

ЗМІСТ

	Передмова	3
	Історія розвитку генетики	4
	Історія розвитку психогенетики	15
Розділ I.	Біохімічні основи спадковості	19
	1. Будова і синтез ДНК	20
	2. Будова і види РНК	26
	3. Біосинтез білка	28
Розділ II.	Цитологічні основи спадковості	43
	1. Будова і життєві функції клітини	43
	2. Будова і функції ядра	50
	3. Каріотип людини	53
	4. Поділ клітини	60
Розділ III.	Основні поняття і терміни сучасної генетики. Закономірності успадкування ознак	73
Розділ IV.	Особливості спадковості людини	100
Розділ V.	Спадковість і патологія	130
	1. Чинники виникнення аномалій розвитку організму. Поняття про тератогени та їх дію	130
	2. Фактори ризику, що ускладнюють перебіг вагітності і народження здорової дитини	137
	3. Роль спадковості та навколишнього середовища у генезі хвороб	142
Розділ VI.	Спадкові хвороби	150
	1. Молекулярні хвороби	152
	1.1 Порушення метаболізму амінокислот	154
	1.2 Порушення обміну металів	162
	1.3 Фармакогенетичні ензимопатії	163
	1.4 Спадкові дефекти неферментних білків	165
	1.5 Мітохондріальні хвороби	166
	2. Хромосомні хвороби	168
	3. Поліфакторні спадкові захворювання	181
Розділ VII.	Основи психогенетики	185
	1. Методи психогенетичних досліджень	185
	2. Генетика психічних розладів. Хромосомні аберації та поведінка людини	188
	3. Психогенетика сенорних здібностей	199
	4. Психогенетика аномальної та девіантної поведінки	200
	5. Психогенетика індивідуальних відмінностей	203
	6. Психогенетика геніальності	210
	Глосарій	218

Передмова

Запропонований вашій увазі навчальний посібник побудований з урахуванням завдань навчального курсу “Генетика людини з основами психогенетики”.

Основним завданням навчального посібника є навчання основ генетики людини та психогенетики, що має виключне значення для студентів – майбутніх педагогів, дефектологів, психологів.

У посібнику розкрито чинники виникнення аномалій розвитку дитини, вплив тератогенів на організм, фактори ризику, що ускладнюють перебіг вагітності та народження здорової дитини, роль спадковості та навколишнього середовища у генезі хвороб; біохімічні та цитологічні основи спадковості; основні поняття і терміни сучасної генетики; особливості спадковості людини; спадкові та молекулярні хвороби; природу психічних розладів; хромосомні аберації; причини аномальної і девіантної поведінки людини; психогенетику психічних розладів, алкоголізму, сенсорних властивостей, темпераменту, інтелекту.

У навчальному посібнику подано сучасну інформацію з галузей генетики, психогенетики, цитології, молекулярної біології, біотехнології тощо, а також глосарій, який сприятиме засвоєнню студентами вищих педагогічних закладів генетичних термінів і понять.

Навчальний посібник за структурою побудований як курс лекцій, після викладу навчального матеріалу вміщено питання для самоконтролю засвоєння знань студентів.

Створюючи навчальний посібник для студентів, автори включили в його текст науково-популярну інформацію під рубриками "Історична довідка", "Важливо знати, що...", "Цікаво знати, що".

Вважаємо, що цей матеріал допоможе поглибити науковий виклад, зробити його привабливішим емоційно як у процесі фахової підготовки, так і в майбутній професійній діяльності.

З повагою і побажанням успіхів автори

ІСТОРІЯ РОЗВИТКУ ГЕНЕТИКИ

Генетика (грец. *genetikos* – походження) – вивчає закономірності спадковості і мінливості, які відносяться до основних властивостей живої матерії, всіх організмів.

Предметом генетики є вивчення законів успадкування, збереження, мінливості та реалізації генетичної інформації в органічному світі.

Об'єктом генетичних досліджень можуть бути як високоорганізовані представники живого світу – рослини, тварини, так і бактерії і віруси.

Таємниця спадковості цікавила людство з незапам'ятних часів. Вже у давньоіндійських епосах «Махабхарата», «Рамаїяна» (VI–V ст. до н.е.) висловлювались думки про наявність у живих істот спадкових властивостей, якими пояснюється схожість дітей з батьками. Поступово було накопичено багато даних відносно передачі різних ознак від батьків нащадкам у рослин, тварин і людей.

Розвиток науки про спадковість та мінливість сприяло вчення Ч. Дарвіна «Походження видів», яке внесло в біологію історичний метод дослідження еволюції організмів.

Ще однією умовою, яка сприяла становленню генетики як науки, було дослідження і вивчення будови і поведінки соматичних і статевих клітин. Мітоз був відкритий у 1872 р. російським ботаніком І.Д. Чистяковим (1843–1877), а в клітинах тварин – у 1878 р. російським гістологом П.І. Перемежко (1833–1894). Детальні дослідження процесів поділу клітин були виконані дещо пізніше на рослинних об'єктах Е. Страсбургером (1870) і на клітинах тварин В. Флемінгом (1879–1822). Одночасно із вивченням мітозу соматичних клітин відбувалося дослідження розвитку статевих клітин і механізми запліднення у тварин і рослин. О. Гертвіг у 1876 р. вперше в голкошкірих дослідив злиття сперматозоїда з ядром яйцеклітини. Н.Н. Горожанкін і Е. Страсбург дослідили такий процес для рослин.

Основні закономірності спадкової передачі генів розкриті чеським вченим Г. Менделем (1822–1884). У 1865 р. на засіданні Товариства природодослідників у м. Брно (Чехія) він зробив повідомлення про свої дослідження, а у 1866 р. вийшла його праця «Досліди над рослинними гібридами». В цій роботі були сформульовані закони непрямого успадкування генів, які стали основою генетики.

У 80-х роках XIX ст. В. Вальдейер вперше застосував термін «хромосоми». У цей період Л. Гейзером, Л. Гиняром, Е. ван Бенеденом було відкрито розщеплення хромосом. Підтвердження ядерної теорії спадковості було проведено німецьким цитологом-ембріологом Т. Бовері з морськими їжаками. Він встановив різницю між хроматином статевих і соматичних клітин, експериментально довів теорію індивідуальності хромосом, і одночасно з К. Раблем встановив, що число і форма хромосом характерні і постійні для кожного виду рослин і тварин.

Е. ван Бенеден, Т. Бовері та інші дослідники описали складні процеси, які відбуваються при утворенні гамет (мейоз), і встановили, що у зиготі

відбувається відновлення диплоїдного набору хромосом, який складається з однакової кількості хромосом обох батьків. В цей період А. Вейсманом було доведено, що ознаки набуті в процесі онтогенезу не передаються нащадкам, а також пояснено біологічне значення редукції числа хромосом у мейозі.

У 1900 р. закономірності окремих ознак та їх успадкування встановили незалежно один від одного Г. де Фріз у Голландії, К. Корренс у Німеччині і Е. Чермак у Австрії. К. Корренс і Е. Чермак підтвердили значення робіт Менделя заслуга яких полягає у перевідкритті законів спадковості, що в свою чергу викликало бурхливий розвиток генетики вже на початку ХХ століття.

1900 р. ХХ ст. вважають роком народження генетики. У цьому ж році англійський вчений У. Бетсон довів, що закони успадкування справедливі не тільки для рослин, а й для тварин. У 1906 році він увів термін «генетика».

У 1902 р. Т. Бовері у Німеччині, Е. Вільсон і Д. Сеттон у США відмітили, що в передаванні спадкових ознак існує паралелізм у поведінці хромосом при формуванні статевих клітин і заплідненні. Із цього витікало припущення про зв'язок спадкових факторів з хромосомами. Гіпотеза виявилась плідною і ознаменувала новий етап у вивченні явищ успадкування, пов'язаний із синтезом генетики і цитології.

Проте прості типи успадкувань ознак у людини описані задовго до виникнення генетики як науки.

Так, ще у 1750 р. французький лікар П. Мопертюї описав характер успадкування багатопалості (полідактилії).

У 1876 р. швейцарський лікар-офтальмолог Й. Горнер описав тип успадкування дальтонізму.

Генетика людини як наука виникла завдяки дослідженням Ф. Гальтона (1822–1911), який вивчав успадкування розумових здібностей, обдарованості, таланту. Саме він створив особливий напрям генетики – евгеніку, призначення якої – вдосконалити людину і людський рід, та запропонував спосіб ідентифікації людини за відбитками пальців, тобто він є засновником дактилоскопії і дерматогліфіки.

У 1900 р. К. Ланштейнер відкрив групи крові системи АВ0 і тим самим заклав початок вивчення поліморфних ознак людини.

Лікар А. Гаррод (1902) вивчав порушення обміну речовин у людини при алкаптонурії – спадкове захворювання, яке зумовлене неповноцінністю ферменту оксидази гомогентизинової кислоти. Вивчаючи алкаптонурію та інші хвороби, А. Гаррод сформулював положення про спадкові дефекти обміну речовин, тобто заклав основи біохімічної генетики.

Дж. Біدل і Е. Теймен, вивчаючи біосинтез тіламіну, встановили, що за синтез кожного ферменту відповідає певний ген.

З вивченням генетики людини пов'язане виникнення розділу – *популяційна генетика*. У 1908 р. Д. Харді, математик із Кембріджського університету, і В. Вайнберг, лікар із Штутгарта, незалежно один від одного заклали основи популяційної генетики і сформулювали закон, який носить їх ім'я.

У 1909 р. датський біолог Йогансен (1857 – 1927) ввів у науковий обіг терміни «алель», «ген», «генотип» і «фенотип».

У 1910 р. професор ембріології Колумбійського університету (США) Т. Морган (1866–1945) разом зі своїми співробітниками К. Бриджесом, Г. Меллером та А. Стертевантом відібрали об'єкт досліджень – плодову мушку дрозофілу. Школа американського ембріолога і генетика Т. Моргана експериментально обґрунтувала хромосомну теорію спадковості, лінійне розташування генів у хромосомах та явище зчепленого успадкування.

Подальший розвиток вчення про спадкову мінливість знайшло в працях М.І. Вавілова. У 1920 році він сформулював закон гомологічних рядів спадкової мінливості.

На початку ХХ ст. вперше вченими різних країн світу в лабораторних умовах були отримані індуковані мутанти на різних біологічних об'єктах. Мутагенний вплив іонізуючого випромінювання вперше було встановлено Г. Надсоном і Г. Філіповим у 1925 році на дріжджах і на нижчих грибах. У 1927 році це відкриття було підтверджено Г. Меллером на прикладі дрозофіли, експериментально доведено можливість виникнення штучних мутацій під дією рентгенівських променів, порівняно з природним мутаційним процесом. Меллером виявлено, що мутації є результатом випадкових комбінацій на молекулярному рівні.

Радянський дослідник М.К. Кольцов (1872–1940 рр.), ще у 1928 р. висловив думку про зв'язок генів з певною хімічною речовиною. Він вважав, що білкові міцели здатні до самовідтворення. Ця теорія виявилася помилковою, але у ній вперше в науці була зроблена спроба розглянути закономірності спадковості на молекулярному рівні і вперше висунута ідея про авторепродукцію одиниць спадкової інформації (матричний принцип синтезу макромолекул).

В 30-ті роки ХХ ст. радянський біохімік А.М. Белозерський стверджував, що ДНК – обов'язковий компонент хромосом клітин рослин і тварин. Він вивчив нуклеотидний склад ДНК багатьох видів.

В 40-х рр. ХХ ст. Дж. Бідл і Е. Тейтум запропонували основи біохімічної генетики. Вони встановили, що гени зумовлюють утворення ферментів, які впливають на розвиток структур і фізіологічних властивостей організмів.

У 1942–1944 рр. Ш. Ауербах (Едінбурзький університет, Англія) та І. Рапопортом вперше виявлена мутагенна дія хімічних сполук етиленаміну та гідроксиламіну.

В 1944 р. американські вчені О. Евері, К. Мак-Леод і М. Мак-Карті довели генетичну роль нуклеїнових кислот. Це сприяло формуванню нового спрямування – молекулярної генетики.

У 1946 р. американські вчені Дж. Ледерберг і Е.Тейтум довели наявність статевого процесу у бактерій кишкової палички (*Echerichia coli*) та відкрили процес кон'югації.

На початку 50-х років ХХ ст. у лабораторії англійського фізика М. Уілкінсона за допомогою рентгенівських променів і математичних розрахунків були отримані рентгенограми нитки ДНК.

У 1950 р. американський біохімік Е. Чаргафф відкрив правило комплементарності пуринових і піримідинових основ. Явище трансдукції було відкрите американськими ученими Д. Ледербергом і Н. Ціндером у 1952 році.

У 1953 р. Дж. Уотсон і Ф. Крік запропонували модель макромолекулярної структури ДНК, що дозволило пояснити насамперед її властивості та біологічні функції.

У 1956 р. Д. Тійо і А. Леван встановили, що кількість хромосом у соматичних клітинах – 46, після чого були виявлені зміни хромосом при різних захворюваннях.

І. Лежен у 1959 р. відкрив заяву 21-шу хромосому при хворобі Дауна, а П. Якобс і Й. Стренг відкрили заяву X-хромосому при синдромі Клайнфельтера і відсутність однієї із статевих X-хромосом при синдромі Шерешевського–Тернера. У 1968 р. Х. Корана синтезував активний штучний ген.

У 1969 р. Т. Касперсон запропонував диференційне фарбування хромосом, що дало змогу розрізняти кожну з хромосом окремо і виявляти певні зміни (відрив частини хромосоми, переміщення однієї частини хромосоми на іншу тощо).

У 1972 р. американський біохімік П. Берг зі співробітниками отримали перші рекомбінантні молекули ДНК двох різних вірусів, на яких досліджували структуру індивідуальних генів людини. Ці праці поклали початок народженню нової галузі генетики – *генної інженерії*.

У 1974 р. де Дюв, К. Клод, А. Паладе вивчили структурну та функціональну організацію клітини за що отримали Нобелівську премію.

Значний внесок у вивчення загальної генетики людини зробили М.П. Дубінін та О.С. Серебровський, які відкрили подрібнюваність гена. Разом із Б.М. Сидоровим, вони виявили явище ефекту положення гена та наявність у гені субодиноць, здатних до самостійної мутації. Д.Д. Романов вивчив генетичну структуру популяцій та роль випадкових факторів у змінах її генофонду; О.О. Малиновський – генетичні кореляції в еволюції виду (зокрема, значення плейотропії). Саме він довів, що варіанти конституції у людини, які визначаються співвідношенням росту та диференціювання з генетичного погляду мають розглядатися як результат полімерної плейотропії; В.П. Євроїмсон розробив частоти мутування генів у людини, вивчив генетичний поліморфізм у популяціях людини та його значення для спадково зумовленого та набутого імунітету; М.П. Бочков – встановив частоту хромосомних і деяких генних хвороб, зробив розрахунки частоти мутацій у людини; І.Р. Баріляк вивчив пренатальну діагностику хромосомних патологій.

