниці між клітинами різних типів. Детермінована клітина, продовжуючи свій розвиток, набуває видимих морфологічних відмін і властивих лише даному типу клітин функцій. Така остаточно спеціалізована клітина називається **диференційованою**.

Детермінація та диференціація клітин пов'язані з поступовою зміною активності генів у процесі розвитку організму: певні групи генів починають активно експресуватися в одних клітинах і переходять у репресований стан у інших. Така диференційна картина експресії генів виникає вже на ранніх етапах розвитку зиготи й викликана не однорідністю цитоплазми яйцеклітини. Під неоднорідністю цитоплазми яйцеклітини розуміють нерівномірний розподіл у межах клітини цитоплазматичних детермінант – певних молекул мРНК та їхніх білкових продуктів. Оскільки ці мРНК і білки синтезуються й накопичуються в яйцеклітині ще в процесі оогенезу, то гени цих цитоплазматичних детермінант називають генами з материнським ефектом або **морфогенами**.

Саме детермінований стан клітин призводить до втрати ними тотипотентності, хоча ядра соматичних клітин зберігають всю необхідну інформацію про розвиток цілого організму. Це положення успішно підтвердили досліди по клонуванню тварин.

Необхідно відмітити, що, на відміну від тварин, переважна кількість рослинних клітин зберігає тотипотентність у дорослого організма (після диференціації). Про це свідчить легкість вегетативного розмноження рослин різних родин, здатність до калусоутворення в умовах *in vitro* та регенерації групи клітин (навіть однієї) в дорослу рослину.

У тварин ядра бластомерів, які утворюються в результаті дроблення зиготи, опиняються в різному цитоплазматичному оточенні, яке зумовлює вибірккову транскрипцію генів. Цитоплазматичні детермінанти, створюючи градієнт концентрацій уздовж різних осей яйцеклітини, визначають передньо-задню та дорсовентральну осі зародку. У ході дроблення зиготи бластомери, які знаходяться у відповідних частинах зародку, зумовляють розвиток притаманних для даної частини організму органів і тканин.

Загальні принципи генетичної детермінації розвитку подібні в різних організмів. Найдетальніше вивчено диференційну експресію генів у ході розвитку представників роду *Drosophila* та нематоди *Caenorhabditis elegans*. Нижче розглянуто генетичні аспекти ембріогенезу саме цих організмів.

17.3. Генетичний контроль раннього ембріогенезу у дрозофіли

Для комах роду *Drosophila* характерний життєвий цикл із повним перетворенням: утворення дорослої особини (імаго) із заплідненого яйця здійснюється через проходження декількох личинкових стадій, які розділені періодами линьки. Упродовж стадії яйця та трьох личинкових стадій визначаються осі майбутнього зародку, закладаються й розвиваються основні сегменти трьох частини тіла імаго – голови, грудей і черевця. Таким чином, ембріональний розвиток *Drosophila* можна умовно поділити на три етапи:

1 – визначення передньо-задньої та дорсовентральної осей зародку,

2 – детермінація кількості сегментів тіла та їхньої орієнтації (полярності) і

3 – специфікація сегментів, тобто набуття ними індивідуальних характеристик, притаманних лише даному сегменту. Усі етапи розвитку перебувають під жорстким контролем певного набору генів.

Особливістю розвитку *Drosophila* є утворення на перших етапах дроблення зиготи синцитію: при послідовних мітотичних поділах розділення цитоплазми проходить не повністю й новоутворені ядра мають спільну цитоплазму. Це сприяє вільному руху цитоплазматичних детермінант і є важливим у визначенні осей зародку. Пізніше відбувається міграція ядер до периферії, добудовуються клітинні мембрани та створюється шар приблизно із 6 тис. клітин на зовнішній поверхні ембріона.

Визначення осей зародку контролюється набором генів, які дістали назву гени полярності яйця. Продукти цих генів (мРНК і відповідні білки), створюють градієнти концентрацій від одного полюса яйця до іншого, забезпечуючи таким чином спрямовану детермінацію осей зародку – дорсовентральної та передньо-задньої. Нерівномірний розподіл цих цитоплазматичних детермінант (їх іще називають морфогенами) підтримується за допомогою різних механізмів. Як уже відмічалось, наявність цитоплазматичних детермінант та розподіл їх у яйці залежить лише від активності генів яйцеклітини. Отже, перший етап розвитку *Drosophila* залежить лише від материнських генів.

Серед генів, які контролюють дорсовентральну полярність яйця, найважливішим є *dorsal*. Білковий продукт цього гена є

транскрипційним фактором, що регулює активність декількох інших генів. Різниця в ядерних концентраціях білка Dorsal із максимумом у вентральній частині яйця і мінімумом у дорсальній (цитоплазматична концентрація при цьому змінюється в протилежному напрямку) приводить до специфічної активації генів, які зумовляють розвиток відповідних дорсальних і вентральних структур (рис. 8).

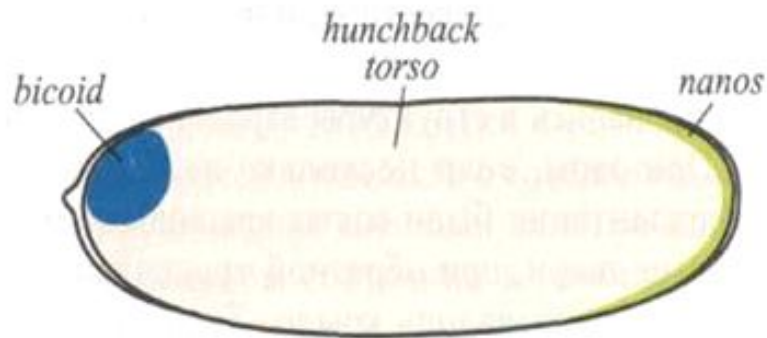


Рис. 8. Розподіл морфогенів у яйці дрозофіли (За: Lawrence, 1992).

Серед генів, які контролюють передньо-задню полярність яйця виділяють два найголовніших – *bicoid* і *nanos*. мРНК *bicoid* синтезується під час дозрівання яйцеклітини та після запліднення транспортується до передньої частини зиготи. Експресія мРНК *bicoid* у передній частині заплідненого яйця створює градієнт концентрації білка *Bicoid*, яка зменшується в передньо-задньому напрямку. Білок *Bicoid*, як і *Dorsal*, є транскрипційним фактором і забезпечує експресію генів, необхідних для розвитку головного та грудного відділів. мРНК *nanos*, аналогічно до мРНК *bicoid*, синтезується під час дозрівання яйцеклітини. У процесі розвитку зиготи створюється градієнт концентрації білка *Nanos*, протилежний до такого білка *Bicoid*: з максимумом у задній частині зародку та мінімумом у передній. За участю також інших генів два описані градієнти мають визначальний вплив на детермінацію утворення основних структур черевця.

Встановлення кількості сегментів тіла та їхньої полярності. Після визначення основних осей зародку, активуються гени сегментації. Їхня активність спостерігається після запліднення яйцеклітини, тому вони не є генами з материнським ефектом. Відомо близько 30 генів сегментації, які становлять три групи:

- **gap-гени** (прогалини) визначають утворення великих ембріональних структур, які майже збігаються з трьома частинами тіла дорослих особин. Мутації цих генів можуть привести до повної відсутності всіх грудних сегментів, декількох черевних тощо.

- **pair-rule-гени** (правила парності) детермінують утворення структур, з яких розвиваються окремі сегменти тіла. Мутанти за цими генами можуть бути позбавлені або всіх парних, або непарних сегментів.

- **segment-polarity-гени** сегментної полярності відповідають за організацію та взаємну орієнтацію певних структур у межах одного сегменту. Мутанти за цими генами можуть бути позбавлені деяких сегментних структур або дзеркально дублювати однакові структури в межах певного сегмента.

Експресію gap-генів контролюють білки Bicoid і Nanos. Найважливішим gap-геном є hunchback, необхідний для детермінації розвитку головного та грудного відділу. Активація його транскрипції перебуває під контролем білка Bicoid, а блокування трансляції – під контролем білка Nanos. Це означає, що в місці локалізації Bicoid утворюються структури, характерні для головного та грудного відділів, а в місці локалізації Nanos їхнє утворення блокується – розвивається черевний відділ. У свою чергу, gap-гени є регуляторами активності pair-rule-генів, які контролюють роботу segment-polarity-генів. Таким чином, у ході розвитку дрозофіли спостерігається чітка ієрархічна регуляція активності генів, на кожному щаблі якої визначаються все менші за розміром елементи тіла дорослої особини.

Визначення індивідуальних характеристик окремих сегментів. Після того як гени сегментації визначили кількість сегментів та їхню полярність, активуються гени, що детермінують індивідуальні характеристики й подальші шляхи розвитку кожного сегмента – гомеозисні гени. Контроль експресії гомеозисних генів здійснюється білками генів сегментації. Продуктами гомеозисних генів є різноманітні регуляторні білки, здатні взаємодіяти з ДНК і регулювати роботу генів, які будуть визначати утворення відповідних морфологічних структур (антен, ніг, очей, крил тощо) із клітин кожного окремого сегмента. Мутації гомеозисних генів викликають порушення в розвитку окремих сегментів: наприклад, спостерігається утворення ніг замість антен із головного сегмента дрозофіли. Отже, активність гомеозисних генів, що залежить від оточення клітини й сегмента, в якому вона міститься, визначає остаточну диференціацію.