Великий внесок у вивчення загальної генетики людини зробили М.П. Дубінін, Д.Д. Ромашов, А.А. Малиновський, В.П. Ефроїмсон, М.П. Бочков, І.Р. Баріляк, М.А. Пілінська та інші.

Розвиток генетики на Україні. Теоретичні питання генетики почали розроблятися в 20–30-тих роках ХХ ст. Основними центрами генетичних досліджень в Україні стали АН УРСР, Київський та Харківський університети. Великий вплив на формування генетики в Україні мав 5-й Міжнародний генетичний конгрес (Берлін, 1927 р.), на якому було продемонстровано успіхи

хромосомної теорії спадковості та відкриття Меллером мутагенної дії рентгенівських променів.

Генетичні дослідження в Харківському університеті почалися в 1932 р. у зоолого-біологічному НДІ при університеті. Зусиллями професорів Г.Ф. Арнольда, І.М. Полякова, Н.В. Дубовського та Є.І. Лукіна був організований сектор еволюційної теорії і генетики, керівником якого став І.М. Поляков. У галузі експериментальної генетики в Харківському університеті в цей час працювали Н.В. Дубовський, М.Г. Цубіна та інші, які вивчали спадкові основи організмів у процесі еволюції.

Кафедра генетики у Львівському університеті заснована в 1976 р. Науковий напрямок кафедри – генетика промислових мікроорганізмів, онтогенетика. На кафедрі успішно функціонують тест-системи для визначення пошкоджень спадкового апарату організмів.

Університети і педагогічні інститути України зробили помітний внесок у розвиток багатьох галузей генетики: мутагенезу, еволюційної генетики, генетики популяцій, дії природного добору на мутантні форми організмів тощо.

В Україні питаннями медичної генетики займалися такі відомі вчені, як Т.І. Юдін, Б.М. Банківський та інші. Т.І. Юдін пропагував зберігати генетичні задатки людини і не допускати їх пошкодження. Видатний український невропатолог академік Б.М. Банківський займався питанням лікування хворих на спадкову м'язову дистрофію та спадковими захворюваннями нервової системи.

Українськими науковцями під керівництвом Г.Х. Мацуки та Г.В. Єльської вивчена роль мікроструктурних хромосомних аберацій в патогенезі хвороби Дауна. Успішно розвивається онтогенетика (проф. К.П. Ганіна). Отримані нові факти, які підвищують ефективність цитогенетичної діагностики в онкоморфології. Отримано вагомі наукові здобутки у вивченні генетики пізнього онтогенезу людини (Г.Д. Бердишев). В.П. Войтенком доведено, що ріст, розвиток і статеве дозрівання є важливими процесами генетичної програми. Проте вони, мають різний ступінь генетичної детермінації, яка зазнає істотних змін з віком.

Всебічне вивчення ембріотоксичного впливу хімічних сполук, екстраполяція тератологічного експерименту на людину проведено професором І.Р. Баріляком.

Проблеми генетики людини активно вивчаються науковцями Інституту молекулярної біології і генетики Національної академії наук України. Основні наукові напрямки Інституту: структурна та функціональна геноміка, протеоміка та білкова інженерія, регуляторні системи і сигнальні трансляційні механізми, біоінформатика та комп'ютерне моделювання, генні та клітинні біотехнології, генна терапія та діагностика.

У відділі генетики людини Інституту молекулярної біології та генетики НАН України під керівництвом доктора біологічних наук, старшого наукового співробітника Л.Л. Лукаш проводяться сучасні дослідження за науковим напрямком «Вивчення біологічного мутагенезу і ролі репаративних систем в поновленні генетичних пошкоджень клітин про- та еукаріотичного

походження», досліджуються механізми регуляції цитотоксичної і мутагенної дії алкілюючих сполук з метою оптимізації хіміотерапії онкологічних захворювань; розробляється технологія виділення, культивування і диференціювання стовбурових клітин людини для використання в генній та клітинній терапії; розробляються підходи до підвищення стійкості біосистем.

У відділі біосинтезу нуклеїнових кислот, що очолює член-кореспондент НАН України, доктор біологічних наук, професор В.М. Кавсан, проводяться сучасні дослідження за науковими напрямками «Дослідження організації і експресії генів вищих організмів» та «Дослідження молекулярно-генетичних основ канцерогенезу», встановлюється ідентифікація і функціональна характеристика генів, що диференційно експресуються в пухлинах і нормальному головному мозку людини, визначаються "сигнатури" експресії генів, специфічних для пухлин головного мозку, розробляються тест-системи кДНК, які можуть бути використані для молекулярного типування пухлин головного мозку, вдосконалюється їх діагностика і прогностична оцінка, проводиться визначення та характеристика білкових партнерів потенційних молекулярних маркерів пухлин головного мозку людини та особливостей їх взаємодії з головними сигнальними мережами еукаріотичних клітин.

Розвиток сучасної генетики характеризується проникненням молекулярних принципів дослідження у всі галузі вчення про спадковість. Широкого вивчення набули механізми регуляції активності генів і дії гена в процесах індивідуального розвитку, молекулярні основи рекомбінації, штучний синтез гена поза організмом, молекулярна природа мутації, штучний синтез нуклеїнових кислот і білків тощо.

Без знання генетики не можна вирішити практичні проблеми (охорони спадкового здоров'я людини, лікування при спадкових захворюваннях, боротьби зі старістю і смертю).

Прогрес генетики активно сприяє прогресу суспільства. Якщо перша науково-технічна революція ХХ ст. пов'язана з фізикою, то друга все більше і більше визначається біологією, зокрема генетикою, її здатністю керувати розвитком тварин, рослин, мікроорганізмів. З кожним роком зростає роль генетики в охороні спадкового здоров'я людини, в захисті спадкового апарату клітин від шкідливих впливів у боротьбі зі спадковими хворобами.

Етапи розвитку генетики

1. Доменделівський етап.

Цей період характеризується накопиченням та аналізом факторів спадковості і мінливості багатоклітинних організмів, зокрема й людини.

Опис родоводів, починаючи з Адама та Єви, що включали кровноспоріднені зв'язки, *інбридні* (схрещування між спорідненими особами) та *інцестні* (заборонені шлюби між родичами першого рівня спорідненості брат-сестра) шлюби з успадкуванням окремих видів патології, наводяться в Біблії.

2. Менделівський період.

Основні класичні закони спадковості були відкриті Г. Менделем у 1865 р. Закони спадковості назавжди зберегли назву законів Менделя, визначивши окремий напрям у біології – менделізм.

У створенні хромосомної теорії спадковості основна роль належить вченим Т. Моргану, А. Стертеванту, К. Бриджесу, Г. Меллеру, які обґрунтували значення про матеріальні носії спадковості (1861–1945 рр.).

У лабораторії Моргана було доведено, що гени знаходяться в хромосомах клітинного ядра. Використовуючи одночасно гібридологічний і цитологічний методи, було доведено, що спадкові ознаки залежить від поведінки хромосом при дозріванні статевих клітин і під час запліднення.

На основі хромосомної теорії Т. Морган пояснив хромосомний механізм успадкування статі. К. Бриджес сформулював теорію генетичного балансу, встановив групи зчеплення у дрозофіли і їх зв'язок з певними хромосомами, дослідив будову політенних хромосом у комах.

У 1903 р. Г. де Фріз сформулював основні положення мутаційної теорії та вперше запропонував термін "мутація".

У 1906 році англійські генетики В. Бетсон і Р. Пеннет дослідили явище зчеплення спадкових ознак, а Л. Донкастер відкрив спадковість, зчеплену зі статтю. Використовуючи досягнення в цій галузі В. Бетсон, Г. де Фріз, Я. Лотсі запропонували переглянути основні положення еволюційної теорії Дарвіна.

А.Г. Стертевант обґрунтував теорію лінійного розміщення генів у хромосомах, запропонував метод картування генів з урахуванням кросинговеру і першим у 1913 році склав карту Х-хромосоми дрозофіли, відкрив ефект положення гена і явище супресії.

Американський вчений Е. Іст почав досліджувати явище інбридингу і кросбридингу на кукурудзі. Разом з ученим Дж. Г. Шеллом він обґрунтував гіпотезу про наддомінування як причину гетерозису.

В 1919 р. Ю.А. Філіпченко заснував першу кафедру генетики в Петроградському університеті.

У 1920 р. М.І. Вавілов сформулював закон гомологічних рядів у спадковій мінливості у близьких видів, родів і навіть родин. Цей закон підтвердив одну з важливих закономірностей еволюції, яка полягає у тому, що у близьких видів рослин виникають подібні спадкові зміни. Застосовуючи цей закон, Н.І. Вавілов установив центри походження культурних рослин, в яких зосереджена найбільша різноманітність спадкових форм.

У 1921 р. Ю.А. Філіпченко організував дослідну лабораторію з генетики, яка в майбутньому була перетворена в інститут генетики, а в 1929 році опублікував перший підручник «Генетика».

3. Утвердження хромосомних основ спадковості.

Закономірності, які встановлені школою Т. Моргана, а потім підтвержені і поглиблені на численних об'єктах, відомі під загальною назвою хромосомної теорії спадковості. Експериментально-генетичні дослідження Т. Моргана та його співробітників привели до відкриття явищ зчеплення генів, кросинговеру,

було доведено лінійне розташування генів у хромосомах, визначено генетичний механізм успадкування статі та ознак, які зчеплені зі статтю. Експерименти на дрозофілі дали змогу обґрунтувати уявлення про дискретні одиниці спадковості – гени, які розташовані в хромосомах.

4. Відкриття індукованого мутагенезу.

Етап індукованого мутагенезу почався з можливістю штучно викликати мутації. Радянські вчені Г.А. Надсон і Г.С. Філіппов у 1925 р. спостерігали мутаційний ефект на дріжджах та плісневих грибах після дії на них іонізуючої радіації. У 1927 р. американський генетик Г. Меллер показав, що рентгенівські промені можуть викликати мутації у дрозофіл. Пізніше мутагенну дію рентгенівських променів було підтверджено на багатьох модельних об'єктах. Для штучних мутацій часто використовують γ -промені, джерелом яких у лабораторіях звичайно є радіоактивний кобальт (^{60}Co). Останнім часом для індукування мутацій все частіше використовуються нейтрони, які мають велику проникаючу здатність. При цьому відбуваються і розрив хромосом, і точкові мутації.

Одним із найнебезпечніших наслідків опромінення є утворення вільних радикалів OH або HO_2 з наявної у тканинах води. Ці радикали мають високу реактивність і можуть розщеплювати багато органічних речовин, у тому числі і нуклеїнової кислоти. Ще у 1934 р. М.Е. Лобашов відмітив, що хімічні мутагени характеризуються високою проникністю, здатністю змінювати колоїдний стан хромосом, певною дією на стан гена або хромосоми.

У 1933 р. В.В. Стаханов та М.Е. Лобашов одержали мутації, використовуючи хімічні фактори – йод та аміак. У 1946 р. радянський генетик І.А. Рапопорт виявив сильну мутагенну дію формаліну і етиленаміну, а британська дослідниця Ш. Ауербах – іприту. Вплив хімічних мутагенів на різних біологічних об'єктах вивчали В.В. Сахаров, М.Е. Лобашов, С.М. Гершензон та інші.

Результати експериментального мутагенезу змінили уявлення генетиків щодо відносно тонкої будови гена. Н.С. Серебровський запропонував метод визначення розмірів гена в умовних одиницях перехресту, сформулював уявлення про подільність гена та створив теорію ступінчатого алелеморфізму.

Задяки працям С.С. Четверикова, Р. Фішера, Дж. Холдейна і С. Райта були підтверджені основні принципи дарвінізму, з'ясовані генетичні причини і наслідки природного добору, мінливості та ізоляції.

На даному етапі генетика збагачувалась цінними теоретичними і експериментальними працями Б.Л. Астаурова, М.М. Завадовського, Г.А. Левитського, Ж.К. Мейстера, А.Р. Жебрак, Н.В. Цицина, М.Ф. Іванова, Д.А. Жисловського, С.Г. Левіт, С.Н. Давиденко.

5. Розвиток біохімічної генетики.

Розвиток біохімічної генетики характеризувався вивченням біохімічних і фізіологічних процесів, які лежать в основі формування спадкових ознак. У генетичному аналізі стали використовувати як об'єкт мікроорганізми і віруси, генетичний матеріал яких є більш простим та доступним.

У 1944 році американський генетик Дж. Бідл разом з Е. Тейтумом запропонували концепцію «один ген – один фермент». У цьому ж році американські вчені О.Е. Ейвері, К. Мак-Леод і М. Мак-Карті в експериментах щодо трансформації ознак у мікроорганізмів довели, що в хромосомах генетичну роль виконують не білки, а нуклеїнові кислоти. Ці дослідження мали важливе значення для встановлення хімічної природи гена.

В 1947–1950 рр. Е. Чаргаффом було відкрито закономірності складу ДНК (правило Е. Чаргаффа).

У 1953 р. американські вчені Д. Уотсон та Ф. Крік розшифрували структуру ДНК. Це відкриття мало велике значення для вивчення механізмів передачі спадкової інформації. Разом із співробітниками в досліджах на фагах T4 вперше Ф. Крік встановив основні принципи генетичного коду.

За відкриття механізму біологічного синтезу нуклеїнових кислот С. Очоа і А. Корнберг у 1959 р. стали Нобелівськими лауреатами.

У 1960 р. Б. Шеттлзом вперше було описано процес запліднення людської яйцеклітини.

У 1961 р. Ф. Кріком, Л. Барнетом, С. Бреннем, Р. Уотс-Тобінім визначено тип, загальну природу і універсальність генетичного коду, а Дж. Гордоном розпочато клонування тварин.

У 1962 р. сформульовано уявлення про регуляцію активності генів (Ф. Жакоб, Ж. Моно).

У 1965 р. Ф. Жакобом, А. Львовом, Ж. Моно досліджено регуляцію генної активності, встановлено механізми генетичного контролю синтезу білків через дію регуляторних генів.

У 1966 р. вчені Х. Корана, М. Ніренберг і С. Очао розшифрували генетичний код.

6. Опанування основ молекулярної генетики.

На початку 40–50-х рр. ХХ ст. були запропоновані принципово нові методи, які дали змогу закласти базу для розвитку молекулярної генетики: електронна мікроскопія, метод мічених атомів, рентгеноструктурний аналіз тощо. Почалося поглиблене вивчення спадковості на молекулярному рівні, що вимагало залучення нових об'єктів дослідження. Бактерії, нижчі гриби і віруси стали класичними об'єктами молекулярної генетики.

У 1968 р. М. Ніренберг, Х. Корана та Р. Холі розшифрували генетичний код нуклеїнових кислот та принципи його передачі в системі біосинтезу білка, Х. Корана вперше здійснив хімічний синтез гена.

У 1969 р. М. Месельсоном, Р. Юаном, В. Арером відкрито рестрикційні ендонуклеази.

У 1969 р. Х. Темінім, Д. Балтимором відкрито зворотну транскрипцію, а М. Дельбрюком, А. Херші, С. Лурієм – генетичну структуру вірусів.

Зворотна транскрипція була передбачена і відкрита С.М. Гершензоном та експериментально остаточно доведена лауреатом Нобелівської премії Г.М. Темінім. В 1970 р. він відкрив, що у РНК-вмісних вірусах відбувається передавання генетичної інформації від РНК до ДНК. РНК відіграє роль матриці, на якій під впливом особливих ферментів відбувається процес

зворотної транскрипції. Це відкриття створило теоретичні передумови для ферментативного синтезу гена.

У 1972 р. Дж. Кер, А. Віллі, А. Корі охарактеризували ультраструктурні зміни при апоптозі.

У 1973 р. С. Коен, А. Чанг провели перші експерименти з молекулярного клонування.

У 1974 р. Ц. Мільштейн відкрив гібридами і отримав моноклональні антитіла. Р. Дульбекко, Г. Темін та Д. Балтімор вивчили взаємодію між вірусами, що викликають пухлини та відкрили зворотню транскриптазу; Л. Браун вперше провів запліднення яйцеклітини людини у пробірці, яке закінчилося народженням здорової дитини.

Великого біомедичного значення набули розробки Д. Балтимора та Х. Теміна – першовідкривачів РНК-залежної ДНК-полімерази та ретровірусів – збудників гепатиту, злоякісних пухлин, СНІДу та відкрили деструкційні ферменти.

У 1978 р. В. Арбер, Д. Натанс та Г. Сміт одержали Нобелівську премію за відкриття та застосування рестриктаз – унікальних інструментів молекулярної генетики, що в подальшому відіграли провідну роль у розробці методології клонування ДНК; Б. МакКлінтон вперше виявила та встановила важливу роль рухомих генетичних елементів.

У 1980 р. Дж. Снелл, В. Бенацераф, Д. Доссе вивчили генетичні фактори структур поверхні клітин, які регулюють імунні реакції.

1982 р. Р. Полмітер, Р. Бринстер встановили роль рекомбінантних молекул ДНК щодо змін фенотипу ссавців; Т. Чек відкрив каталітичну активність РНК.

1983 – за відкриття в галузі біології та генетики - вивчення рухомих елементів геному Б. Мак-Клінтон отримала Нобелівську премію.

1990 – П. Стілман, Д. Холл вперше провели індукцію монозиготних близнюків людини; Р. Роберте, Ф. Шарп за відкриття розщеплених генів стали Лауреатами Нобелівської премії.

1993 – запроваджено термін «протеом»; М. Вілкінсом розпочато новий напрямок (протеоміка) у вивченні функціонування геному.

1995 – Я. Вільмут вперше провів клонування ссавця з диференційованої соматичної клітини (вівця Доллі).

1999 – Г. Блобель за відкриття специфічних білків, які керують транспортом і локалізовані в клітині отримав Нобелівську премію.

2000 – проведено повне розшифрування геному бактерій і дріжджів.

2002 – С. Антінорі вперше здійснив клонування людини.

2009 – Е. Блекберн, К. Грейдер, Дж. Шостак «за відкриття захисту хромосом теломерами та ферментом теломеразою» отримали Нобелівську премію в галузі фізіології та медицини.

Генетика тісно пов'язана з медициною. Відомо більше чотирьох тисяч спадкових хвороб і аномалій розвитку людини. Їх вивчають на молекулярному, клітинному рівнях, на рівні організму і популяції.

У наш час мобільної генетики встановлено існування процесу перенесення інформації від РНК до ДНК. Увесь обсяг генетичної інформації знаходиться під

суворим контролем регуляторних механізмів. Усі гени взаємодіють між собою, утворюючи єдину систему. Регуляція активності генів відбувається як за відносно простою схемою – продукт гена змінює активність цього або іншого гена, так і шляхом складного багаторівневого механізму.

Сучасний етап розвитку генетики включає розділ загальної генетики – генетику людини (антропогенетика), який вивчає спадковість у людини і медичну генетику, основне завдання якої є вивчення спадкових хвороб, попередження їх розвитку в онтогенезі та продовження життя людини.

Сучасна генетика людини базується на законах класичної генетики, які мають універсальне значення. У більшості людей протягом їх життя спостерігається генетично обумовлене відхилення від норми, що знижує тривалість життя людини або заважає його нормальній життєдіяльності та працездатності. Вивчення молекулярної природи таких генетичних змін, аналіз закономірностей їх успадкування, оцінка їх поширення в різних популяціях людей, вивчення ролі мутагенних факторів оточуючого середовища відносяться до найбільш важливих напрямків дослідження в галузі генетики людини. Опираючись на ці фундаментальні знання, медична генетика розробляє методи діагностики, лікування та профілактики спадкових патологій, пов'язаних з широким спектром менделівських, хромосомних та мультифакторних спадкових хвороб.

В зв'язку з зростаючим забрудненням навколишнього середовища фізичними, хімічними та біологічними чинниками важливого значення набувають розробки методів оцінювання генетичних наслідків для майбутніх поколінь.

Молекулярна біологія як науковий напрям у галузі спеціальних питань вивчення структури та функції нуклеїнових кислот принципово змінила весь вигляд теоретичної та клінічної медицини останніх десятиріч ХХ століття. Було закладено фундамент для створення принципово нових уявлень про механізми розвитку, фармакотерапію і молекулярну діагностику найважливіших патологічних процесів, у тому числі СНІДу та спадкових захворювань. За допомогою методів генної інженерії або технології рекомбінантних ДНК, молекулярного та клітинного клонування створено можливості біотехнологічного синтезу лікарських препаратів – антибіотиків, гормонів, ферментів, інтерферонів. Останніми за часом досягненнями молекулярної біології та генетики можна, безумовно, вважати побудову першої карти геному людини та розгортання програм клонування вищих організмів як реальної технологічної проблеми.

Завдання генетики людини:

1. Вивчення причини і наслідки спадкових і молекулярних хвороб.
2. Розробка методів щодо запобігання дефектів розвитку та злоякісних новоутворень.

ІСТОРІЯ РОЗВИТКУ ПСИХОГЕНЕТИКИ

Психогенетика (англ. *behavioral genetics* – генетика поведінки) вивчає роль спадковості і факторів довкілля у формуванні індивідуальної варіативності психологічних і психофізіологічних характеристик людини. Психогенетика як складова генетики вивчає поведінку тварин і людини та нейрогенетику.

Генетика поведінки об'єднує ті розділи генетики, які вивчають спадкові основи проявів життєдіяльності тварин і людини, в існуванні яких основну роль відіграють головний мозок та нервова система. Генетика поведінки вивчається на всіх рівнях, починаючи від молекулярного і нейронного, закінчуючи власне психологічним.

Початок формування психогенетики як науки пов'язують з іменами видатних учених Ф. Гальтона і Г. Менделя. Роком народження психогенетики умовно вважають 1865 рік, рік в якому вперше з'явилися наукові публікації з проблем спадковості психічних розладів. Основою виникнення психогенетики була еволюційна теорія Ч. Дарвіна.

Попри інтенсивний розвиток психогенетики як у теоретичному, так і в експериментальному напрямі, питання про генетичну детермінацію психологічних особливостей дотепер залишається предметом гострих дискусій психологів, генетиків, філософів, соціологів. Деякі психологи і навіть генетики заперечують можливість впливу генетичних чинників на нормальну поведінку людини, її індивідуальність та інтелектуальні здібності. Таке становище, на наш погляд, зумовлене тим, що конкретні психогенетичні дослідження потенційно можуть призвести до негативних соціальних наслідків. Необхідно визнати, що такі наслідки (аж до прийняття в деяких країнах законодавчих актів), на жаль, справді були в сучасній історії (дослідження з євгеніки в США і Великобританії перших десятиліть ХХ ст., у Німеччині). Однак, основне теоретичне положення психогенетики, відповідно до якого фенотипова дисперсія психологічних характеристик зумовлена генетичними факторами та факторами довкілля експериментально підтверджена результатами величезної кількості психогенетичних досліджень, проведених у різних країнах світу.

Основні етапи психогенетики

Перший етап розвитку психогенетики (1865 – початок 1900 рр.) пов'язаний з діяльністю Ф. Гальтона та його учнів. В 1865 р. з'явилася перша наукова публікація з психогенетики «Спадковий талент і характер». В ній Ф. Гальтон вперше запропонував ідею щодо успадкування психічних якостей та можливості покращення природи людини, створив і сформулював основну ідею євгеніки. У 1874 році вийшла друга книга Ф. Гальтона «Люди англійської науки: їх природа та виховання». В 1883 Ф. Гальтон вперше запропонував термін «євгеніка» та сформулював два закони спадковості, один з них закон регресії (1889). Ф. Гальтоном та його учнем К. Пірсоном були розроблені основні варіаційно-статистичні підходи, які й сьогодні активно використовують у психогенетичних дослідженнях.

Другий етап – 1900–1930 рр. ХХ ст. – характеризується інтенсивним розвитком методології психогенетики. Ф. Гальтоном вперше запропоновано метод близнюків, розроблено методи визначення зиготності близнюків (Х. Сайменс, 1927), метод усиновлених дітей (К. Гордон, 1919 та Б. Бьоркс, 1927), методи кількісної генетики та методи кореляційного і регресійного аналізу (К. Пірсон, Р. Фішер, С. Райт).

1921 року в Росії, в Петрограді створено Бюро по євгеніці під керівництвом засновника вітчизняної генетики Ю.А. Філіпченко.

В 1925 р. опубліковані праці «Інтелігенція і таланти», які мали безпосереднє відношення до психогенетики та пов'язані з вивченням родоводів дійсних членів Російської Академії наук за 80 років.

У 20-х рр. ХХ ст. в Росії за ініціативою відомого біолога і генетика Н.К. Кольцова вперше створено російську євгенічну спільноту, засновниками якої були вчені-генетики того часу Н.К. Кольцов, Ю.А. Філіпченко, А.С. Серебровський, праці яких фактично заклали основи вітчизняної генетики людини.

У 1927 р. в СРСР С.Г. Левіт ввів метод близнюків в генетику людини. Запропоновано та введено у використання терміни «валідність», «репрезентативність» і «надійність». С. Райтом розроблено «коефіцієнт шляхів», який використовують в психогенетиці для аналізу причин і наслідків в системі корелюючих ознак. Запропоновано та створено основи дисперсійного та факторного аналізу, створено методи популяційної генетики.

На третьому етапі (до кінця 60-х рр.) психогенетика розвивалась екстенсивно. Це період накопичення фактичного матеріалу. Вивчалися вплив умов довкілля, спадкові причини психічних захворювань, в основному шизофренії та розумової відсталості.

В 1960 р. вийшла перша монографія з генетики поведінки (Ж. Фюллер та В. Томпсон). В цьому ж році заснована "Асоціація генетики поведінки".

У 1972 р. в Інституті загальної та педагогічної психології Академії педагогічних наук СРСР під керівництвом І.В. Равич-Щербо, Б.М. Теплової і В.Д. Небиліцина розроблено концепцію особливостей нервової системи людини.

Четвертий етап (до кінця 80-х рр.) – характеризується активним використанням експериментальних підходів щодо коефіцієнтів кореляції або конкордатності, удосконаленням методів близнюків, статистичної обробки та розвитку експериментальних і математичних підходів. На цьому етапі активно досліджуються характеристики людської індивідуальності, аспекти середовища довкілля.

П'ятий етап – сучасний 90-ті рр. ХХ ст. і по сьогодні – пов'язаний з інтенсивною роботою над проектом "Геном людини". На сучасному етапі, окрім пошуку головних генів, аналізу ДНК, вивчаються сім'ї, де відмічаються певні відхилення щодо поведінки та різних захворювань людини.

В 1986–1999 рр. в Росії одночасно з вивченням психологічних і психофізіологічних характеристик проводилися лонгитюдні дослідження близнюків.

М. Егоровою вивчено вплив довкілля і спадковості на організм людини, проведені дослідження з генетики поведінки людини та тварин (1988–1998 рр.)

У 2001 р. ХХІ ст. відомий психогенетик сучасності Р. Пломін в одній з статей назвав сучасну генетику поведінки «геномікою поведінки».

Встановлено, що більшість психологічних і психофізіологічних характеристик людини мають певний спадковий компонент, який бере участь у формуванні всього різноманіття поведінки людини. На сучасному етапі активно проводяться пошуки генетичних маркерів, пов'язаних з поведінкою людини.

Важливо знати, що...

• Історія генетики людини фактично вважається наукою, що існує з 1865 р. (а не з 1900 р.), але виходячи не з праці Менделя про закони успадкування якісних, альтернативних ознак, а із праць Гальтона, в яких йдеться про успадкування кількісних ознак. Саме цей рік вважається початком зародження Євгенічних уявлень та досліджень про методи й умови впливу на спадкові якості людини.

• Генетика – це не тільки основа біології, але й філософія життя взагалі та медицини зокрема.

• Межі історичних періодів розвитку генетики як науки не є остаточно визначеними, вони цілком умовні, бо кожний наступний період зароджувався у надрах попереднього і мав продовження протягом усіх наступних.

Література

1. Александров А. А. Психогенетика. – СПб Питер. 2007. – 192 с.
2. Айала Ф., Кайгер Дж.: В 3 т. – Современная генетика. – М., Мир. 1987. – Т. 1. – 269 с.
3. Атраментова Л.А. Генетика человека.: Учебное пособие. – Харьков, 1990. – 89 с.
4. Бажора Ю. И., Шевеленкова А. В. и др. Клиническая генетика. Уч. пособие к практ. занятиям. – Одесса: Одес. гос. мед. ун-т, 2001. – 145 с.
5. Бердишев Г.Д., Криворучко І.Ф. Медична генетика: навч. посібник. – К.: Вища школа, 1993. – 336 с.
6. Билич Г. Л., Крыжановский В. А. Биология. / Полный курс. В 3-х т. – М.: ООО Изд. дом «Оникс 21 век», 2002. – 864 с.
7. Бочков Н.П. Генетика человека. М.: Медицина, 1979. – 382 с.
8. Бочков Н.П., Захаров А.Ф, Иванов В.П. Медицинская генетика. М.: Медицина, 1984. – 366 с.
9. Бужієвська Т.І. Основи медичної генетики. – К.: Здоров'я, 2001. – 136 с.
10. Гайсинович А.Е. Зарождение и развитие генетики. М.: Наука, 1988. – 423 с.
11. Гершензон С.М. Тропою генетики. – К.: Наук. думка, 1992. – 175 с.