У *Drosophila* гомеозисні (або селекторні) гени утворюють два кластери (Antennapedia-комплекс і bithorax-комплекс) у третій хромосомі й разом формують гомеозисний комплекс (НОМ-С). Комплекс Antennapedia містить п'ять генів, які відповідають за диференціацію клітин головного та переднього грудного сегмента. Комплекс bithorax має три гени, які визначають остаточний розвиток задніх грудних та черевних сегментів.

Нох-гени (від homeobox containing genes) знайдені в усіх досліджених видах рослин і тварин, що свідчить про універсальність систем регуляції диференціації клітин еукаріотичних організмів. У ссавців та інших хребетних Нох-гени також формують кластер із 9–11 генів, продукти яких – транскрипційні фактори – детермінують розвиток певних районів зародку вздовж передньо-задньої осі.

Встановлення послідовності нуклеотидів регуляторних генів у різних організмів або послідовності амінокислот у білкових продуктах цих генів дозволило встановити значну гомологію, тобто подібність генів, які контролюють ранній ембріональний розвиток. Так, в геном лінії дрозофіли, мутантної за геном *ey* (*eyless*), що повністю припиняє розвиток ока, був перенесений регуляторний ген *Sey* миші, який відповідає за розвиток очей у миші. У таких трансформованих мух формувалися нормальні очі, типові для комах. Виявилось, що білки, які кодують ці гени, є факторами транскрипції.

Як нещодавно було встановлено, в розвиток ока включено 2500 генів і весь каскад генів прямо або опосередковано визначається головним або мастер-геном, який контролює розвиток ока на ранніх етапах ембріогенезу. Саме ці гени мають максимальну гомологію у різних організмах.

17.4. Розвиток *Caenorhabditis elegans*. Апоптоз клітин

Розвиток нематоди *C. elegans* від зиготи до дорослої особини включає чотири личинкові стадії, які розділяються періодами линяння (L1, L2, L3 та L4). Протягом кожної личинкової стадії формуються окремі структури й диференціюються тканини тіла дорослої особини. Після останнього линяння утворюється доросла особина, яка має 959 соматичних клітин у гермафродитних форм або 1031 у самців.

Доля кожної окремої клітини в ході розвитку *C. elegans* є відомою, тобто кожна клітина має свій описаний "родовід", який починається від першого дробленням зиготи й завершується

утворенням функціональної диференційованої клітини. У результаті першого поділу зиготи в передньо-задній площині зародку утворюються дві неоднакові за розміром клітини – АВ (велика, нащадки якої будуть формувати клітинні лінії передньої частини зародка) і Р1 (мала, її нащадки формуватимуть клітинні лінії задньої частини зародка). При цьому лише клітина Р1 має у своїй цитоплазмі Р-гранули – специфічні цитоплазматичні детермінанти, необхідні для утворення попередників статевих клітин. Подальший поділ клітини Р1 у передньо-задній площині дає дві клітини – EMS (нащадки цієї клітини - MS та E – будуть визначати вентральну вісь зародка) і Р2. За рахунок нерівномірної сегрегації Р-гранул у цитоплазмі клітини Р1, ці гранули потрапляють тільки до клітини Р2 (усі клітини, які будуть мати Р-гранули після наступних поділів, і, відповідно, будуть детермінувати розвиток статевих клітин, позначаються літерою Р). При наступному поділі з Р2 утворяться дві клітини – С і Р3, поділ останньої зумовить появу ще двох клітин D і Р4.

Отже, у перших поділах зиготи визначаються дорсовентральна та передньо-задня осі зародку, а шість клітин (АВ, MS, E, С, D і Р4), що утворюються при цьому, є попередниками шести основних клітинних ліній личинки нематоди, які сформують основні тканини та органи дорослої особини. Слід відзначити, що первинна детермінація попередників статевих клітин відбувається вже в першому поділі зиготи.

Шляхи детермінації та диференціації клітин різноманітні в усіх особин даного виду. Вони регулюються продуктами певних генів, які умовно можна розділити на три групи, що контролюють: а) детермінацію клітин; б) час детермінації клітин та їхній поділ; в) селективну загибель певних клітин у ході розвитку. Крім того, у диференціації клітин *C. elegans* значну роль відіграють міжклітинні взаємодії.

У процесі розвитку *C. elegans* шляхом послідовних мітотичних поділів утворюється 1090 соматичних клітин, дорослі особини – гермафродити при цьому мають 959 клітин, тобто 131 клітина елімінується протягом личинкових стадій. Універсальний для всіх еукаріотів механізм клітинної загибелі, при якому відбуваються точно запрограмовані біохімічні й морфологічні зміни окремих клітин, називається **апоптозом**.

Апоптоз відіграє важливу роль у формуванні організму, регулюванні числа клітин в організмі, видаленні непотрібних або

потенційно небезпечних клітин, таких як самоактивуючі лімфоцити, пухлинні клітини та інші.

Апоптоз контролюється великою кількістю внутрішньоклітинних і міжклітинних сигналів. Визначальну роль у розвитку запрограмованої клітинної загибелі відіграють специфічні протеази – **каспази**. У клітині каспази знаходяться в неактивній формі – прокаспази – і не функціонують. Активація однієї з цих протеаз викликає каскадну активацію інших, що, у свою чергу, зумовлює активацію нуклеаз, деградацію ДНК і білків, які підтримують клітинні мембрани та цитоскелет, і, відповідно, загибель клітини. Сигналом для активації прокаспаз у процесі розвитку може бути нестача поживних речовин, факторів росту, міжклітинні сигнали різної природи тощо.

У *C. elegans* є три ключові гени, які контролюють селективну загибель клітин: *ced 3*, *ced 4* і *ced 9*. Продукти генів *ced 3* і *ced 4* є індукторами апоптозу, мутації за цими генами зумовлюють повну відсутність елімінації 131 клітини. Продукт гена *ced 9*, навпаки, є інгібітором апоптозу: інактивація цього гена приводить до елімінації клітин, яка в нормі не відбувається. Білок *Ced-3* є прокаспазою, що міститься у клітині в неактивній формі. Каспаза *Ced-3* активується продуктом гена *Ced-4*, котрий індукує саморозрізання прокаспази й перетворення її в активу форму. У клітинах, в яких апоптоз не повинен відбуватися, білок *Ced-4* блокуваний білком *Ced-9*. Апоптичний сигнал приводить до дисоціації *Ced-9* від *Ced-4* і запуску каспазного каскаду.

Гени, які контролюють апоптоз, досить консервативні. У хребетних знайдені білки, гомологічні таким *C. elegans*.

Висновки

1. Генетична інформація під час диференціального розвитку різних тканин не втрачається і ядра спеціалізованих клітин зберігають тотипотентність – здатність розвиватись, утворюючи новий організм.

2. Клітини зберігають детермінований в процесі онтогенезу стан протягом ряду клітинних поділів.

3. Гени, які контролюють ембріональний розвиток, поділяють на материнські (ядерні гени фолікулярних клітин, які оточують і живлять яйцеклітину) і зиготичні.

4. Індивідуальний розвиток - це процес послідовного включення все більш складних генетичних систем. При цьому продукти одного

гена є специфічними регуляторами (активаторами або репресорами), які приєднуються до регуляторних ділянок (промоторів) інших генів і включають або виключають їхню транскрипцію, тобто активне функціонування.

5. Апоптоз – генетично запрограмована смерть клітин. Більшість, якщо не всі, клітини тварин володіють здатністю до саморуйнування внаслідок активації внутрішніх генетичних програм самогубства у тих випадках, коли вони не потрібні організму або дуже пошкоджені.

18. ОСНОВИ ГЕНЕТИКИ ЛЮДИНИ

18.1. Особливості дослідження генетики людини

Генетика людини вивчає явища спадковості і мінливості у популяціях людей, особливості успадкування нормальних і патологічних ознак, залежність захворювання від генетичної схильності і факторів середовища. Інтенсивне вивчення генетики людини пов'язане не тільки з бажанням людей знати закономірність спадковості і мінливості власного організму, але і практичною ціллю – вивчення спадкових захворювань, цього „генетичного тягаря” будь-якої популяції з метою їхнього попередження і лікування. Це становить завдання **медичної генетики**.

Людина є складовою частиною біосфери і продуктом її еволюції, тому закономірності біологічних процесів, які мають універсальне значення, в повній мірі стосується і людини. Отже, закономірності спадковості і мінливості, встановлені загальною генетикою на модельних об'єктах, можна повністю перенести на людину та її популяції.

Разом з тим слід враховувати деякі особливості людини як об'єкту дослідження, що змушує шукати нетрадиційні шляхи та методи наукових досліджень. Ці особливості, що значно ускладнюють генетичний аналіз, зумовлені біосоціальною сутністю самої людини.

Перш за все слід зазначити, що головний фактор еволюції – природний добір – сьогодні не має такого важливого значення в людському суспільстві, як у популяціях інших організмів. Дія таких факторів динаміки популяцій як мутаційний процес, міграції, вибірковість батьківських пар, зберігає своє значення і для людини. Одночасно вплив одних факторів (наприклад, міграції) зростає, а інших (ізоляція) зменшується.

Також слід враховувати, що еволюція людини перейшла значним чином у соціальну сферу, найважливішою складовою якої є культура. Чимало дослідників, крім генетичної спадковості, розрізняють ще сигнальну спадковість, або спадкоємність, за якої здійснюється передача досвіду від покоління до покоління.

Соціальна еволюція людини впливає на прояв біологічних, у тому числі генетичних, закономірностей у людському суспільстві.

Із соціальних особливостей людини, які створюють певні труднощі для генетиків, в першу чергу слід враховувати такі:

1. неможливість використання класичного гібридологічного аналізу, тобто експериментального схрещування,
2. пізнє статеве дозрівання людини, тобто повільна зміна поколінь,
3. мала кількість нащадків у кожній сім'ї,
4. відсутність гомозиготних ліній,
5. неможливість застосування штучного мутагенезу.
6. неможливість створення однакових умов для розвитку дітей у різних сім'ях.
7. на відміну від об'єктів класичної генетики, у людини складний каріотип, велика кількість груп зчеплення
8. недосконалість реєстрації спадкових ознак у родовах і мало чисельність останніх.

Впровадження нових сучасних методів дослідження дає можливість певною мірою усувати названі труднощі і відкриває перспективи дослідження генетики людини.

18.2. Методи вивчення спадковості людини

Для вивчення генетики людини використовують як традиційні методи, які виникли ще у ХІХ сторіччі – **близнюковий** і **дерматогліфічний**, так і більш сучасні: **цитогенетичний**, **генеалогічний**, **популяційно-статистичний**. Успішно використовують для вивчення генетики людини **методи молекулярної біології**, часто поєднуючи їх з відомими методами для розшифровки послідовності ДНК геному людини, побудови генетичних карт та ін.


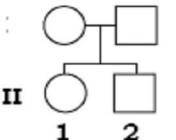



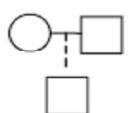









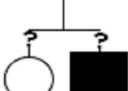


Генеалогічний метод використовують для встановлення типу успадкування ознаки. Він ґрунтується на простеженні будь-якої ознаки у ряді поколінь з вказівкою родинних зв'язків між членами родоvodu.

Збирання даних починається з **пробанда** – особи, родовід якої необхідно скласти. Брати і сестри пробанда називаються **сібсами**. Звичайно родовід складають за однією або кількома ознаками. Складання родоводу порівняно проста справа, проте, при уявній доступності і простоті цей метод потребує великої ретельності і високої кваліфікації лікаря-генетика.

Для складання родоводу роблять короткі записи про кожного члена родоводу з точною вказівкою його спорідненості до пробанда. Потім роблять графічне зображення родоводу, використовуючи прийняті стандартні символи (табл. 11). Покоління позначають римськими цифрами зверху вниз (зліва від родоводу). Потомство одного покоління записується зліва направо у порядку народження і позначається арабськими цифрами, так що кожен член родоводу має номер.

Таблиця 11

Стандартні позначення для складання родоводів

	Чоловік		Батьки і діти. Римськими цифрами вказані генерації, арабськими – особи в межах однієї генерації
	Жінка		Шлюб без дітей
	Стать не відома		Прийомна дитина
	Пробанд		Монозиготні близнюки
			Дизиготні близнюки
	Хворий		Абортус або мертвонароджений
			Померлі нащадки
	Гетерозиготний носій X-зчепленого гену		Відомості сумнівні
	Шлюб		
	Споріднений шлюб		

Дуже важливо в генеалогічному аналізі точно встановлення ознаки, яка може виявляти різну експресивність. Після складання родоводу проводиться генеалогічний аналіз. З'ясовується, чи

спадковий характер носить ознака, потім установлюється тип успадкування.

Основні ознаки аутосомно-домінантного успадкування в родоводі такі: прояв ознаки у рівній мірі у представників обох статей, наявність хворих у всіх поколіннях і при великій кількості сибсів і по горизонталі. Приклад: синдактилія, брахідактилія.

Основні ознаки аутосомно-рецесивного успадкування: відносно невелика кількість хворих у родоводі, наявність хворих „по горизонталі”. При прояві рецесивних захворювань часто зустрічається кровна спорідненість батьків хворого. Приклад: амавротична ідіотія.

Для домінантного успадкування, зчепленого із X-хромосою, характерна наявність хворих у всіх поколіннях, від хворого батька ген передається всім дочкам, сини здорові, від матері ознаку в рівній мірі успадковує половина дочок і синів. Приклад: гіпофосфатемія.

Для рецесивного успадкування, зчепленого із X-хромосою (гемофілія А і В, дальтонізм) характерне переважання хворих чоловічої статі, ознака передається від діда – онукам чоловічої статі, а дочки є носіями хвороби в гетерозиготному стані.

Ознаки, зчеплені з Y-хромосою, передаються тільки по чоловічій лінії усім синам і онукам. Приклади: пігментний ретиніт, декілька форм азооспермії, дисхондростеоз и гонадобластома, порушення диференціювання статі.

Ознаки, які визначаються мітохондріальними генами успадковуються по материнській лінії, тому що зигота отримує цитоплазму лише від яйцеклітини.

Близнюковий метод використовують для оцінки внеску спадковості і середовища у розвиток ознаки. Це один із найбільш ранніх методів вивчення генетики людини, але він не втратив свого значення і сьогодні. Його заснував у ХІХ ст. англійський антрополог і психолог Френсіс Гальтон. Він виділяв серед близнюків дві групи: однайцеві (монозиготні) і двояйцеві (дизиготні). Монозиготні близнюки повністю ідентичні, а дизиготні подібні як брати і сестри. На сьогодні в середньому на 100 пологів припадає 1 народження близнят. Демографи розраховали, що на Землі проживає близько 50 млн. пар близнят. Приблизно 1/3 – однайцеві, 2/3 – двояйцеві.

Якщо досліджувана ознака проявляється в обох близнят пари, їх називають **конкордантними**. Оскільки у монозиготних близнят однакові генотипи, то наявні відмінності викликаються умовами

середовища у період або внутрішньоутробного розвитку, або формуванням організму після народження. Великий інтерес для вирішення ряду питань мають випадки, коли близнюки за якихось причин росли і виховувались в різних умовах.

Для оцінки ролі спадковості у розвитку тієї або іншої ознаки роблять розрахунки коефіцієнту спадковості H за формулою:

$$H = \frac{\% \text{ подібності ОБ} - \% \text{ подібності ДБ}}{100 \% - \% \text{ подібності ДБ}}$$

Якщо $H = 1$ – ознака цілком визначається спадковим компонентом;

$H = 0$ – визначальну роль відіграє середовище;

$H = 0,5$ – приблизно однаковий вплив середовища і спадковості.

Приклад: Конкордантність ОБ за шизофренією = 70%, дизиготних – 13%

$$H = \frac{70 - 13}{100 - 13} = 0,65, \text{ або } 65\%;$$

$$C = 100 - H = 35\%;$$

де C – внесок середовища.

Такі ознаки, як групи крові, колір волосся і очей повністю визначаються генотипом. Навіть деякі інфекційні хвороби (поліомієліт, туберкульоз), хоч і викликаються факторами вірусної або бактеріальної природи, у деякій мірі залежать від спадкової схильності. Спадкова схильність виявлена для захворювань цукровим діабетом, деякими формами раку, тощо.

У 1999 році була опублікована стаття американських дослідників, які вивчали вклад спадковості і середовища у здатність дітей до навчання. Крім груп ОБ і ДБ вони включили групу усиновлених дітей – тобто варіант, коли генотипи зовсім різні, а середовище з дитячого віку однакове. Результати показали переважний вплив генотипу на здатність до навчання.

Цитогенетичний метод ґрунтується на мікроскопічному дослідженні хромосом. Нормальний каріотип людини: ♀ 44А, XX, ♂ 44А, XY.

Порушення у кількості статевих хромосом досліджують за допомогою тілець Бара. Це статевий хроматин, який являє собою конденсовану другу X-хромосому, яка інактивується у жінок ще у ранньому ембріогенезі до розвитку статевих залоз. Статевий хроматин можна визначати у будь-яких тканинах, частіше використовують епітеліальні клітини щоки – так званий букальний

зіскоб. Наявність статевого хроматину у клітинах чоловіків, відсутність його або присутність в кількості більше одного у жінок свідчить про відхилення кількості статевих хромосом від норми (табл. 12).

Таблиця 12

Кількість тілець Барра за різних наборів хромосом

Набір статевих хромосом	Стать	Наявність тілець Барра	Назва синдрому
XO	♀	немає	Шерешевського Тернера
XXX	♀	два	Трисомія за X-хромосомою
XXY	♂	одне	Клайнфельтера

В наш час використовують різноманітні методи диференційного зафарбування хромосом культивованих клітин лімфоцитів, в результаті якого хромосоми набувають характерного рисунку поперечної посмугованості. Розташування та товщина темних і світлих смуг строго індивідуальні для кожної хромосоми, що дозволяє проводити їх точну ідентифікацію і виявляти структурні перебудови. Зображення метафазної пластинки аналізується за допомогою спеціальних комп'ютерних програм, наприклад, „Метаскан”, яка ідентифікує хромосоми, розкладає їх на гомологічні пари і надає інформацію про відхилення каріотипу від норми.