12. Демидов С.В., Бердишев Г.Д., Голда Д.М., Топчий Н.М. Київський університет і розвиток генетики на Україні. – К.: Фітосоціоцентр, 2007. – 100 с.
13. Демидов С.В., Бердишев Г.Д., Топчий Н.М., Черненко К.Д. Генетика. – К.: Фітосоціоцентр, 2007. – 412 с.
14. Жимулёв И.Ф. Общая и молекулярная генетика – Из-во Новосибирского университета, 2002. – 458 с.
15. Инге-Вечтомов С.Г. Генетика с основами селекции. – М.: Высшая шк., 1989. – 560 с.
16. Лазарев К. Л., Демиденко Л. А. Медико-биологический словарь – справочник. – 2003. – 430 с.
17. Ленц В. Медицинская генетика. Пер. с нем. А. С. Сергеева. – М.: Медицина, 1984. – 447 с.
18. Малых С. Б., Егорова М. С., Мешкова Т. А. Психогенетика. – Спб, Питер, 2008, т.1. – 406 с.
19. Медична біологія / За ред. В. П. Пішака, Ю. І. Бажори. Підручник. –М.: Вінниця: Нова книга, 2004. – 656 с.
20. Ніколайчук В.І., Надь Б.Б. Курс лекцій з генетики з основами селекції . – Ужгород: ВАТ «Патент», 1997. – 200 с.
21. Пішак В.П., Мешишен І.Ф., Пішак О.В., Мислицьки В.Ф. Основи медичної генетики.: – Чернівці: Мед академія 2000 – 248 с.
22. Роль среды и наследственности в формировании индивидуальности человека / Под. ред. И.В. Равич-Щербо. М., 1988.
23. Слюсарев А.О., Жукова С.В. Біологія: Підручник / Пер. з рос. В.О.Мотузний. – К.: Вища шк., 1992. – 422 с.
24. Стрельчук С.І, Демидов С.В., Бердишев Г.Д., Голда Д.М. Генетика з основами селекції. – К.: Фітосоціоцентр, 2000. – 292 с.
25. Тоцький В.М. Генетика. – Одеса: Астропринт, 2002. – 710 с.
26. Шевченко В.А., Топорнина Н.А., Стволинская Н.С. Генетика человека: Учеб. для студ. высш. учеб. заведений. 2-е изд., испр. и доп. – М.: Гуманит. изд. центр Владос, 2004. – 240 с.

РОЗДІЛ I

БІОХІМІЧНІ ОСНОВИ СПАДКОВОСТІ

Головна роль у зберіганні й перенесенні інформації належить нуклеїновим кислотам. Нуклеїнові кислоти відкриті І. Мішером (1844–1895) ще у 1870 р.

1889 рік – Р. Альтман вводить термін “нуклеїнова кислота”. Нуклеїнові кислоти забезпечують процеси синтезу білка, чим визначаються характер обміну речовин, закономірності росту і розвитку, явища спадковості і мінливості. Велике значення в процесах реалізації генетичної інформації мають регуляторні взаємодії у геномі. Хромосоми на 99% складаються із комплексів нуклеїнових кислот з білками різного типу (нуклеопротейди), а решта припадає на фосфоліпіди і деякі органічні речовини, однак вони в передачі спадкової інформації ролі не відіграють.

Відомо дві групи нуклеїнових кислот – РНК і ДНК. Вони відрізняються хімічною будовою і біологічними властивостями.

ДНК і РНК у клітині локалізовані по-різному. У 1924 р. Р. Фелоген розробив методи цитологічного розпізнавання ДНК і РНК. Він цитологічно довів, що ДНК локалізується в ядрах клітин, а РНК – у цитоплазмі. ДНК знаходиться переважно у ядрі, входить до складу хроматину, зосереджена у хромосомах. У ядрі ДНК сполучена з гістонами і протамінами, тобто утворює нуклеопротейди. ДНК також входить до складу мітохондрій, центросом і пластид. Основні резервуари РНК – ядерця ядра і рибосоми, які розташовані у цитоплазмі. Крім того, РНК знаходиться у цитоплазматичному матриксі.

Нуклеїнові кислоти – це полімери, мономерами яких є нуклеотиди. Кожний нуклеотид складається з залишку фосфорної кислоти, моносахариду (рибози або дезоксирибози) і однієї із чотирьох азотистих основ: аденіну (А), гуаніну (Г), цитозину (Ц) і тиміну (Т) або урацилу (У).

РНК містить рибозу ($C_5H_{10}O_5$). До складу ДНК входить дезоксирибоза ($C_5H_{10}O_4$). Азотисті основи аденін, гуанін і цитозин можуть входити до складу як однієї, так і іншої кислоти, а тимін входить до складу тільки ДНК; до складу РНК входить урацил, який за хімічним складом подібний до тиміну.

Основна біологічна функція ДНК полягає у зберіганні, постійному самовідновленні, самовідтворенні (реплікації) і передаванні генетичної (спадкової) інформації у клітині.

Біологічна роль РНК пов'язана переважно з синтезом білка, тобто з реалізацією спадкової інформації. Саме РНК є посередником між ДНК і молекулою білка, що буде синтезуватися.

1. Будова і синтез ДНК

Основні поняття: ДНК, нуклеїнові кислоти, аденін, гуанін, цитозин, тимін, дезоксирибоза, мононуклеотиди, репарація, ген, мутон, рекон.

За допомогою рентгеноструктурного аналізу виявлено, що молекула ДНК складається з двох спіралью закручених ниток. 1934 р. – Т. Касперссон показав зв'язок молекул ДНК з хромосомами. О. Хаммарстен і Т. Касперссон виявили, що молекули ДНК мають велику молекулярну масу (~ 500000), яка переважає масу молекул білка (рис. 1, 2).

У клітинах еукаріот ДНК, як правило, асоційована з білками і утворює дезоксирибонуклеопротейні комплекси. Для ДНК характерні різні рівні структури: первинна, вторинна, третинна. Оскільки молекула ДНК дволанцюгова, під первинною структурою її розуміють порядок чергування мононуклеотидів, сполучених фосфодієфірними зв'язками в комплементарних полінуклеотидних ланцюгах.

Первинна структура ДНК суворо детермінована (визначена) і специфічна для кожного виду організму. Вона є кодовою формою запису біологічної інформації. Нуклеотидний склад ДНК характеризується певними закономірностями, які сформульовані Е. Чаргафтом.

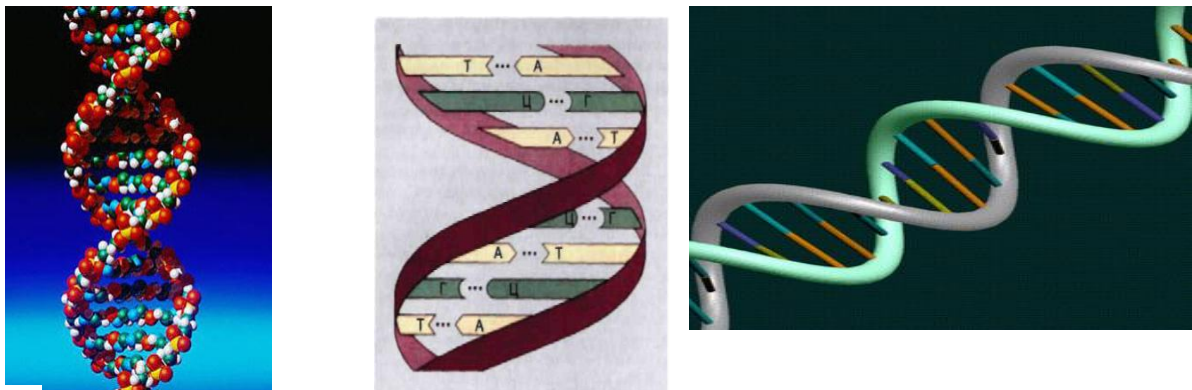


Рис.1. Схема будови подвійної просторової моделі молекули ДНК

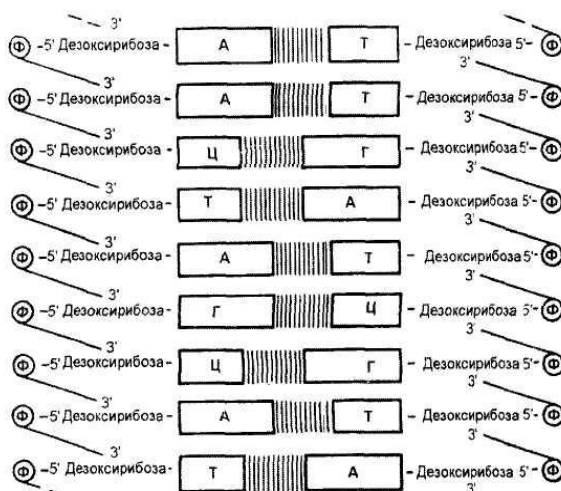


Рис. 2. Схема, яка ілюструє специфічне поєднання основ і антипаралельність двох ланцюгів у подвійній спіралі ДНК (за W. Hayes, 1964).

Прямокутні – основи;
Заштриховані ділянки – водневі зв'язки між парами основ (А – аденін; Г – гуанін; Ц – цитозин; Т – тимін).

Азотисті основи однієї нитки ДНК сполучені водневими “містками” з основами іншої, причому так, що аденін може бути зв’язаний тільки з тиміном, а цитозин – тільки з гуаніном. Вони комплементарні один одному. Звідси витікає, що порядок розташування основ однієї нитки визначає їх порядок в іншій. Саме на цьому ґрунтується властивість ДНК, яка пояснює її важливу біологічну роль, здатність до самовідтворення, тобто до авторепродукції. Авторепродукція молекул ДНК відбувається під впливом ферменту ДНК-полімерази. При цьому комплементарні ланцюги молекул ДНК локально розкручуються і розходяться, кожний з них використовується як матриця для синтезу нової комплементарної нитки. Оскільки кожна основа у нуклеотидах може приєднати тільки певний нуклеотид, відбувається точне відтворення материнської молекули. Утворюються дві ідентичні спіралі, у кожній з яких одна нитка материнська, а друга – нова. Такий спосіб синтезу отримав назву напівконсервативного.

У різноманітних комбінаціях нуклеотидів ДНК закодована програма синтезу багатьох білків. Місце кожної амінокислоти у поліпептидному ланцюгу кодується нуклеотидами молекули ДНК (триплет або кодон).

ДНК кожного виду характеризуються великою постійністю і видовою специфічністю. Кількість ДНК протягом життя клітини стала.

Отже, відношення суми аденінових і гуанінових нуклеотидів до суми тимінових і цитозинових буде дорівнювати 1:

$$\frac{A+G}{T+C} = 1.$$

Проте відношення $\frac{A+T}{G+C}$ у різних видів виявляється різним, бо одні види мають більше пар А+Т, але менше пар Ц+Г, а інші – навпаки.

Так, у однієї з бактерій відношення $\frac{A+T}{G+C} = 0,42$, а у людини – 1,53.

Радянським біохіміком А.М. Білозерським (1905 – 1972) встановлено, що відношення пар азотистих основ є видовою ознакою.

На основі правил Чаргаффа та рентгеноструктурного аналізу ДНК у 1953 р. Д. Уотсоном і Ф. Кріком була запропонована модель вторинної структури ДНК у вигляді подвійної спіралі, яка утворюється внаслідок специфічного спарювання за участю водневих зв’язків азотистих основ двох полінуклеотидних ланцюгів, що дістало назву комплементарності А-Т і Г-Ц пар.

Третинна структура ДНК – просторова конфігурація – утворюється внаслідок взаємодії з білками. Молекули ДНК складаються приблизно з 2000 – 10⁸ і більше мононуклеотидів.

Геометрія подвійної спіралі така, що сусідні пари основ знаходяться одна від одної на відстані 0,34 нм і повернуті на 36⁰ навколо осі спіралі, на один виток спіралі припадає, таким чином, 10 пар основ (360⁰ / 36⁰ = 10), і крок спіралі дорівнює 3,4 нм. Діаметр подвійної спіралі ДНК дорівнює приблизно 20 нм. На поверхні подвійної спіралі ДНК утворюються жолобки. Це пов’язано з тим, що вуглеводно-фосфатний стовбур розташований далі від осі спіралі, ніж основи. В подвійній спіралі є два жолобки – великий і малий. Стабільність

подвійної спіралі зумовлена різними взаємодіями. Частково за неї відповідальні водневі зв'язки між основами. Але, безумовно, більш важливу роль відіграє міжплощинна взаємодія – стекінг. При цьому забезпечуються не тільки вигідні вандервальсові контакти між атомами, але й виникає додаткова стабілізація завдяки перекриванню П-орбіталей атомів контактуючих основ. Стабілізація здійснюється також за рахунок сприятливого гідрофобного ефекту, який виявляється в тому, що неполярні основи захищені від безпосереднього контакту з розчинником. Навпаки, вуглеводнофосфатний стовбур з його полярними групами і зарядженими атомами експонований, що також стабілізує структуру.

ДНК еукаріот неоднорідна і може бути поділена на 3 класи: клас часто повторюваних послідовностей нуклеотидів, що зустрічаються у геномі (сукупність ДНК у хромосомах ядра клітини) до 10^6 разів; клас помірно повторюваних послідовностей, що зустрічаються у геномі $10^2 - 10^3$ разів; клас унікальних ділянок, тобто ділянок ДНК з неповторюваним сполученням нуклеотидів. У ядрі клітини кількість ДНК кожного класу неоднакова.

ДНК з часто повторюваними послідовностями нуклеотидів не зв'язана з синтезом білка, але може бути роздільною ланкою між окремими генами, а також виконувати інші функції. Клас помірно повторюваних послідовностей включає різноманітні гени, у тому числі гени синтезу транспортних РНК, білків, що входять до складу рибосом і хроматину. Останні повторюються до 400 разів.

Молекула ДНК містить інформативні ділянки. В інформативних ділянках послідовність основ (первинна структура) являє собою матеріальний еквівалент генетичної інформації.

Майже вся ДНК знаходиться у хромосомах – структурах клітинного ядра, з якими матеріально пов'язаний процес спадковості організмів. Різні організми мають різний вміст ДНК. Проте в одного і того ж організму різні клітини (гепатоцити, нейроцити, міозити та ін.) в ядрах містять однакову кількість ДНК.

Кількість ДНК у статевих клітинах у два рази менша, ніж у соматичних. При утворенні гамет вона зменшується наполовину і точно відновлюється в зиготі. Відповідно до зміни числа хромосом змінюється кількість ДНК в соматичних і статевих клітинах. Отже, зміна в клітинах кількісного вмісту ДНК регулюється процесом мейозу і заплідненням.