Поява нових технологій молекулярної цитогенетики, заснованих переважно на *in situ* гібридизації нуклеїнових кислот, значно розширило можливості хромосомної діагностики. Завдяки успіхам молекулярної генетики людини розроблено принципово новий метод вивчення хромосом – метод флюоресцентної гібридизації *in situ* (FISH).

Межі застосування методу FISH дуже широкі: від локалізації гена до розшифровки складних перебудов між кількома хромосомами. Слід підкреслити, що поєднання молекулярно-генетичних і цитологічних методів робить майже необмеженими можливості діагностики хромосомних аномалій, як дуже складних, так і дуже дрібних за розмірами. Використання FISH-методу дозволяє побудувати цитогенетичні карти з роздільною здатністю 2-5 Мб, а його модифікації для інтерфазних хромосом – 0, 1 Мб. Таким чином, локалізація картованого за допомогою FISH-методу гена може бути встановлена з точністю до субсегмента і локусабенда.

Метод FISH може застосовуватися для діагностики анеуплоїдій в інтерфазних ядрах. Наприклад, специфічний для хромосоми 21 зонд ДНК, з'єднаний з біотином, гібридизують з денатурованими клітинами амніотичної рідини на предметному склі. У нормі, тобто якщо у плода є дисомія за хромосомою 21, в ядрі будуть видні дві флюоресцентні точки відповідного кольору. Якщо у плода трисомія, то в ядрі будуть видні 3 точки. Такий методичний прийом називають інтерфазною цитогенетикою. Метод простий, економічний і потребує мало часу (кілька годин).

Досягнення цитогенетики людини демонструє історія дослідження хронічного мієлоїдного лейкозу. “Філадельфійську” хромосому як причину хронічного мієлоїдного лейкозу (ХМЛ) ідентифікували в 1960 році. Через 30 років, завдяки появі молекулярного аналізу, Жанет Роулі виявила, що вона є продуктом транслокації між хромосомами 9 і 22, а в 1985 році, в місці злиття цих хромосом, був ідентифікований новий гібридний ген, що складається з двох генів (BCR і ABL). Подальші дослідження показали, що активація цих генів тирозинкінази лежить в основі патогенетичних механізмів розвитку фенотипу хвороби. Це відкриття сприяло створенню ліків, які блокують функцію білка BCR-ABL і з успіхом застосовуються для лікування хворих на ХМЛ.

Популяційно-генетичний метод дозволяє вивчати поширення окремих генів і генотипів у популяціях людей. Популяційно-генетичний метод, використовуючи закон Харді-Вайнберга та інші статистичні методи, дозволяє визначити генетичну структуру популяцій, частоту поширення різних алелів генів, в тому числі тих, що відповідають за розвиток спадкових хвороб, частоту гетерозиготного носійства і, таким чином, попереджувати або вчасно лікувати спадкові хвороби. За допомогою популяційно-генетичного методу можна розрахувати генетичну структуру популяцій через 10, 20 і т.д. поколінь.

Молекулярно-біологічний метод дозволив розшифрувати – „секвенувати” послідовність нуклеотидів усієї ДНК людини. Робота над реалізацією програми „Геном людини” офіційно почалася 1 жовтня 1990 р. в США під контролем Міністерства енергетики і державного інституту здоров'я США. Він тривав 13 років і у 2003 р. групою вчених із фірми “Celera” (США) було оголошено, що геном людини повністю розшифрований (секвенований). За цей час були досягнуті успіхи в галузі досліджень ДНК, розроблена складна, але

проста у використанні апаратура, вдосконалені комп'ютерні технології, без яких цю програму не можливо було би виконати.

До початку 70-х років ХХ ст. побудова генетичних карт людини просувалася дуже повільними темпами. Перший ген людини (ген кольорової сліпоти) був картований на Х-хромосомі в 1911 р, а перший аутосомний ген – лише в 1968 р. До 1973 р. на хромосомах людини було картовано 64 гена, а до 1994 р. – 5000 структурних генів і понад 60 000 маркерних ДНК-послідовностей.

У результаті виконання проекту побудована генетична карта геному людини з кроком 1сМ, отримані послідовності 99,9 % еухроматинових послідовностей геному. Незважаючи на великий розмір геному (приблизно 3,2 млн пар основ), верхня оцінка кількості структурних генів у людини не перевищує 25 тисяч; генів, що кодують не інформаційну РНК – близько 4 тисяч. Загальна довжина кодуючих ділянок генів становить 1,2 % геному.

За допомогою молекулярно-біологічних методів, зокрема ПЛР (полімеразна ланцюгова реакція), був досліджений поліморфізм за довжиною рестрикційних фрагментів та поліморфізм за довжиною коротких тандемних повторів (сателітна ДНК) в геномі людини. Вивчення такого поліморфізму значно пришвидшило процес створення генетичних карт людини.

18.3. Загальне уявлення про спадкові хвороби

У людини відомо близько 3500 форм спадкових хвороб, які вражають усі органи, системи і функції організму. Лікаряю будь-якої спеціальності доводиться стикатися із спадковою патологією. За даними Бочкова М. П. (1997) близько 5 - 5,5% дітей народжуються із спадковими або вродженими хворобами. Із них 1% – з генними хворобами, 0, 5% – з хромосомними, 3 - 3,5% – із хворобами з спадковою схильністю, 0,4% – із хворобами несумісності матері і дитини. Порушення спадкового апарату є причиною 50% спонтанних викиднів.

Необхідно розрізняти терміни “спадкові” хвороби і “вроджені” хвороби. Вроджені – ті, що виявляються при народженні, можуть бути зумовлені спадковими і не спадковими факторами. Одночасно, не всі спадкові хвороби є вродженими (очевидно, їх близько 50%). Деякі хвороби проявляються в дитячому (міопатія Дюшена, муковісцидоз), інші в зрілому (міотонічна дистрофія, хорея Геттінгтона) і навіть в похилому (хвороба Альцгеймера) віці.

Всю спадкову патологію поділяють на 5 груп:

- Хромосомні хвороби;
- Генні хвороби;
- Хвороби із спадковою схильністю;
- Генетичні хвороби соматичних клітин
- Хвороби генетичної несумісності матері і плоду.

Спадкові хвороби у суворому розумінні поділяють на генні і хромосомні. Генні хвороби викликані генними мутаціями. Хромосомні хвороби визначаються хромосомними і геномними мутаціями.

Генні хвороби передаються із покоління в покоління згідно із законами класичної генетики, в той час як більшість хромосомних хвороб, зумовлених анеуплоїдіями, взагалі не успадковуються, а хромосомні перебудови (інверсії, транслокації), передаються з додатковими перебудовами, що виникають під час мейозу.

Хвороби із спадковою схильністю можуть бути моногенними і полігенними. Для їхньої реалізації недостатньо відповідного генотипу – необхідний ще фактор або комплекс факторів середовища, які впливають на вияв генотипу у фенотипі.

18.4. Найбільш поширені хромосомні хвороби

Число описаних типів хромосомних аномалій наближається до 1000, з них більше 100 мають клінічно виражену картину і називаються **синдромами**.

Вважають, що 30-40% запліднених яйцеклітин гинуть до імплантації, можливо, саме через хромосомний дисбаланс. Сумарний внесок хромосомних аномалій у пренатальну загибель у людини складає 45%. При цьому, чим раніше переривається вагітність, тим вище ймовірність, що це зумовлено хромосомними порушеннями (анеуплоїдіями). У 2-4 тижневих викиднів хромосомні аномалії знаходять у 60-70% випадків, в I триместрі вагітності – у 50%, в II – у 25-30%, після 20 тижня – у 7% випадків.

Найбільш важкі форми дисбалансу хромосомного набору зустрічаються у ранніх викиднів. Це поліплоїдії (25%), трисомії по аутосомам (50%). Аутосомні моносомії зустрічаються рідко тому, що викликають ще більш ранню гибель зиготи. Трисомії за 1, 5, 6, 11, 19 аутосомами зустрічаються і тут дуже рідко, що свідчить про їхню велику морфологічну значимість.

Причиною хромосомних хвороб, які викликають геномні мутації, а саме анеуплоїдії, є порушення регулярного розходження гомологічних хромосом (в I-му поділі мейозу) і сестринських хроматид (в II-му поділі мейозу) до протилежних полюсів. Так, якщо дві сестринські хроматиди відійшли до одного полюсу в анафазі II, утворяться дві гамети – одна з нестачею, а друга – із надлишком однієї хромосоми. Після злиття з гаметою протилежної статі із гаплоїдним набором хромосом, у першому випадку утвориться зигота з моносомією, а в другому – з трисомією за певною хромосомою, сегрегація якої відбулася з порушенням.

До найбільш поширених серед новонароджених аномалій за кількістю ауто сом належать наступні:

Трисомія – 21 (синдром Дауна) була описана англійським лікарем Л.Дауном ще в 1866 р., але лише у 1959 р. французькі генетики Ж.Лежен і Р.Тюрягін в наборі хромосом хворих виявили додаткову малу акроцентричну хромосому.

Це найбільш поширена із усіх хромосомних аномалій. Частота народження дітей із синдромом Дауна складає 1:500 – 1:700 новонароджених і зростає з віком матері.

При хворобі Дауна виявляється ряд характерних ознак: укорочені кінцівки, маленький череп, аномалії будови обличчя. Очні щілини вузькі, з косим розрізом, є епікант. Спостерігається різного ступеня розумова відсталість. Часто спостерігається порушення будови внутрішніх органів (серця, великих судин). Ці аномалії, а також знижений імунітет часто призводять до смерті в дитячому віці.

Трисомія – 13 (синдром Патау). При цій аномалії спостерігається розщелина м'якого і твердого піднебіння, незаростання губи, мікрофтальмія, деформація вух, кисті, полідактилія і синдактилія, чисельні порушення будови внутрішніх органів – серця, нирок, травної системи. Тривалість життя таких дітей менше року. Частота народження дітей із синдромом Патау 1:5000-7000.

Трисомія – 18 (синдром Едвардса). Частота народження дітей із синдромом Едвардса 1:5000-7000. Співвідношення хворих дівчаток і хлопчиків 3:1. Хворі живуть до 2-3 місячного віку. Фенотипово синдром виявляється у деформації черепа (вузький лоб і широка з виступом потилиця), низько розташованих деформованих вухах, недорозвиненні нижньої щелепи. Пальці рук широкі і короткі, на долоні поперечна складка.

До найбільш поширених анеуплоїдій за статевими хромосомами належать наступні:

Моносомія за X-хромосомою (синдром Шерешевського-Тернера). Каріотип 44A, XO. Частота народжень дітей з синдромом 1:2000-5000. Хворі – фенотипово жінки, низького росту, статеві ознаки нівельовані. Спостерігається недорозвинення яєчників і безпліддя.

Синдром Клайнфельтера. Каріотип 44A, XXУ. Частота народжень дітей із синдромом 1:500-750. Фенотип чоловічий. Спостерігається євнухоподібний тип будови тіла, недорозвинення сім'яників, відсутність сперматозоонів, різного рівня розумова недостатність.

Трисомія за X-хромосомою. Каріотип 44A, XXX. Частота народжень 1:1000. фенотипові нормальні жінки, у 75% відмічена розумова відсталість, ризик захворювання на психоз, шизофренію. Недостатня функція яєчників.

Надлишкові Y-хромосоми. Каріотипи 44A, ХУУ; 44A, ХУУУ. Частота народжень 1:1000. Фенотипово здорові чоловіки.

До найбільш поширених хромосомних хвороб, викликаних хромосомними абераціями належать наступні.

Синдром “крик кішки”. Хвороба зумовлена делецією частини 5-ої хромосоми.

Хворі діти живуть декілька років, у них спостерігається розумове відставання, мікроцефалія, антимонголоїдний тип очей, гіпоплазія зовнішніх статевих ознак.

Транслокаційна форма синдрому Дауна. Довге плече 21-ї хромосоми транслоковане на 15-у хромосому. Фенотиповий вияв характерний для синдрому Дауна.

18.5. Найбільш поширені генні хвороби

Захворювання, викликані генними мутаціями, тобто зміною послідовності нуклеотидів у генах, називають генними. У медичній генетиці прийнято поділяти їх на хвороби, пов'язані із порушенням обміну речовин (амінокислот, ліпідів, вуглеводів, нуклеїнових кислот, металів), хвороби, пов'язані з кровотворною системою (гемофілії, анемії) та ін.

Переважає більшість генних мутацій є рецесивними. Перш ніж виявитися в гомозиготному стані, вони набувають поширення в популяції. Це так званий “генетичний тягар” популяції. Вважають,

що загальна частота генних мутацій в популяції складає 2-4%. На сьогодні відомо більше 3000 генних хвороб людини і постійно продовжують виявлятися нові. Серед 3000 моногенних захворювань найбільш поширеними є фенілкетонурія, муковісцидоз, адреногенітальний синдром, міодистрофія Дюшенна - Беккера, гемофілія А і В, галактоземія.

Деякі мутації у гомозиготному стані летальні, несумісні з життям. Це, наприклад, іхтіоз, хвороба, зумовлена рецесивним геном, локалізованим у У-хромосомі; дитяча форма амавротичної ідіотії Тея-Сакса, зумовлена рецесивним геном, локалізованим у аутосомі. За цієї хвороби у нервових клітинах відкладаються жироподібні речовини, розвиваються незворотні тяжкі порушення ЦНС.

Гомозиготний стан домінантної мутації, локалізованої в аутосомі, викликає смерть носія, в гетерозиготному – хворобу, відому як брахідактилія (вкорочені пальці).

Також гинуть гомозиготи за геном серпоподібноклітинної анемії. Хвороба зумовлена заміною амінокислоти глютамін на валін у 6-му положенні β -ланцюга гемоглобіну. Гетерозиготи за цим геном мають еритроцити зміненої форми зі зниженою здатністю до перенесення кисню.

З порушеннями метаболізму амінокислоти фенілаланіну пов'язано декілька спадкових хвороб. Фенілкетонурія клінічно була описана норвезьким лікарем Фелінгом у 1934 р., але лише через 19 років було встановлено, що цей спадковий дефект пов'язаний із недостатністю фенілаланін-4-гідроксилази. Частота поширення хвороби серед європейців приблизно 1:1000. В сечі і крові хворих накопичується проміжний продукт метаболізму фенілаланіну – фенілпіровиноградна кислота, яка викликає токсикоз нервових клітин мозку. Дитина народжується здоровою, але протягом 1-го року життя у неї руйнується ЦНС. Хвороби можливо уникнути за ранньої діагностики і за умови переведення дитини на дієту, що не містить фенілаланіну. У жінок, яких вилікували від фенілкетонурії, можуть народжуватися діти з розумовою відсталістю, тому що фенілпіровиноградна кислота проходить через плацентарний бар'єр і руйнує нервові клітини плоду. З порушенням інших ланцюгів обміну фенілаланіну пов'язані такі хвороби як альбінізм, кретинізм, тирозиноз, алкаптонурия.

До хвороб порушення мінерального обміну належить спадкова форма рахіту, зумовлена порушенням засвоєння кальцію і хвороба

Коновалова-Вільсона, пов'язана із нестачею церулоплазміну, який зв'язує і виводить із організму надлишок міді. Мідь нагромаджується у клітинах печінки і мозку, викликаючи їх дегенерацію.

18.6. Роль медико-генетичного консультування у попередженні спадкових хвороб. Пренатальна діагностика вроджених і спадкових хвороб

Метою медико-генетичного консультування є зниження тягаря патологічної спадковості у популяції, а завдання окремої консультації – інформація сім'ї про міру можливого ризику і допомога в прийнятті вірного рішення.

Завдання медико-генетичного консультування полягають у:

- Встановленні характеру успадкування хвороби;
- Допомоги у встановленні діагнозу;
- Запобіганні родинним хворобам;
- Виявленні гетерозиготних носіїв хвороби;
- Направлення при потребі на дородову (пренатальну)

діагностику.

Під час медико-генетичного консультування використовують генеалогічний, біохімічний, цитогенетичний, електрофізіологічний та інші методи.

Із розвитком знань щодо генних хвороб людини значення медико-генетичного консультування і його внесок у суспільну охорону здоров'я буде зростати.

Проведення пренатальної діагностики спадкових хвороб і вроджених вад розвитку рекомендується в наступних випадках:

1. вік жінки більше 35 років, чоловіка більше 40 років;
2. наявність структурних перебудов хромосом (особливо транслокації або інверсії) у одного з батьків;
3. гетерозиготний стан обох батьків при аутосомно-рецесивних захворюваннях або тільки у матері по зчепленим з X-хромосою генам;
4. наявність у батьків домінантного захворювання;
5. певні випадки дії іонізуючого випромінювання, ліків або вплив інших мутагенних і тератогенних факторів.

Методи. Пренатальна діагностика здійснюється за допомогою різних методів: ультразвукове сканування (ультрасонографія), контрастна рентгенографія, амніо і фетоскопія, амніоцентез. Останній метод має найвищу визначальну здатність завдяки використанню

нативних (неушкоджених) клітин, культури клітин або амніотичної рідини.

Ультразвукове дослідження ґрунтується на здатності УЗ хвиль відбиватися від поверхні поділу двох фаз (середовищ), які відрізняються за густиною, що дозволяє отримати їхнє зображення на екрані електронно-променевої трубки. Перше дослідження проводиться на 14-20 тижні вагітності, коли точно визначається величина і кількість плодів, їхня відповідність строкам вагітності, наявність аномалій голівки, хребта, кінцівок, плаценти тощо.

Паралельно з УЗД проводиться визначення α -фетопротейна в амніотичній рідині (при вадах ЦНС). Збільшення концентрації АФП в амніотичній рідині більше 10000 нг/мл при термінах вагітності 16-20 тижнів може вказувати на наявність у плода від розвитку ЦНС. Профілактика – вживання фолієвої кислоти.