Одна із важливих властивостей ДНК – це здатність її до самоподвоєння (реплікації), (рис. 3).

На відміну від інших хімічних сполук, які містяться в клітинах живих організмів, молекули ДНК мають здатність до автосинтезу, тобто відтворення собі подібної молекули із відповідних сполук – нуклеотидів. Ні одна із складових клітин, зокрема і всі білки, такою здатністю не володіють. Відбувається синтез ДНК за участю спеціальних ферментів, головним з яких є ДНК-полімераза.

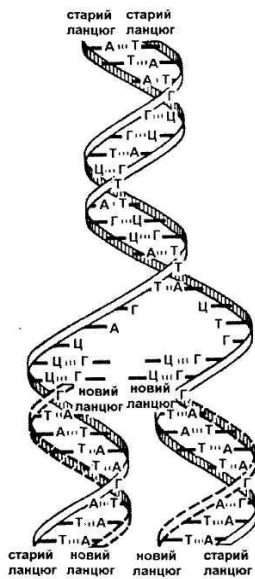


Рис. 3. Реплікація ДНК

Наприклад, під впливом ультрафіолетового опромінення в ДНК часто утворюються тимінові димери – поперечні зв’язки, що виникають між розташованими поряд піримідиновими азотистими основами (Т – Т), які при цьому втрачають здатність зв’язуватися з комплементарними нуклеотидами (рис. 4).

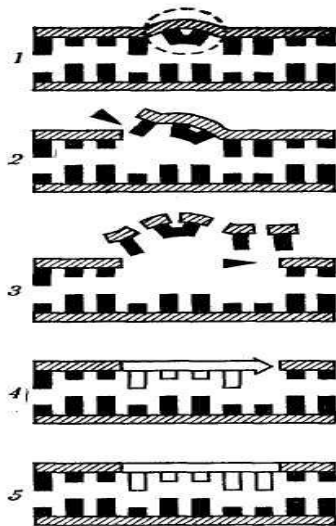


Рис. 4. Схема процесу репарації молекули ДНК:

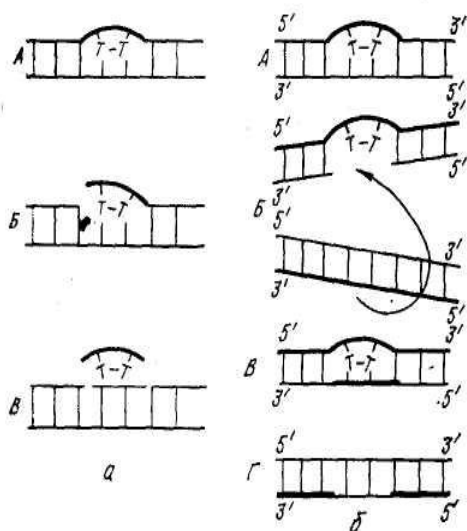
- 1 – індуковане ультрафіолетовим світлом пошкодження молекули ДНК;
- 2 – “розрізування” одного ланцюга молекули ДНК дією ендонуклеас;
- 3 – “вирізування” пошкодженої ділянки за допомогою екзонуклеас;
- 4 – синтез нового ланцюга в результаті дії полімераз;
- 5 – “зшивання” новоутвореної ділянки за допомогою лігаз

За допомогою ферментів змінені ділянки полінуклеотиду вирізаються, а на їх місцях за принципом комплементарності на другому незміненому ланцюгу добудовується нормальна структура ДНК. Таку репарацію називають ексцизійною (рис. 5а).

У деяких випадках механізм дореplikативної репарації виводить не всі змінені ділянки і молекула ДНК, що несе такі пошкодження починає реплікуватися. При цьому у зв’язку з втрачанням здатності піримідинових димерів приєднувати комплементарні нуклеотиди у знову синтезованих

ланцюгах утворюються прориви. Це порушує в подальшому функціонування ДНК, призводячи до фрагментації її. У такій ситуації включаються механізми постреплікативної репарації, при якій нормальна структура і цілісність нового полінуклеотидного ланцюга ДНК (3→5) відновлюються завдяки рекомбінації з нормальним материнським ланцюгом (3→5). Прорив, що утворився в материнському ланцюгу, заповнюється за принципом комплементарності на основі другого, знову синтезованого ланцюга (5→3). За допомогою постреплікативної репарації у більшості випадків відновлюється нормальна структура ДНК (рис. 5б). Однак, якщо на до- і постреплікативну репарацію, в клітині зберігається досить багато пошкоджень ДНК, вмикається система індукованих ферментів (SOS-система), які заповнюють прориви, відновлюючи цілісність синтезованих полінуклеотидних ланцюгів без точного дотримання принципу комплементарності.

Рис. 5. Репарація ДНК:



а – дореплікативна репарація; А – виникнення в молекулі ДНК піримідинового димеру Т – Т; Б – вирізання піримідинового димеру; В – відновлення нормальної структури ДНК за рахунок репаративного синтезу на основі комплементарного ланцюга; б – постреплікативна репарація: А – виникнення піримідинового димеру Т – Т в одному з ланцюгів ДНК; Б – реплікація ДНК з утворенням прориву в ділянці, комплементарній Т – Т; В – заповнення прориву за рахунок рекомбінації між знову синтезованим ланцюгом однієї молекули і матричним ланцюгом другої молекули ДНК; Г – відновлення цілісності материнського ланцюга за рахунок репаративного синтезу на комплементарному ланцюгу

Тому іноді процеси репарації можуть бути джерелом стійких змін у структурі ДНК. Порушення функціонування систем репарації, пов'язане з її спадковим пошкодженням, призводить до накопичення не виправлених змін у структурі ДНК клітин, часто спричинює злякисне переродження тканин.

У людини відоме захворювання – пігментна ксеродерма, при якому спадкова нестача ферменту ендонуклеази, що бере участь в репарації ДНК, сприяє нагромадженню у клітинах шкіри пошкоджень, зумовлених ультрафіолетовим випромінюванням (тимінові димери), і розвитку раку шкіри.

Порушення структури спадкового матеріалу, що входить до складу гена, може призвести до зміни визначеної цим геном ознаки. Характер зміни структури гена може бути різним: а) заміна азотистих основ; б) зміна кількості нуклеотидних пар; в) інверсія деякої послідовності нуклеотидів.

Заміна азотистих основ у ланцюгу молекули ДНК може відбуватися в результаті дії різними хімічними агентами, що модифікують їх, або в результаті введення у ланцюг ДНК хімічних аналогів їх, наявних у середовищі.

Прикладом може бути зміна структури ДНК під впливом азотистої кислоти, яка, модифікуючи цитозин, перетворює його на урацил. Урацил під час реплікації приєднує аденін, який під час наступної реплікації утворює комплементарну пару з тиміном. У молекулі ДНК замість пари Ц – Г з'являється пара Т – А (рис. 6а).

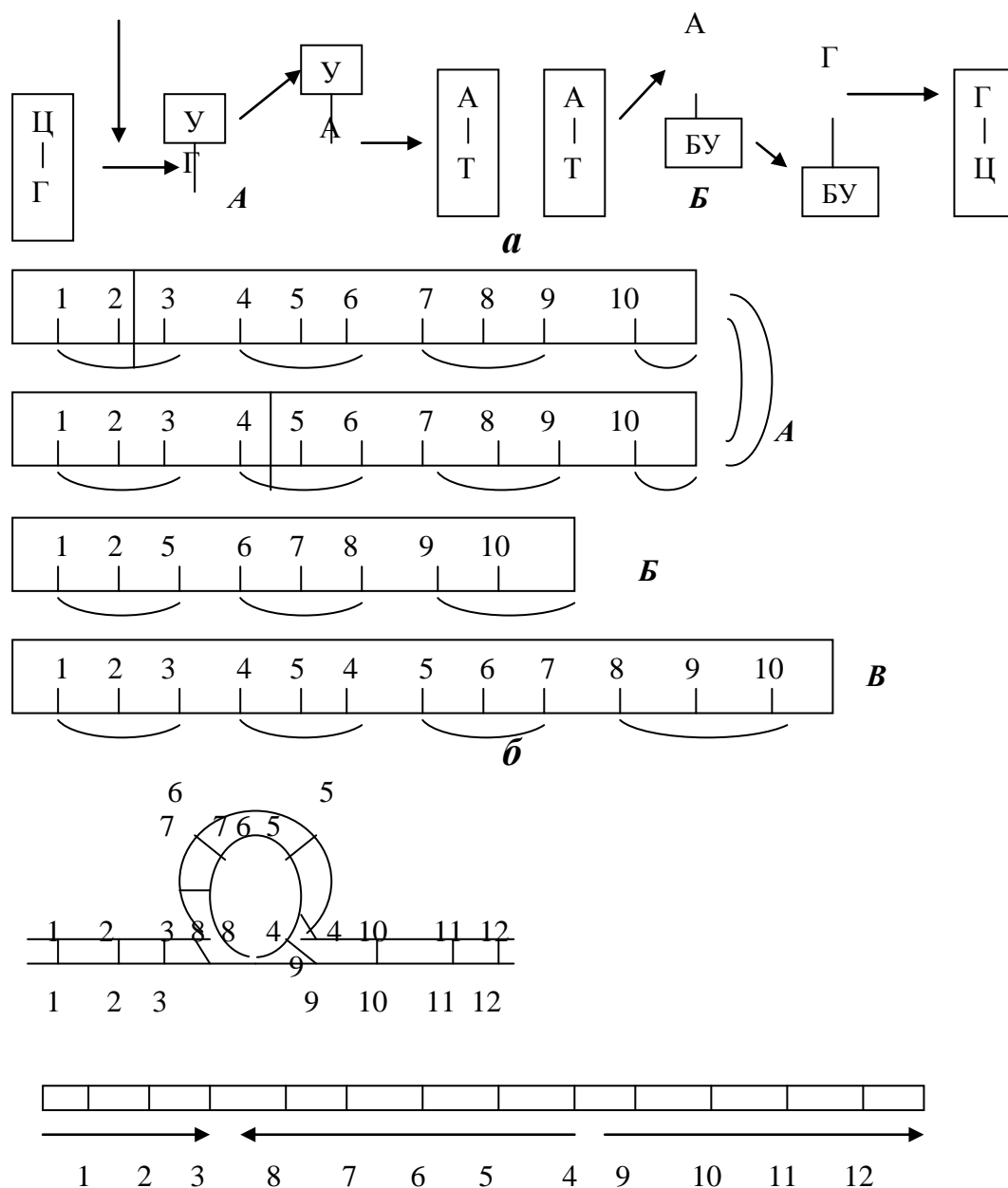


Рис. 6. Зміна структури гена:

а – заміна азотистих основ:

А – модифікація цитозину на урацил під дією азотистої кислоти;

Б – включення в молекулу ДНК аналога тиміну – бром урацилу;

б – заміна кількості пар нуклеотидів:

А – розриви алейних генів у різних ділянках і обмін фрагментами ДНК між ними;

Б – випадання 3- і 4-ї пар нуклеотидів, зсув “рамки зчитування”;

В – подвоєння 3- і 4-ї пар нуклеотидів, зсув “рамки зчитування”;

в – інверсія послідовності нуклеотидів 4-, 5-, 6-, 7-, 8-ї пар в результаті реплікації на молекулі ДНК, що утворює петлю

Механізмом заміни азотистих основ у молекулі ДНК може бути введення в ході реплікації в полінуклеотидний ланцюг аналога тиміну – бромурацилу, який під час наступної реплікації легше утворює пару з гуаніном, гуанін у подальшому сполучається з цитозином. В результаті пара А – Т зміщується парою Г- Ц. Якщо такі зміни не виправляються у ході репаративних процесів, то після реплікації вони стають надбанням обох ланцюгів молекули ДНК.

Наслідком заміни пари комплементарних нуклеотидів на іншу пару може бути утворення нового триплету, який кодує ту саму амінокислоту, що й попередній. Прикладом такої заміни може бути заміна властивостей гемоглобіну при серпоподібно-клітинній анемії у людини. *HbS* відрізняється від *HbA* тим, що у пептидних β -ланцюгах молекули гемоглобіну замість глутамінової кислоти у 6-му положенні розташований валін. Це відбувається в результаті заміни триплету, що кодує глутамінову кислоту (ЦТТ або ЦТЦ), триплетом, що кодує валін (ЦАТ або ЦАЦ).

Третім наслідком заміни пари нуклеотидів у молекулі ДНК може бути виникнення одного з нонсенс-триплетів (АТТ, АТЦ або АЦТ), який, не кодуючи ніякої амінокислоти, означає припинення зчитування інформації. У цьому випадку з певної ділянки ДНК буде транскрибуватися інформація не про цілий пептидний ланцюг, а лише про більшу чи меншу його частину.

Зміна структури гена може залежати від зменшення або збільшення кількості пар нуклеотидів у відповідній ділянці молекули ДНК. Це може спостерігатися або під дією акридинових сполук, або при порушенні процесу рекомбінації в результаті нерівноцінного внутрішньогенного кросинговеру (рис. 6б). Завдяки безперервності генетичного коду випадання або вставки допоміжних пар нуклеотидів призводять до порушення зчитування інформації у зв'язку із зсувом “рамки зчитування”. В результаті синтезується зовсім інший пептидний ланцюг з іншою послідовністю амінокислот. Якщо ж кількість додаткових пар нуклеотидів або тих, що випали, кратна трьом, зсуву “рамки зчитування” не відбувається, а в молекулі пептиду спостерігатиметься нестача або надлишок деякої кількості амінокислот.

Інверсія деякої послідовності нуклеотидів – це третій різновид змін структури гена. Причиною цього може бути утворення ділянкою молекули ДНК петлі, на якій під час реплікації відтворюється зворотна послідовність нуклеотидів (рис. 6в). Така зміна структури ДНК призводить до порушення зчитування інформації у межах інвертованої ділянки, що більшою або меншою мірою змінює властивості білка. При цьому не виключена можливість виникнення одного з нонсенс-триплетів з усіма наслідками, що витікають звідси.

Таким чином, ген як елементарна функціональна одиниця спадкового матеріалу дискретний за своєю структурою, тобто може ділитися на дрібні фрагменти, здатні змінюватися і рекомбінуватися. Мінімальна кількість спадкового матеріалу, зміна якого спричинює зміну ознаки, називається **мутоном** і відповідає одній парі комплементарних нуклеотидів. Мінімальна одиниця рекомбінації спадкового матеріалу, яку називають **реконом**, також відповідає одній парі нуклеотидів.

2. Будова і види РНК

Основні поняття: тРНК, іРНК, рРНК, кодон, антикодон, інформосома, акцепторний кінець, антикодонова петля.