Амніо- або фетоскопія – метод візуального спостереження або фотографування плода в порожнинні матки через еластичний зонд.

Цей метод застосовується для діагностики видимих вроджених аномалій, для отримання біопії шкіри плода і крові із пуповинних судин, що дозволяє діагностувати спадкові гемоглобінопатії, еритроцитарні ензимопатії та імунодифіцитні стани.

Метод амніоцентеза має найбільше значення із усіх методів пренатальної діагностики. Амніоцентез проводять після попереднього УЗ дослідження, за допомогою якого точно визначають розміщення плаценти, строки вагітності, визначають деякі важкі пороки розвитку плоду і матки.

Оптимальним терміном для проведення амніоцентезу є 15-17 тий тиждень вагітності з точки зору технічної можливості отримання амніотичної рідини, а також у зв'язку з тим, що в цей час є достатня кількість живих клітин, які можна досліджувати.

Для визначення статі плоду і порушень в кількості статевих хромосом достатньо отримати 2-5 мл навколоплідної рідини. Після центрифугування осад наносять краплями на предметне скло, висушують і фарбують для визначення «Х» або «У» хроматину. Застосування цього метода дозволяє визначити стать плоду з точністю до 97%.

Для визначення каріотипу плоду необхідно отримати 15-20 мл навколоплідної рідини.

Для діагностики спадкових дефектів обміну речовин досліджують культивовані клітини амніотичної рідини, додатково –

некультивовані і амніотичну рідину. Хоча біохімічні дослідження ускладнені наявністю в амніотичній рідині клітин матері, особливостями метаболізму культивованих клітин тощо, однак цей метод має великі перспективи.

На даний час за допомогою амніоцентезу можна діагностувати усі хромосомні аномалії, всі хвороби, зчеплені з X-хромосою, більше 60 спадкових хвороб (дефектів обміну речовин, гемоглобінопатії, деякі вродженні вади розвитку).

18.7. Генна терапія

Розвиток молекулярної біології привів до появи у XXI столітті нового напрямку терапії – генотерапії – та дискусій щодо ефективності й безпечності її використання під час лікування хвороб людини.

Сьогодні до генотерапії відносять різні аспекти лікування людей за допомогою методів молекулярної біотехнології. Так, розглядають лікування біологічно активними молекулами – інтерфероном, інтерлейкіном, соматотропіном, інсуліном, факторами згортання крові, антитілами та ін. інфекційних і спадкових хвороб людини в якості непрямой генотерапії. Таке лікування не є генотерапією у суворому сенсі цього слова, адже воно не зачіпає власне гени. Тим не менше такий метод лікування спадкових хвороб заслуговує на позитивну увагу.

Інші два аспекти безпосередньо генотерапії стосуються втручання в будову дефектних генів соматичних або генеративних тканин людини. Дослідження у напрямку виправлення дефектів генів соматичних тканин і клінічні випробування ведеться достатньо інтенсивно. Можна відзначити успіхи і невдачі дослідників, які працюють у цьому напрямку.

Оскільки генна терапія являє собою новий напрям у медичній генетиці, а хвороби, які намагаються лікувати цим способом, дуже різноманітні, було створено чимало оригінальних методичних підходів до вирішення цієї проблеми. В даний час дослідження по генотерапії в основному спрямовані на корекцію генетичних дефектів соматичних, а не статевих клітин, що пов'язано з етичними і чисто технічними проблемами, а також з міркуваннями генетичної безпеки.

Нові підходи до генної терапії соматичних клітин можна поділити на дві великі категорії: генна терапія *ex vivo* (поза організмом) та *in vivo* (всередині організму).

Генна терапія *ex vivo* передбачає такі етапи: 1) отримання клітин від хворого; 2) виправлення генетичного дефекту шляхом перенесення потрібного гена в ці ізольовані клітини; 3) добір і накопичення генетично “виправлених” клітин; 4) інфузія або трансплантація цих клітин пацієнту.

Для того, щоб процедура переносу генів у дослідах *ex vivo* була ефективною, а потрібний ген стабільно зберігався і експресувався, потрібні надійні вектори. Найкращими для цієї мети виявилися вектори, отримані на основі ретровірусів мишей. Для переносу генів в клітини-мішені, що інтенсивно діляться, останні обробляють очищеними частками з упакованою ДНК ретровірусного вектора, або ж клітини-мішені і клітини з “упакованим” ретровірусом культивують сумісно. Трансдуковані клітини-мішені тестують на наявність синтезу продукту “терапевтичного” гена, відсутність ретровірусів дикого типу і на ефективність росту та функціонування. Після зазначеного тестування трансдуковані клітини нарощують у великих кількостях і з різними інтервалами вводять пацієнту

Найбільш вірогідними кандидатами для проведення генної терапії *ex vivo* з допомогою ретровірусних векторів є пацієнти із спадковими хворобами, для лікування яких застосовують трансплантацію кісткового мозку. Терапевтичний ефект пересадки кісткового мозку пояснюється наявністю в ньому тотипотентних стовбурових клітин, які зустрічаються з частотою $10^{-4} - 10^{-5}$. Ці клітини здатні до проліферації і диференціювання в різні типи клітин, такі як В- та Т-лімфоцити, макрофаги, еритроцити, тромбоцити і остеобласти.

Генно-інженерна модифікація тотипотентних стовбурових клітин з наступною інфузією або трансплантацією їх пацієнту сьогодні розглядається як основний спосіб генної терапії *ex vivo*. На жаль, стовбурові клітини кісткового мозку важко виділити і культивувати. Тому за генної терапії захворювань кровотворної системи більш зручно використовувати кров пуповини, яка містить стовбурові клітини. В останні роки розроблено технологію отримання стовбурових клітин із клітин шкіри, що дає можливість відмовитись від використання ембріонів та інших дефіцитних джерел стовбурових клітин.

В 1990 р. була зроблена перша спроба застосування генотерапії для лікування синдрому комплексного імунодефіциту - SCID у двох дівчат. В цьому випадку клоновану кДНК аденозиндезамінази (АДА)

вводили в лімфоцити, отримані від кожної пацієнтки, і ці модифіковані клітини культивували і протягом двох років вводили пацієнткам. Через чотири роки після початку лікування у обох дівчат спостерігалась експресія гена АДА і ослаблення симптомів SCID. Цей дослід не був переконливим доказом власне генної корекції у пацієнтів, але довів нешкідливість самої процедури генної терапії.

Прикладом успішної генної терапії *ex vivo* з використанням аутологічних (власних) клітин є лікування пацієнтки, гомозиготної за рецесивним геном сімейної гіперхолестеролемії. Її гепатоцити не мали рецепторів ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). В гепатоцити пацієнтки ввели кДНК ЛПНЩ-рецептора і здійснили інфузію цих гепатоцитів в печінку хворої, де вони прижились і виробляли функціонуючий рецептор як мінімум 18 місяців.

Генна терапія *in vivo* передбачає доставку необхідного для лікування гена безпосередньо в клітини певних тканин хворого. Ретровірусні вектори проникають лише у клітини, які діляться, однак у багатьох тканинах дорослої людини більшість клітин втрачає здатність до поділу. Саме тому розроблено чимало інших (вірусних і не вірусних) векторних систем доставки “терапевтичних” генів до тканин-мішеней організму: аденовірусні, дефектні за реплікацією ретровірусні та ін. Так, аденовірусні вектори, у яких вірусний ген E1 замінено на “терапевтичний” ген, використали в клінічних випробуваннях у генній терапії муковісцидозу. Векторні системи, створені на основі аденоасоційованих вірусів, випробовуються на ефективність трансдукції *in vivo* гепатоцитів хворих на гемофілію та клітин легенів хворих на муковісцидоз.

У більшості випадків генної терапії використовують клоновані генетичні конструкції, які компенсують функцію білків, що не синтезуються в організмі хворого або синтезуються у дефектній формі. Однак є чимало хвороб, пов’язаних з надпродукцією білків. Для лікування таких хвороб розроблено терапевтичні системи з використанням “антигенних” або “антизмістовних” олігонуклеотидів. Олігонуклеотид, який гібридизується з самим геном і блокує його транскрипцію, називають “антигенним” а той, що гібридизується з відповідною іРНК, – “антизмістовним”. Проведені доклінічні випробування показали, що “антизмістовні” олігонуклеотиди є досить ефективними лікарськими засобами. Вивчається можливість їх використання для лікування стенозу коронарних і сонних артерій, атеросклерозу, цукрового діабету і т. ін.

Стосовно втручання у гени клітин зародкового шляху, які передаються безпосередньо нащадкам, то на ці дослідження на сьогодні накладено мораторій як із етичних міркувань, так і через потенційну небезпеку таких втручань. Хоча необхідно відмітити, що лікування спадкових хвороб на клінічному а не генетичному рівні може призвести до поширення генних хвороб в популяції людини. Зростання частоти рецесивних алелей навіть з летальним ефектом – процес довготривалий, тим не менше необхідно передбачати такі наслідки і попереджати їх за допомогою інших методів, зокрема, пренатальної діагностики, генетичної дактилоскопії, медико-генетичного консультування та інших, які на сьогодні широко використовуються у економічно розвинених країнах.