РНК містить одну полімерну нитку нуклеотидів. Якщо вміст ДНК у клітині характеризується постійністю, то вміст РНК дуже коливається, особливо багато її у клітинах з інтенсивним синтезом білка.

Розрізняють три види РНК, які відрізняються локалізацією, розмірами, нуклеотидним складом, структурою і функціональними властивостями: рибосомальну, інформаційну і транспортну. Кількість РНК протягом життя клітини змінюється. Рибосомальна (рРНК) найбільша за розмірами і включає до 3 000 – 4 000 нуклеотидів. Входить вона до складу рибосом. Із загальної маси РНК клітини на долю рРНК припадає до 80%. Із рибосомальної РНК побудований структурний каркас рибосоми, їй належить провідна роль у синтезі білків.

За участю рРНК відбувається утворення великої та малої субодиниць рибосом. Рибосомна РНК є важливим компонентом системи, яка необхідна для нормального процесу синтезу білка на рибосомах.

Інформаційна (іРНК) отримала назву завдяки тому, що несе у собі генетичну інформацію для побудови білка. Її ще називають *матричною*. Молекула іРНК (мРНК) складається з нуклеотидних триплетів (*кодонів*). Кожній амінокислоті відповідає свій кодон (франц. *code* – умовне скорочення, шифр) (іноді – кілька). До складу молекули іРНК входить від 300 до 3000 нуклеотидів, відносна молекулярна маса її від кількох сотень тисяч до 2 млн. У загальній масі (іРНК) складає 3%.

іРНК переносить генетичну інформацію від ДНК, вона синтезується за участю спеціального ферменту ДНК-залежної РНК-полімерази. Послідовність нуклеотидів в іРНК комплементарна послідовності нуклеотидів одного із ланцюгів ДНК.

Інформаційна РНК існує у двох фракціях: у вигляді зрілої іРНК і в вигляді її попередника. Зрілі молекули іРНК прикріплюються до рибосом, у яких починається зчитування інформації. Проте виявилось, що іноді у клітинах може нагромаджуватися зріла інформаційна РНК, яка зв'язана з білком. Такий нуклеопротеїдний комплекс (*інформосома*) відкрив академік О.С. Спирін. Інформосоми знаходяться у цитоплазмі і можуть бути прикріплені до рибосом.

Отже, іРНК властиві: швидке оновлення, гетерогенність, комплементарна нуклеотидна послідовність щодо ДНК і здатність з'єднуватися з рибосомами.

Молекули тРНК – транспортної РНК – найкоротші: складаються із 70–100 нуклеотидів. (тРНК) знаходиться у цитоплазмі. Із загальної маси РНК клітини вона становить близько 10–15 %. Молекули тРНК локалізовані в основному у гіалоплазмі клітини, ядерного соку і в безструктурній частині мітохондрій і хлоропластів (рис. 7).

У молекулі тРНК виділяють **акцепторний кінець** (місце приєднання активованої амінокислоти) і **антикодону петлю** (містить **антикодон** – триплет, який комплементарний кодону іРНК). Функція тРНК – транспорт амінокислот до рибосом. Для кожної амінокислоти існує свій тип тРНК. При комплементарному збігові антикодону тРНК триплетом іРНК амінокислота займає певне місце у білковій молекулі, яка синтезується.

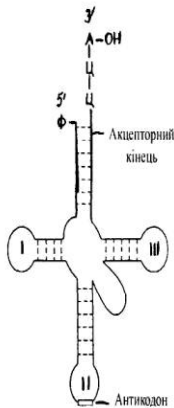


Рис. 7. Схема вторинної структури молекули тРНК типу «листка конюшини»

3. Біосинтез білка

Основні поняття: експресія гена, колінеарність, геном, конститутивні, регуляторні гени, транскрипція, спейсер, термінатор, інтрон, екзон, генетичний код, трансляція, рекогніція, ефектор, індуктор, рекон, мутон, цитрон, ініціація, елонгація, термінація, оператор генетичний, транзиція, транверсія, інверсія, транслокація, делеція, репресор, оператор, активатор, генна конверсія, транслокація, транспозиція, гетеродуплекси, рухливі елементи.

Одним з центральних процесів метаболізму клітини, пов'язаних з потоком речовин, енергії та інформації, є синтез білка – формування складної молекули білка-полімеру з амінокислот-мономерів. Цей процес відбувається за схемою ДНК → РНК → білок. Інформація, яка міститься у ДНК, передається молекулі білка, що синтезується, через РНК. Ділянку ДНК, яка містить інформацію про структуру будь-якого одного білка, прийнято називати **геном**.

У ссавців геном включає 3×10^9 пар нуклеотидів (у гаплоїдному наборі) та близько 30 000 генів.

Більша частина генів в клітинах організму знаходиться в неактивному – **репресованому стані**, і лише приблизно 10 % генів активно транскрибуються – **дерепресовані**. Спектр генів, що транскрибуються, залежить від тканинної належності клітини, від періоду життєдіяльності та періоду її індивідуального розвитку організму. Транскрибування генів забезпечується сполученням РНК-полімерази з **промоторами** (ділянка молекули ДНК перед початком гена, до якого прикріплюється фермент РНК-полімераза, що викликає синтез мРНК на цьому гені). Основна маса генів, що активно функціонують у більшості клітин організму протягом онтогенезу, – це гени, які забезпечують синтез білків

загального призначення (білки рибосом, хромосом, мембран, мікротрубочок тощо), тРНК і рРНК. Такі гени називають **конститутивними**.

Друга група забезпечує синтез специфічних білків для даного типу клітин. Активне функціонування, швидкість і тривалість транскрибування можуть регулюватися за рахунок заборони або стимуляції сполучення РНК-полімерази з промоторною ділянкою. Активність таких генів може регулюватися генами-регуляторами. **Гени-регулятори** визначають синтез **білків-регуляторів**, здатних розпізнавати певні послідовності ДНК – **оператори**. З'єднуючись з оператором, білок-регулятор або перешкоджає подальшому сполученню РНК-полімерази з промотором, тоді транскрипція неможлива, або, навпаки, полегшує сполучення РНК-полімерази з промоторною ділянкою. У першому випадку білок-регулятор називається **репресором**. Він здійснює таким чином негативний контроль експресії гена. У другому випадку білок-регулятор називається **активатором**, він включає транскрипцію і здійснює позитивний контроль експресії гена.

В регуляції експресії генів важливу роль відіграють фактори небілкової природи – **ефектори**. Взаємодіючи з білками-регуляторами, ефектори модифікують здатність їх сполучатися з операторними ділянками ДНК. Залежно від результату такої взаємодії серед ефекторів розрізняють **індуктори**, які вмикають транскрипцію, і **корепресори**, які вимикають її. Індуктори можуть інактивувати білок-репресор, який перестає сполучатися з оператором, або активувати активатор, підвищуючи здатність його пізнавати оператор. Корепресор активує білок-репресор, що взаємодіє з оператором, або інактивує активатор, який втрачає таку здатність.

Велике значення в процесах регуляції генної активності в еукаріот мають гормони, які відіграють роль індукторів транскрипції. Вважають, що регуляція в еукаріот через надлишок геному їх відбувається переважно за типом позитивного контролю. Друга особливість реалізації спадкової інформації в еукаріот пов'язана з тим, що ДНК утворює в них стійкий комплекс з гістонами, які безперечно беруть участь у процесах регуляції генної активності. Неодмінною умовою для здійснення транскрипції в еукаріот є попередня декомпактизація хроматину на відповідній ділянці, при якій послаблюється зв'язок ДНК з гістонами.

Ген є ділянкою хромосоми і контролює розвиток конкретної ознаки. Він має певну довжину, масу, складається із окремих різних за функцією одиниць, які можуть розподілятися кросинговером і самостійно мутувати. За пропозицією американського фізика і генетика С. Бензера в 1957 р. були введені три нові поняття гена: **рекон**, **мутон** і **цистрон**.

Одиниця рекомбінації – **рекон** (англ. *recon*). Величина рекона дорівнює одному нуклеотиду. Найменша довжина, яка вже не поділяється кросинговером, може вважатися за одиницю рекомбінації. Бензер назвав її **реконом**.

Одиниця мутації – **мутон** (англ. *muton*). Найменша ділянка молекули ДНК, зміна якої викликає появу мутації, отримала назву **мутон**. Мутон відповідає одному нуклеотиду.

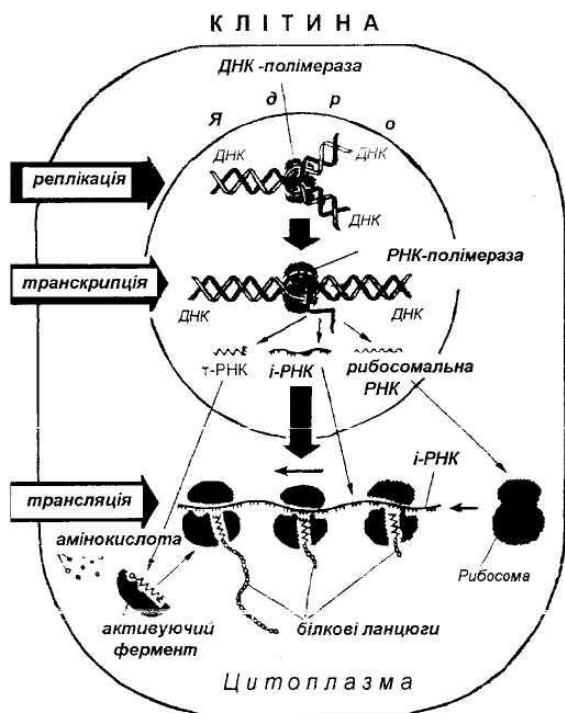
Одиниця функції – цистрон (англ. *cistron*) – найменша функціональна одиниця, далі неподільна на доповнюючі одна одну ділянки.

Отже, **ген** – універсальна структурна одиниця живої матерії, яка завдяки закодованій у ній інформації забезпечує єдність і різноманітність усіх існуючих форм живого, контролює клітинний обмін (метаболізм), спадковість, еволюцію.

Транскрипція. Відомо, що РНК синтезується у ядрі клітини на одному з ланцюгів ДНК із вільних нуклеотидів. Комплементарною до ДНК є тільки молекула – попередниця іРНК (про-іРНК). Процес переписування інформації з молекули ДНК на молекулу про-іРНК називають **транскрипцією** (лат. *transcriptio* – переписування). Синтез молекул про-іРНК здійснюється під дією спеціального ферменту – РНК-полімерази. Цей фермент розпізнає певну ділянку у молекулі ДНК – промотор і взаємодіє з нею при ініціації транскрипції.

У транскрипції розрізняють три стадії: **ініціацію** (початок синтезу), **елонгацію** (подовження ланцюга мРНК) і **термінацію** (закінчення росту ланцюга). Фермент, який здійснює цей процес, називають **ДНК-залежною РНК – полімеразою** (рис. 8).

Рис. 8. Схема реплікації, транскрипції, трансляції, генетичного матеріалу в клітині



Послідовність ДНК, яка необхідна для зупинки транскрипції, називають **термінатором**. Послідовність ДНК, яка знаходиться між промотором і термінатором, називають **одиницею транскрипції (транскриптоном)**. Ця ділянка ДНК кодує утворення однієї молекули мРНК. РНК-полімераза, пересуваючись вздовж матриці, синтезує РНК доти, доки не досягне термінатора. Фермент перестає включати нуклеотиди у наростаючий ланцюг РНК і відділяється від ДНК-матриці. При цьому розриваються всі водневі зв'язки, які утримували разом ланцюги РНК і ДНК. Послідовність

основ в утвореній молекулі про-мРНК точно відбиває порядок чергування основ у ДНК, проте молекула про-мРНК, яка утворилася безпосередньо в результаті транскрипції (незріла мРНК, гетерогенна ядерна РНК), значно більша, ніж зріла мРНК, бо містить у собі ряд інертних ділянок (**інтронів**). У процесі дозрівання мРНК спеціальні ферменти вирізають **інтрони** і зшивають інформативні ділянки (**екзони**), які залишились. Тому послідовність нуклеотидів дозрілої іРНК не повністю комплементарна нуклеотидам ДНК. У іРНК можуть стояти поряд нуклеотиди, компленти до яких у ДНК

знаходяться на великих відстанях. Процеси, які пов'язані з дозріванням іРНК, називають *процесингом*. Здійснюються вони одночасно з транскрипцією.

Генетичний код – це система відповідності послідовності нуклеотидів у молекулі ДНК до послідовності розташування амінокислот у молекулі білка. Кожна азотиста основа, яка входить до складу молекули ДНК, не може забезпечити кодування однієї з амінокислот. Основ всього 4, а до складу білкової молекули входить мінімум 20 різних амінокислот. Отже, використання у білковому синтезі всіх відомих амінокислот можливе лише при наявності певного поєднання одиниць інформації. Таким поєднанням є системи трьох азотистих основ, тобто триплетний код. Група основ, яка кодує одну амінокислоту, називається *кодоном*. Чотири основи у комбінації по 3, тобто 4^3 , дають 64 різних кодони. У молекулі ДНК кожний нуклеотид входить лише у якийсь один кодон. Тому код ДНК неперекривний. Кодони розташовуються один за одним без перерви. Оскільки кодонів 64, то одні й ті ж амінокислоти можуть кодуватися різними триплетами (кодонами-синонімами). Такий код називають *виродженням*, або *надлишковим*. Дублюючі триплети відрізняються за третім нуклеотидом. Послідовність триплетів визначає порядок розташування амінокислот у молекулі білка, тобто має місце *колінеарність*. Іншими словами, колінеарність – властивість, яка зумовлює таку послідовність амінокислот у білку, в якій відповідні кодони розташовані у гені. Це означає, що положення кожної амінокислоти у поліпептидному ланцюзі визначається послідовністю нуклеотидів (триплетів) гена. Генетичний код вважається колінеарним, якщо кодони нуклеїнових кислот і відповідні їм амінокислоти білка розташовані в однаковому лінійному порядку. Оскільки перенесення інформації з ДНК на білок здійснюється іРНК, кодони кожної з амінокислот позначаються у відповідності з нуклеотидним складом іРНК. Встановлено кодони для всіх 20 амінокислот (табл. 1).

Виявилось, що є амінокислоти, які мають по 6 кодонів, 5 амінокислот по 4 різні кодони кожна (наприклад, амінокислота аланін кодується триплетами ГЦУ, ГЦЦ, ГЦА, ГЦГ). Поряд з ними є амінокислоти, які кодуються трьома і двома триплетами і тільки дві амінокислоти – одним триплетом азотистих основ. Крім того, деякі триплети (УАА, УАГ, УГА) не кодують амінокислот, а є своєрідними “крапками” (термінаторами) у процесі зчитування інформації. Якщо процес синтезу доходить до такого місця у молекулі РНК, синтез цієї поліпептидної молекули припиняється.