Висновки

1. Генетика людини вивчає явища спадковості і мінливості у популяціях людей, особливості успадкування нормальних і патологічних ознак, залежність захворювання від генетичної схильності і факторів середовища.

2. На людину поширюються всі генетичні закономірності успадкування, хоча біосоціальна сутність людини значно ускладнює генетичний аналіз.

3. Для вивчення генетики людини використовують як традиційні методи – близнюковий і дерматогліфічний, так і більш сучасні: цитогенетичний, генеалогічний, популяційно-статистичний та молекулярно - біологічний.

4. У людини відомо близько 3500 форм спадкових хвороб, які вражають усі органи, системи і функції організму.

5. Спадкові хвороби у суворому розумінні поділяють на генні і хромосомні. Генні хвороби викликані генними мутаціями. Хромосомні хвороби визначаються хромосомними і геномними мутаціями.

6. Метою медико-генетичного консультування є зниження тягаря патологічної спадковості у популяції, а завдання окремої консультації – інформація сім'ї про міру можливого ризику і допомога в прийнятті вірного рішення.

7. Розвиток молекулярної біології привів до появи у ХХІ столітті нового напрямку терапії – генотерапії, до якої відносять різні аспекти лікування людей за допомогою методів молекулярної біотехнології.

19. ОСНОВИ ІМУНОГЕНЕТИКИ

19.1. Поняття про імунітет

Імунна система захищає тварин від інфекцій. Кожна хребетна тварина, яка пошкодженням імунної системи, неминуче загине, якщо його не ізолювати від інфекційних агентів.

Імунність означає нечутливість до певного збудника хвороби, а імунітет – здатність організму захищати власну цілісність. Напрямок генетики, який вивчає генетичні механізми імунної відповіді, називають імуногенетикою.

Захист від чужорідних макромолекул, мікроорганізмів і клітин здійснюється за допомогою двох систем – неспецифічного і специфічного імунітету. Неспецифічний імунітет діє як перша лінія захисту на основі реакції запалення і фагоцитозу.

Друга і більш складна система ґрунтується на специфічних функціях лімфоцитів – клітин крові, які розпізнають чужорідні макромолекули (антигени) і реагують на них або безпосередньо, або синтезом захисних білкових молекул-антитіл.

Антигеном може бути не кожна речовина. Вона повинна бути чужорідною, макромолекулярною (з молек. масою більше 10-12 кДа) і мати стійку хімічну структуру. До типових антигенів відносяться білки і полісахариди.

Набутий імунітет характеризується наступними властивостями:

1. Організм відрізняє власні антигени від чужорідних.
2. Здатність відрізнити запам'ятовується. Це так звана імунологічна “пам'ять”.
3. “Пам'ять” специфічна, запам'ятовується лише контакт з певним антигеном. Специфічність пам'яті дуже висока.
4. Імунну відповідь на чужорідну макромолекулу можливо вибірково пригнітити, якщо ввести її у організм, що розвивається, внутрішньоутробно або у перші години після народження. Таке пригнічення реакції на білок називають толерантністю.

Систему набутого імунітету широко використовують для вакцинації, тобто введення ослаблених або убитих мікроорганізмів чи виділених із них макромолекул. Вакцинація є основним методом запобігання таким хворобам як віспа, туберкульоз, поліомієліт, сибірська виразка та ін. Набутий імунітет є основною перепорою для пересадки органів і тканин від однієї людини до іншої. Для подолання бар'єру несумісності використовують препарати, які пригнічують імунну систему.

Існує два типи імунітету: гуморальний і клітинний, які пов'язані із функціонуванням різних типів лімфоцитів. Лімфоцити, які дозрівають в тимусі (вилочковій залозі) називають Т-лімфоцитами на відміну від В-лімфоцитів, які розвиваються у кістковому мозку. Клітинний імунітет забезпечують Т-лімфоцити, а гуморальний – як В- так і Т-лімфоцити. Клітинний імунітет опосередковується переважно специфічними Т-клітинами – цитотоксичними Т-лімфоцитами, або кілерами (CTL) і направлений проти клітин, які несуть на своїй поверхні чужорідні антигени.

Активація як клітинної так і гуморальної імунної відповіді потребує цитокінів, продукуємих Тн-клітинами (хелперами), які у свою чергу активуються у випадку, коли антиген з'являється у комплексі з молекулами білків, які кодує локус гістонесумісності МНС, на поверхні спеціальних клітин, так званих антигенпредставляючих клітин (АРС). Ці клітини (макрофаги, В-лімфоцити, дендритні клітини) поглинають антигени і потім виділяють його частину в комплексі з молекулою МНС на своїй мембрані. Потім Тн-клітини розпізнають антиген, зв'язаний з молекулою МНС на поверхні антигенпредставляючих клітин.

Гуморальна відповідь імунної системи включає взаємодію В-клітин з антигеном, наступну їх проліферацію і диференціацію в плазматичні клітини, які секретують антитіла. Коли антитіла зв'язуються з антигеном, ці комплекси тим чи іншим чином видаляються із організму.

Незважаючи на те, що антигени звичайно мають великі розміри, вони розрізняються В- або Т-лімфоцитами за невеликими ділянками антигенів – антигенними детермінантами або епітопами, з якими зв'язуються. В-клітини розрізняють епітопи самостійно, а Т-клітини лише коли вони розміщені на поверхні антигенпредставляючих клітин в комплексі з молекулою МНС.

Частина антигена, яка взаємодіє з білками МНС, називається агритопом.

19.2. Синтез імуноглобулінів

Яким чином побудовані антитіла і рецептори лімфоцитів? Зрозуміло, що структура їх повинна бути незвичайною, адже вони високоспецифічно розрізняють величезну кількість антигенів і любий чужорідний білок, полісахарид або синтетичну молекулу, яка не зустрічається в природі. Антитіла є імуноглобулінами.

У ссавців, включно людину, зустрічається п'ять класів імуноглобулінів: Ig M, Ig G, Ig A, Ig D, Ig E.

Імуноглобуліни усіх класів побудовані за загальним планом. До їхнього складу входить два довгих поліпептидних ланцюга H – (heavy – важкий) з молекулярною масою біля 50 кДа і двох коротких L – (light – легкий) з молекулярною масою 25 кДа. Ланцюги з'єднані між собою дисульфідними містками. Рецептор лімфоцитів на відміну від антитіл – гетеродимер, що складається із двох різних ланцюгів – α і β з молекулярною масою біля 50 кДа, з'єднаних одним дисульфідним зв'язком. В основі структури імуноглобулінів міститься подібна повторювальна ланка (домен) приблизно із 110 амінокислот, що закручені у глобули. Кожний домен в молекулі антитіла виконує свою біологічну функцію, а найбільш важливу з них – розпізнавання і зв'язок з антигеном – здійснюють кінцеві домени. Пара кінцевих доменів (один із H- ланцюга, інший із L- ланцюга) утворює активний центр, унікальну по будові порожнину, яка розпізнає в молекулі антигена невеликі дискретні ділянки із 4-8 амінокислот.

Ці ділянки антигену підходять до структури активного центра як “ключ до замка”, утворюючи міцні нековалентні зв'язки антигена з антитілом. Різні антитіла відрізняються один від одного будовою активних центрів. Яким чином не дуже велика кількість генів, що кодують молекули антитіл забезпечує синтез величезного різноманіття імуноглобулінів? Відповідь на це питання була одержана японським вченим Сузуму Тонегаво наприкінці 1970-х років, за що він отримав Нобелівську премію у 1987 р. Клітини мишиної мієломи продукували лише один тип антитіл і у цих клітинах були розміщені поруч гени, що відповідають за синтез C і V ділянок H- і L- ланцюгів, які в ДНК ембріональних клітин і спермі просторово розділені.

По-перше, джерелом існування різних імуноглобулінів є випадкове поєднання п'яти існуючих типів важких ланцюгів μ , γ , α , δ , ϵ із двома типами легких ланцюгів (χ (каппа) і λ).

По-друге, спостерігається величезна різноманітність будови H і L-ланцюгів. α -ланцюги кодуються двома основними групами генів – χ і λ , розташованих у різних хромосомах. До складу кожної групи належать три різні послідовності ДНК: послідовності V_L – варіабельні ділянки, які кодують перші 97 амінокислотних залишків з N-кінця ланцюга, незначне за кількістю сімейство послідовностей J_L (jointing – з'єднуючий), які кодують наступні 10-12 залишків і один або декілька генів C_L (константи), які кодують C-кінцеву половину L-ланцюга. У людини в кожному із сімейств генів v_λ і v_χ нараховується, за різними даними 90 – 300 генів, а сімейства генів J_λ і J_χ складаються із різних послідовностей. Таким чином, комбінування цих послідовностей може привести як найменше до кодування тисячі різних v_L -ділянок (5 x 200) ланцюга α імуноглобуліна.