Процес зчитування інформації відбувається в одному і тому ж напрямку. Так, якщо у молекулі іРНК азотисті основи будуть розташовані у такому порядку: ААА ЦЦЦ УГУ УЦУ, то це значить, що закодовано послідовно розташовані такі амінокислоти: лізин (ААА), пролін (ЦЦЦ), цистин (УГУ), серин (УЦЦ). Саме у цій послідовності вони мають розташовуватися у поліпептидному ланцюзі. Якщо у першому триплеті іРНК буде втрачено один аденін, то порядок основ набуде такого вигляду: АА ЦЦЦ УГУ УЦУ. У результаті склад таких триплетів зміниться. Перший триплет стане не ААА, а ААЦ.

Кодони інформаційної РНК, які відповідають 20 амінокислотам

Основи кодонів						
перша	друга	третя				
		У	Ц	А	Г	
У	У	Фен	Фен	Лей	Лей	
	Ц	Сер	Сер	Сер	Сер	
	А	Тир	Тир	Стоп-	Стоп-	
	Г	Цис	Цис	кодон	кодон	
Ц	У	Лей	Лей	Стоп-	Три	
	Ц	Про	Про	кодон	Лей	
	А	Гіс	Гіс	Лей	Про	
	Г	Арг	Арг	Про	ГлуNH ₂	
А	У	Ілей	Ілей	ГлуNH ₂	Арг	
	Ц	Тре	Тре	Арг	Мет	
	А	АспNH ₂	АспNH ₂	Ілей	Тре	
	Г	Сер	Сер	Тре	Ліз	
Г	У	Вал	Вал	Ліз	Арг	
	Ц	Ала	Ала	Арг	Вал	
	А	Асп	Асп	Вал	Ала	
	Г	Глі	Глі	Ала	Глу	
				Глу	Глі	

Подібний триплет кодує аспарагінову амінокислоту, а не лізин, як раніше. Другий триплет стане уже не ЦЦЦ, а ЦЦУ тощо. Подібне відбувається і при вмонтуванні нових основ. Таким чином, зникнення або вставка лише одного нуклеотиду може порушити синтез всієї молекули білка, яка закодована у цій ДНК.

Численними дослідженнями встановлено дивовижну універсальність генетичного коду. Він однаково проявляє себе у системах вірусів, бактерій, водоростей і ссавців. Це один з найбільш переконливих доказів спільності походження всієї живої природи.

Властивості генетичного коду:

1. Код триплетний – кожна з 20 амінокислот зашифрована послідовністю розташування трьох нуклеотидів.

2. Код вироджений – кожна амінокислота шифрується більш, ніж одним кодоном (від 2 до 6). Виняток складають метіонін, кодується тільки триплетом АУГ і триптофан – УГГ.

3. Код специфічний – кожний кодон шифрує тільки одну амінокислоту.

4. Код універсальний – один триплет однаково ефективно кодує одну і ту ж амінокислоту у всіх живих організмів: від вірусу до людини.

5. Код ніколи не переривається – кожний нуклеотид входить лише в один триплет. Кодони (триплети) транлюються – передаються у вигляді інформації триплета іРНК – завжди цілком.

6. Між триплетами немає розділових знаків, тобто код має лінійний безперервний порядок зчитування.

7. Триплети УАА, УАГ і УГА визначають припинення синтезу одного поліпептидного ланцюга, оскільки вони не кодують жодної амінокислоти (термінуючі кодони). Вони розташовані наприкінці кожного гена.

Отже, ознаки генетичного коду: триплетний, вироджений, не переривається, універсальний.

Трансляція. Синтез білка здійснюється у рибосомах. Інформація про структуру білка переноситься у рибосоми іРНК. Процес перенесення інформації та її реалізація у вигляді синтезу білкових молекул має назву **трансляції** (лат. *translatio* – перенесення). У цьому процесі розрізняють 3 стадії:

1. Стадія активації амінокислот – утворення аміноациладенілатів внаслідок взаємодії амінокислот з АТФ під контролем ферменту, специфічного для кожної амінокислоти. Ці ферменти – аміноацил-тРНК-синтетази – беруть участь і у наступних стадіях.

2. Стадія аміноацилювання тРНК – приєднання амінокислотних залишків до тРНК внаслідок взаємодії тРНК і комплексу аміноацил-тРНК-синтетази з аміноациладенілатами. Кожний амінокислотний залишок приєднується до свого специфічного класу тРНК.

3. Власне трансляція, або полімеризація, амінокислотних залишків з утворенням пептидних зв'язків і таким чином полімеризація поліпептидних ланцюгів. Ця стадія здійснюється на рибосомах під контролем матриці іРНК у відповідності з правилами генетичного коду.

Зрілі молекули іРНК у цитоплазмі клітини прикріплюються до рибосом, а потім поступово протягуються через тіло рибосоми. У кожний момент всередині рибосоми знаходиться незначна ділянка іРНК.

Амінокислоти підносяться до рибосоми різними тРНК, яких у клітині кілька десятків. Молекули тРНК здатні виконувати цю функцію, тому що мають два активних центри. До одного з них прикріплюється молекула амінокислоти. Прикріплення здійснюється за участю АТФ особливими ферментами (білками-синтетазами), кількість яких 20, як і амінокислот. У результаті сполучення амінокислот і тРНК утворюється комплекс аміноацил-тРНК. Процес пізнавання амінокислот тРНК отримав назву **рекогніції**. Другий активний центр у аміноацил-тРНК складається з трьох нуклеотидів і називається **антикодоном**. Антикодон може взаємодіяти з комплементарним кодоном на молекулі іРНК і передавати відповідну амінокислоту для синтезу білка. Отже, тРНК здійснює зчитування інформації з іРНК.

Молекула тРНК, яка несе першу амінокислоту білкової молекули, приєднується до комплементарного їй кодону навпроти пептидального центра. До другого кодону мРНК приєднується нова тРНК, яка несе другу амінокислоту, вона займає аміноацильний центр. Потім між амінокислотами виникає пептидний зв'язок і утворюється дипептид. Одночасно руйнується зв'язок між першою амінокислотою і її тРНК, яка видаляється, а дипептид залишається зв'язаним тільки з другою тРНК. Рибосома переміщується ще на один триплет. Комплекс друга тРНК – дипептид переміщується у пептидильний центр, а новий кодон займає третя тРНК, що зв'язана з третьою амінокислотою. Між другою і третьою амінокислотами утворюється пептидний зв'язок. Це

відбувається доти, доки шляхом послідовного приєднання амінокислот не буде побудований увесь поліпептидний ланцюг.

Чим довша молекула іРНК, тим більше інформації на ній записано, тим більшою буде побудована на ній молекула білка. Синтез білка – ендотермічний процес, постачання енергії до якого пов'язане з гідролізом АТФ, на етапі приєднання амінокислоти до тРНК.

Частина синтезованих з амінокислот поліпептидних ланцюгів надходить у комплекс Гольджі, де завершується побудова білкової молекули. Тут же здійснюється комплексування білкових молекул з вуглеводами, жирами. Утворюються кінцеві функціонально активні глікопротеїнові комплекси, які включаються у метаболізм у своїх клітинах або екскретуються (виводяться) з клітин, кров'ю розносяться до інших органів, виконуючи там специфічну роль, залежно від своєї будови: ферментативну, регуляторну (наприклад, білкові гормони). Результатом участі білків у метаболізмі є розвиток ознаки або ознак організмів. Увесь процес біосинтезу білка можна подати також схемою:

ДНК → про-іРНК → іРНК → Поліпептидний ланцюг → білок →
→ Комплексування білків з іншими речовинами.

Отже, головними ділянками процесу трансляції є іРНК, рибосоми, тРНК, аміноацил-тРНК-синтетази.

Досить ранні і найбільш поширені зрушення, які можуть викликати неповноцінність генетичного матеріалу, - зміна структури ДНК. За характером і місцем її виникнення розрізняють (рис. 9):

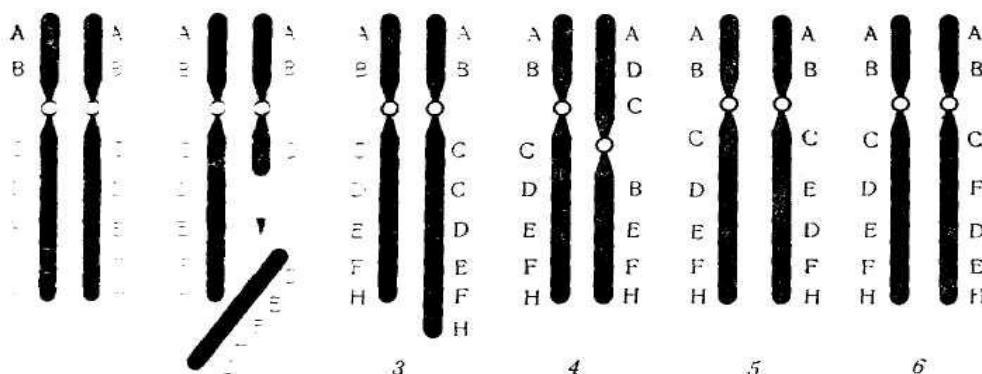


Рис. 9. Типи внутрішньохромосомних перебудов:

1 – вихідна пара гомологічних хромосом; 2 – втрата ділянки DEFH; 3 – дуплікація ділянки C; 4 – інверсія ділянки BCD; 5 – інверсія ділянки DE; 6 – інверсія ділянки DF

1. Заміна однієї азотистої основи на іншу (пуринової пуриною, А - Г або піримідинової піримідиною Т-Ц). Таке явище отримало назву **транзиція**.

2. Можлива заміна пуринової основи піримідиною (А-Т, А-Ц, Г-Т, Г-Ц), – це **трансверсія**. Зазначити змін може кожна нуклеотидна основа внаслідок однієї транзиції і двох трансверсій.

3. Досить характерну структурну перебудову ДНК може спричинити зміна числа одного нуклеотиду – поява зайвого нуклеотиду (**дуплікація**) або втрата деяких з них (**делеція**).

4. Прушення структури кодону. Останнє, у кінцевому результаті, може зумовити зміну послідовності включення амінокислоти.

5. Зміна біохімічного фенотипу.

Більшість зрушень усувається системами репарації – ферментативні механізми, які виявляють і виправляють пошкодження у молекулі ДНК.

Репарація відновлює початкову структуру молекули ДНК. Навпаки, недосконалість процесів репарації фіксує мутаційні зміни, що призводить до порушення генетичного гомеостазу фенотипічного прояву спадкової патології.

Якщо зрушення торкаються великих ділянок ДНК, то виникають: **інверсії** (повертання ділянок ДНК на 180°), перенесення частини ДНК в інше місце (**транслокація**), переміщення по геному мобільних ділянок ДНК (транспозонів) – **транспозиція**.

Деякі зміни генетичного матеріалу виникають внаслідок генетичної рекомбінації при кросинговері.

Генна конверсія - перетворення одного алельного гена на інший під час мейозу у більшості випадків, що є результатом репаративних процесів в області гетеродуплекса.

Гетеродуплекси – це структури, які утворюються за умов рекомбінації, коли власна двоспиральна структура взаємодіючих молекул ДНК розплітається і відбувається спарювання ниток з різних молекул.

Транспозиції лежать в основі переміщень рухливих генетичних елементів. Рухливі елементи - це особливі послідовності ДНК, здатні, про що свідчить їхня назва, до переміщень з одної ділянки молекули ДНК (хромосоми чи плазмиди) в іншу, або у другу молекулу у тій самій клітині, або навіть у клітині іншого організму. Вони широко розповсюджені як у прокариот, так й у еукаріот і при цьому відрізняються високим різноманіттям. Рухливі елементи, як правило, не існують автономно, і для них характерне існування у складі хромосом чи плазмід. Переважно рухливі елементи прокариот та еукаріот побудовані за подібним планом і складаються з центральної частини, фланкованої кінцевими зворотніми повторами.

Транспозиції здійснюються особливими білками, гени (або ген) яких в основному локалізовані в самих рухливих елементах, в їхніх центральних частинах. Головний білок транспозиції - транспозаза.

Ген представлений ділянкою молекули ДНК (рідше РНК), займає певне положення у геномі або хромосомі і контролює виконання певної функції в організмі.

На сьогоднішній день розшифрована структура тисяч генів, виявлені головні риси і різноманіття їх будови у різних об'єктів. Всі ці дані зберігаються у комп'ютерних банках інформації, які використовуються і поповнюються вченими всього світу.

Гени можна розділити на дві групи за принципом дії їх продуктів. Гени, які кодують білки, необхідні для ферментативних або структурних функцій, називаються **структурними**. Гени, які кодують білки, що регулюють експресію інших генів, називаються **регуляторними**.

Організація генів різна у про- і в еукаріотів. Оперонний принцип організації генів прокаріот частіше за все розглядають на прикладі лактозних генів у такого об'єкта, як *E. coli*.

Промотором називають стартову ділянку ДНК. Оператор і міцно зчеплені з ним структурні гени, які знаходяться під його контролем, утворюють оперон. Коли індуктор (лактоза) надходить до клітини і зв'язується зі своїм сайтом, це так змінює конформацію молекули білка, що порушується зв'язуюча здатність сайту оператора. В результаті репресор стає нездатним стримувати транскрипцію і вона розпочинається. При видаленні індуктора репресія знову займає положення на операторі, зупиняючи транскрипцію.

Головною перевагою оперонної організації генів у мікроорганізмів є координація регуляції активності: всі гени експресуються або не експресуються в унісон. Матрична РНК транлюється завжди з 5'-кінця.

Синтез РНК, яка кодується даним геном, називають *експресією гена*. У прокаріот єдина РНК-полімераза, яка складається з білкового комплексу – власне РНК-полімерази і σ -фактора, синтезує всі види РНК: мРНК, тРНК і рРНК.

Кожний ген складається з регуляторної частини, з якої починається транскрипція кодуючої частини, де записана інформація про структуру білка, і термінуючої частини, де закінчується транскрипція. Подвійна спіраль ДНК в області промотора денатурується під дією РНК-полімерази у прокаріот або транскрипційного комплексу, в еукаріот з утворенням транскрипційного „пухирця”. РНК синтезується у напрямку від 5'- до 3'-кінця по одному із ланцюгів ДНК, який називається *матричним*. Другий ланцюг називається *кодуючим*.

Транскрипція припиняється, тоді коли молекула РНК-полімерази досягає термінуючої ділянки або термінатора. У прокаріот виявлені два типи термінуючих послідовностей: один розпізнається безпосередньо РНК-полімеразою, інший – РНК-полімеразою в асоціації з ρ -фактором. Кожний ген має послідовність одного типу.