Фрагменти H-ланцюга кодуються групою послідовностей, локалізованих у хромосомі, відмінній від обох хромосом, що містять гени L-ланцюгів. Варіабельна ділянка H-ланцюга кодується трьома групами (родинами) генів: V_H (близько 300 варіантів), D (не менше 10 варіантів) і J_H (4 різних послідовностей). З них може бути утворено приблизно 12000 комбінованих генів важких поліпептидних ланцюгів. В процесі диференціації B-лімфоцитів відбувається перебудова ДНК: окремі ділянки генів C_H , V_H , J_H і D_H , розміщені у вихідній хромосомі досить далеко один від одного, виявляються розташовані поруч. Відбувається синтез певного L-ланцюга і певного H-ланцюга. Кожний B-лімфоцит здатен синтезувати лише один тип антитіл, але різноманіття B-лімфоцитів величезна. Більшість із них ніколи не будуть потрібні організму.

В зародкових клітинах родини генів V_H , J_H і D_H розташовані перед родиною C_H . Кожен із генів V_H містить власну промоторну послідовність, яка стає функціонально активною після об'єднання конкретного гена V_H з одним із генів родини D і з одним родини J_H . Гени V і C мають переривчасту структуру. Таким чином виникає транскрипційна одиниця, з якої за рахунок альтернативного сплайсингу можуть зчитуватись μ або δ варіанти важкого ланцюга.

Альтернативний сплайсинг – процесинг різних іРНК із однакової про-мРНК за рахунок вирізання різних інтронів. Транс –

сплайсинг полягає в тому, що зшиваються екзони різних генів, які можуть знаходитися навіть у різних хромосомах.

Точного механізму перебудови ДНК невідома. Існує декілька гіпотез (моделей):

1) делеційна модель, яка передбачає вилучення (делеції) проміжних послідовностей ДНК;

2) інверсійна модель, згідно з якою проміжний матеріал повертається на 180 °С, що призводить до зближення і з'єднання V, J, D послідовностей;

3) модель нерівного кросинговеру між сестринськими хроматидами (реплікованими копіями гена). В одній з хроматид утворюється функціонуючий ген і виникає делеція, в іншій – ділянка між V і J подвоєна (дуплікована).

Жодна із моделей не доведена на сьогодні, можливо, що мають місце всі процеси.

Слід зазначити, що, крім розмаїття комбінацій окремих частин імуноглобулінових генів, значний внесок у різноманітність останніх вносять соматичні мутації, тобто структурні зміни в цих складових частинах гена.

Згідно теорії Ф. Бернета, запропонованої у 1957 р. і підтвердженої пізніше експериментально, одна клітина В-лімфоцитів синтезує лише один тип антитіл, які локалізуються на її поверхні. Антитіло специфічно приєднується до антигена із відповідною будовою активного центру і активує лімфоцит. Активований лімфоцит вступає у поділ і диференціацію. Внаслідок цього виникає клон клітин (500 - 1000), які не лише синтезують певні антитіла, але і виділяють їх у середовище.

Таким чином, сутність імунної відповіді полягає у відборі відповідного клону В-лімфоцитів і їх стимуляції до поділу. Толерантність – втрата клону клітин внаслідок їхнього контакту з антигеном у процесі дозрівання лімфоцита.

19.3. Імунні хвороби

Хворобою імунної системи є СНІД (синдром набутого імунодефіциту). Збудником є ретровірус ВІЛ (вірус імунодефіциту людини). На вірусній молекулі РНК за допомогою зворотної транскриптази синтезується ДНК, яка вбудовується в геном господаря. Внаслідок транскрипції провірусної ДНК і зборки вірусних часток клітина – господар гине. Особливістю ВІЛ є те, що

він адсорбується на поверхні лише тих клітин, які містять мембранний CD4 білок. Цей білок містять переважно T_H лімфоцити, які відіграють важливу роль у координації роботи усієї імунної системи людини. Руйнування лімфоцитів цього типу зумовлює імуносупресорну дію ВІЛ. Безпечні для здорової людини мікроорганізми викликають у хворих людей важкі інфекційні хвороби.

У роботі імунної системи є багато випадків порушень, коли вона приймає власні антигени за чужорідні та знищує їх. У таких випадках виникають аутоімунні захворювання. Ними хворіють багато людей. Наприклад, лише у США 6,5 млн людей страждають на ревматоїдний артрит – найбільш розповсюджену аутоімунну хворобу. Юнацький діабет розвивається у 11-12 років і вражає до 0,5 % населення. За цієї хвороби руйнуються острівцеві клітини підшлункової залози, яка продукує інсулін. Для хвороби характерна поява аутоантитіл, які зв'язуються з цитоплазматичними або з мембранними білками острівцевих клітин.

Розсіяний склероз – це хронічне аутоімунне захворювання центральної нервової системи, пов'язане з руйнуванням мієліну – білково-ліпідної оболонки аксона. В результаті виникають різні неврологічні порушення, починаючи від нерозбірливої мови до параліча.

Усього відомо близько 80 різних аутоімунних хвороб.

Висновки

1. Напрямок генетики, який вивчає генетичні механізми імунної відповіді, називають імуногенетикою.
2. Клітинний імунітет забезпечують Т- лімфоцити, а гуморальний – як В- так і Т- лімфоцити.
3. Антитіла є імуноглобулінами, які високоспецифічно розрізняють величезну кількість антигенів.
4. Джерелом існування величезної кількості різних імуноглобулінів є випадкове поєднання п'яти існуючих типів важких ланцюгів μ , γ , α , δ , ϵ із двома типами легких ланцюгів (χ (каппа) і λ (ламбда)).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Айала Ф. Введение в популяционную и эволюционную генетику / Ф. Айала.– М.: Мир, 1984. – 230 с.
2. Айала Ф. Современная генетика. В 3-х томах / Ф. Айала, Дж. Кайгер. – М.: Мир, 1988.
3. Алтухов Ю. П. Генетические процессы в популяции / Ю. П. Алтухов. – М.: Мир, 1983. – 279 с.
4. Биологический энциклопедический словарь. – М.: Сов. энциклопедия, 1986. – 831с.
5. Гайсимович А. Е. Зарождение и развитие генетики / А. Е. Гайсимович. – М.: Наука, 1988. – 423 с.
6. Генетика: підручник / А. В. Сиволоб, С. Р. Рушковський, С. С. Кир'яченко та ін.; за ред. А. В. Сиволоба. – К.: Видавничо-поліграфічний центр "Київський університет", 2008. – 320 с.
7. Гершензон С. М. Тропой генетики / С. М. Гершензон. – К.: Наукова думка, 1992. – 176 с.
8. Глик Б. Молекулярная биотехнология / Б. Глик, Дж. Пастернак. – М.: Мир, 2002. – 590 с.
9. Давиденко О. Г. Нехромосомная наследственность: Курс лекций / О. Г. Давиденко.– Минск: БГУ, 2001. – 189 с.
10. Жимулев И. Ф. Общая и молекулярная генетика / И. Ф. Жимулев. – Новосибирск: Изд-во Новосиб. ун-та: Сиб. унив. изд-во, 2002. – 459 с.
11. Жученко А. А. Рекомбинация в эволюции и селекции / А. А. Жученко, А. Б. Король. – М.: Наука, 1985. – 400с.

12. Захаров И. А. Генетические карты высших организмов / И. А. Захаров. – Л.: Наука, 1979. – 157с.
13. Инге-Вечтомов С. Г. Генетика с основами селекции / С. Г. Инге-Вечтомов. – М.: Высшая школа, 1989. – 591с.
14. Клаг У. С. Основы генетики / У. С. Клаг, М. Р. Каммингс. – М.: Техносфера, 2007. – 896с.
15. Корочкин Л. И. Введение в генетику развития / Л. И. Корочкин. – М.: Наука, 1999. – 253 с.
16. Льюин Б. Гены / Б. Льюин. – М.: Мир, 1987. – 896 с.
17. Сингер М., Берг П. Гены и геномы / М. Сингер, П. Берг. В 2-х томах.– М.: Мир, 1998. – Т. 1 – 377 с., Т. 2 – 394 с.
18. Смирнов В. Г. Цитогенетика / В. Г. Смирнов.– М.: Высшая школа, 1991. – 248 с.
19. Стрельчук С. І. Генетика з основами селекції / [С. І. Стрельчук, С. В. Демидов, Г. Д. Бердишев та ін.]. – К.: Фітосоціоцентр, 2000. – 292с.
20. Тоцький В. М. Генетика / В. М. Тоцький. – Одеса: Астропринт, 2008. – 712с.
21. Фогель Ф. Генетика человека. В 3-х томах. Пер. с англ. / Ф. Фогель, А. Мотульски. – Т. 1. – М.: Мир, 1989. – 312 с., Т. 2:– М.: Мир, 1990. – 378 с., Т. 3. – М.: Мир, 1991. – 366 с.

Лісовська Тетяна Павлівна

ГЕНЕТИКА

Курс лекцій для студентів біологічного факультету денної і заочної
форми навчання

Друкується в авторській редакції

Підписано до друку 2.12.2014 р. Формат 60x 84/16
Ум. друк. арк. 12,3. Зам.№205. Тираж 150.
Папір офсетний. Гарнітура Times. Друк офсетний.
Друк ПП Іванюк В.П. 43021, м. Луцьк, вул. Винниченка, 65
Свідоцтво Держкомінформу України
ВЛн №31 від 04. 02. 2004 р.