В еукаріот процес транскрипції значно ускладнений у зв'язку з трьома обставинами. По-перше, транскрипція здійснюється під дією трьох різних РНК-полімераз.

По-друге, РНК-полімераза еукаріот не може самостійно ініціювати транскрипцію. Для її активації необхідна велика кількість білків, які називаються загальними факторами транскрипції, які повинні об'єднуватись у комплекс, перше ніж транскрипція почнеться. Формування комплексу – це багатоступеневий процес, від проходження якого буде в кінцевому разі залежати швидкість ініціації транскрипції. У багатьох випадках регуляторні білки діють, впливаючи головним чином на процес зборки транскрипційного комплексу.

По-третє, більшість регуляторних білків у еукаріот може впливати на швидкість транскрипції, навіть якщо ці білки зв'язуються з ділянками ДНК, розташованими за тисячі пар нуклеотидів від промотора.

Під час вивчення первинної структури, тобто послідовності нуклеотидів, низки генів виявилось, що в них, поряд з ділянками, які кодують специфічний для цього гена продукт (поліпептид, рРНК, тРНК тощо), існують ділянки, що нічого не кодують, тобто вони подібно до міжгенних спейсерів (ділянок між генами) не містять генетичної інформації. Некодуючі ділянки одержали назву інтронів, кодуючі – екзони. Інтрони завжди (встановлено для генів, які кодують білки) мають на 5'-кінці пару послідовностей GT, а на 3'-кінці – AG.

Гени вздовж по хромосомі розташовані у тому порядку, в якому вони вмикаються у роботу протягом онтогенезу. Проте будь-яких даних, що свідчать про їх функціональне зчеплення або про загальний контроль за принципом оперонної організації, не одержано. Той факт, що ці гени функціонують в різних тканинах і на різних етапах онтогенезу, скоріше свідчать про незалежний контроль експресії цих генів.

Про гомологію генів свідчить закон гомологічних рядів М.І. Вавилова: однакові мутації виникають в однакових генах. Молекулярно-генетичні дані свідчать про значну гомологію генів „домашнього господарства” (гени гістонів, рРНК), білків теплового шоку. У багатьох випадках гомологію мають окремі домени, наприклад гомеодомен, хромодомен тощо.

Задачі

№ 1

Фрагмент молекули ДНК містить 20% аденілових нуклеотидів у загальній кількості нуклеотидів. Усього в цьому фрагменті 700 аденілових нуклеотидів.

Визначте: а) кількість у цьому фрагменті гуанілових, цитидилових, тимінових нуклеотидів; б) розмір цього фрагмента.

Розв'язання:

а) $A=T$; $T=700$; $A+T=700+700=1400$

$1400=20\%+20\%=40\%$.

б) У цьому фрагменті $2100+1400=3500$ нуклеотидів, тобто 1750 пар.

Довжина комплементарної пари 0,34 нм.

Довжина фрагмента молекули ДНК: $1750 \times 0,34 \text{ нм} = 595 \text{ нм}$.

Відповідь: $T=700$; $G=C=1050$; довжина фрагмента молекули ДНК 595 нм.

№ 2

Скільки нуклеотидів входить до складу гена (обох ланцюгів ДНК), який містить інформацію про білок, що складається з 80 амінокислот?

Розв'язання:

Одна амінокислота кодується трьома нуклеотидами. Ділянка одного ланцюга ДНК, яка містить інформацію про білок з 80 амінокислот, складається з $80 \times 3 = 240$ нуклеотидів. Оскільки до гена входять два ланцюги ДНК, кількість нуклеотидів подвоюється: $240 \times 2 = 480$.

Відповідь: 480 нуклеотидів.

№ 3

Ланцюг іРНК містить: А – 10%; Г – 14%; У – 34%; Ц – 42%.

Визначте процентний вміст нуклеотидів у молекулі ДНК, яка послужила матрицею для цієї іРНК.

Розв'язання:

Склад іРНК: А – 10; Г – 14; У – 34; Ц – 42.

Тоді склад ДНК: Т – 10; Ц – 14; А – 34; Г – 42.

А – 10; Г – 14; Т – 34; Ц – 42.

$A=T=(34+10)/2=22.$

$G=C=(14+42)/2=28.$

Відповідь: процентний вміст нуклеотидів у молекулі ДНК такий: А – 22%; Г – 28%; Т – 22%; Ц – 28%.

№ 4

До складу білка входить 500 амінокислот. Якою може бути довжина інформативної частини гена, що кодує цей білок?

Розв'язання:

Відповідна ділянка одного ланцюга ДНК складається з $500 \times 3 = 1500$ нуклеотидів, а ген складається з 1500 пар нуклеотидів. Довжина однієї пари нуклеотидів 0,34 нм.

Отже, довжина гена: $1500 \times 0,34 = 510$ (нм).

Відповідь: довжина інформативної частини гена 510 нм.

№ 5

Молекулярна маса білка 18000. Визначте довжину інформативної частини гена, який кодує цей білок.

Розв'язання:

Білок складається з амінокислот. Молекулярна маса амінокислоти 100 г/моль. Білок складається з $18000 : 100 = 180$ (амінокислот). Кожну амінокислоту кодують три нуклеотиди. Всього $180 \times 3 = 540$ (нуклеотидів). Відстань між сусідніми нуклеотидами 0,34 нм. Довжина гена: $540 \times 0,34 = 183,6$ (нм).

Відповідь: довжина інформативної частини гена 183,6 нм.

№ 6

Визначте кількість мономерів білка, який закодовано в ДНК із молекулярною масою, що дорівнює 144 900.

Розв'язання:

Один триплет має молекулярну масу $345 \times 3 = 1035$. Триплет кодує одну амінокислоту. Всього амінокислот у цьому білку:

$144\ 900 : 1035 = 140.$

Відповідь: 140 амінокислот (мономерів) у білку, який закодовано в ДНК.

Питання для самоперевірки

1. Що таке нуклеотид? Які нуклеотиди входять до складу ДНК і РНК?
2. Що таке іРНК і як вона утворюється?
3. Опишіть будову і функції тРНК.
4. Дайте визначення гена, генотипу, геному.
5. Скільки генів в геномі людини?
6. Завдяки яким особливостям організації молекули ДНК забезпечується точне відтворення її структури під час реплікації?
7. Чим визначається вибір матричного ланцюга ДНК при транскрипції?

8. Завдяки яким механізмам забезпечується усунення пошкоджень у молекулі ДНК і коли це відбувається?
9. Які можливі зміни структури ДНК і до яких наслідків вони можуть призвести?
10. Які є види взаємодії генів, як пояснюється механізм взаємодії генів?
11. Чи можна довести генетичну роль ДНК процесами трансформації і трансдукції? Поясніть.
12. Яку роль в регуляції експресії генів відіграють ефектори?
13. Охарактеризуйте поняття гена.
14. Які стадії розрізняють під час транскрипції?
15. Що таке генетичний код? Охарактеризуйте його властивості.
16. Дайте визначення поняття колінеарність.
17. Що таке трансляція і як вона відбувається?
18. Дайте визначення понять: “транзиція”, “трасверсія”, “дублікація”, “делеція”, “інверсія”.
19. Яка роль генетичних і негенетичних факторів у регуляції експресії генів?

З історії науки

- Транспортна РНК (тРНК) відкрита в 1957 році М. Холландом і К. Огатою. Ними було показано, що під час білкового синтезу активовані амінокислоти (аміноациладенілати) переносяться на особливий тип НК, якій дали назву розчинна РНК, а тепер називають транспортною.

- В 1909 р. В. Йогансен запропонував називати складові фактори спадковості генами. Цей новий термін у генетиці набув визнання і став загальноприйнятим. Проте В. Йогансен не пов'язував розташування генів у хромосомах клітинного ядра. Докорінні зміни уяви про ген набули в результаті робіт Т. Моргана і його учнів. Поняття гена в хромосомній теорії спадковості отримало матеріальне підґрунтя.

Важливо знати, що...

- Спадкова інформація ДНК статевих клітин визначає процес індивідуального розвитку, конкретні результати якого залежать від закономірних змін клітин і клітинних комплексів. Клітинні зміни в онтогенезі, такі як проліферація, рух, сортування і об'єднання, диференціація, спеціалізація і навіть загибель, мають вибіркового характеру.

- Клітина є місцем зосередження біологічної інформації, що зашифрована в ДНК і реалізується з допомогою біосинтезу білка. Інформаційні, біоенергетичні, рецепторні механізми клітин лежать в основі сучасних досліджень у галузі медицини.

- Диференціація, проліферація, взаємодія клітин – основні процеси розвитку і росту (онтогенез, регенерація, загоювання ран, ріст пухлин), вони

опосередковують вплив фундаментальних молекулярно-біологічних механізмів на стан тканин органів і систем живих організмів, зокрема людини.

Цікаво знати, що...

- Вміст ДНК у клітинах залежить від їх функціонального стану і становить у середньому від 1 до 10 % в перерахунку на суху масу клітин. У клітинах еукаріот ДНК знаходиться в основному в ядрі, де входить до складу хромосом і ядерця. Певна кількість ДНК міститься також у мітохондріях і хлоропластах. На частку позаядерної ДНК припадає від 1 до 3 %, решта зосереджена в ядрі.

- Молекулярна маса ДНК бактеріальних клітин становить 3×10^9 , а клітин вищих організмів - $4,3 \times 10^{12}$.

- У клітинах прокаріот ДНК організована в одній хромосомі. У клітинах еукаріот ДНК знаходиться в складі хроматину у вигляді надмолекулярних структур.

- Ріст (синтез) ланцюга іРНК при 37°C відбувається з швидкістю 43 нуклеотиди за 1с; середня тривалість життя багатьох іРНК *E. coli* близько 2 хв, у тваринних клітинах – 12–16 год, а в спеціалізованих клітинах до декількох днів.

- іРНК властиві: швидке оновлення, гетерогенність, комплементарна нуклеотидна послідовність щодо ДНК і здатність з'єднуватися з рибосомами.

- Гени розташовані в хромосомах лінійно, утворюючи групи зчеплення. Між генами, які знаходяться в одній парі гомологічних хромосом, завдяки кросинговеру може відбуватися рекомбінація. Частота рекомбінації є функцією відстані між генами.

- Кожна ознака це результат взаємодії численних і складних процесів. Так, на утворення гемоглобіну впливають два гени; забарвлення волосся залежить від складу пігменту і його кількості у волоссі та характеру розподілу; забарвлення шерсті у норки контролюється 12 генами; у великої рогатої худоби колір шерсті зумовлений дією 12 пар генів; у дрозофіли колір очей визначають 20 пар алелей.

- У процесі прогресивної еволюції, що супроводиться появою нових високоорганізованих тварин, в цілому відмічається збільшення кількості ДНК на геном. Якщо кількість ДНК кишкової палички, що дорівнює $3,2 \times 10^6$ пар нуклеотидів ($0,965 \times 10^9$ п.н.=1пкг; 1пкг= 10^{-12} г), прийняти за 1, то кількість ДНК в геномах хребетних в 100–10000 разів більша. З хребетних тварин найкрупніші геноми мають хвостаті амфібії, наприклад, саламандри, тоді як геноми ссавців переважають за кількістю ДНК геном бактерій всього в 500-1000 разів. Геном людини, зокрема, представлений $3,3 \times 10^9$ п. н.

- У межах одного класу тварин спостерігаються значні коливання кількості ДНК на геном від виду до виду. Ці коливання найбільш виражені серед амфібії: 10^8 – 10^{11} п. н. Для ссавців діапазон коливань становить $5,0 \times 10^8$ – $5,0 \times 10^9$ п. н. Розміри геномів хвостатих і безхвостих амфібії, рептилій, птахів, ссавців: від 19 до понад 100 пкг; 1,2–7,9 пкг; 1,5–3,5 пкг; 1,7–2,3 пкг; 3,0–5,8

пкг. Цікаве спостереження полягає в тому, що у межах великих систематичних груп тварин, таких як риби, молюски, комахи, амфібії, типові за своєю структурно-функціональною організацією форми характеризуються кількістю ДНК на геном, подібною до середнього значення для цієї групи організмів.

- Такі тварини, як дводишні риби, що дуже повільно еволюціонують, характеризуються високим вмістом ДНК: 80–140 пкг на діапазоні 2,8–9,8 пкг, а костистих риб – 0,39–4,4 пкг. Отже, можна припустити, що для того, щоб вийти на більш високий рівень біологічної організації, треба досягти деякої мінімальної межі кількості ДНК на геном (близько 0,4 пкг для вищих еукаріот). Разом з тим надзвичайно велика кількість ДНК гальмує прогресивну еволюцію.

- Геноми нижчих еукаріот на 10–20 % представлені послідовностями, що повторюються, тоді як в геномах більшості видів багатоклітинних організмів така ДНК становить до 50 %, а в амфібій до 80 %. У людини на долю послідовностей, що повторюються, припадає 50% ДНК геному.

- Геноми людини і шимпанзе дуже подібні. Геноми хвостатих амфібій гребінчастого (*Triturus cristatus*) і плямистого (*Necturus maculosus*) тритонів містять 23 і 52 пкг ДНК, однакову кількість унікальних послідовностей, але різну тих, що повторюються помірно. Унікальні послідовності двох видів безхвостих амфібій *Xenopus colvis* і *Xenopus mullery* збігаються на 70 % і лише 10–15 % їх змінено внаслідок мутацій. У видів, що порівнюються, принципово збігається кількість родин повторюваних послідовностей, однак для багатьох з них кількість копій у *X. mullery* в 10–100 разів менша, ніж у *X. calvis*.

Отже, перетворення в ділянці некодуєчих, зокрема нуклеотидних повторюваних послідовностей, – важливий фактор еволюції.

- Загальна кількість генів у клітині кишкової палички становить 4 000. Здавалося б, що в клітинах еукаріот, особливо тваринних, які характеризуються високим рівнем структурно-фізіологічної організації, кількість структурних генів повинна бути істотно вищою. Справді, якщо маса ДНК у ядрі соматичної клітини людини становить 6×10^{-12} г, а маса усередненого гена 1200 п.н. завдовжки, що кодує первинну структуру поліпептиду у 400 амінокислотних залишків, дорівнює 12×10^{-19} г, то за умови, що вся ДНК представлена кодуєчими послідовностями, кількість генів у геномі становила б 5×10^6 .

- Дослідженнями на плодовій мушці виявлено 117 окремих генів, що активні у період овогенезу і контролюють ранні етапи ембріогенезу, 500 генів власного геному зародка, які контролюють розвиток личинки, і 1000 генів, що зумовлюють розвиток імагінальних дисків, тобто перетворення личинки в дорослу муху.

Отже, система генетичного контролю онтогенезу дрозофіли існує і представлена 1617 генами, що становить близько 30% усіх структурних генів.

- В ооциті морського їжака експресується близько 18 000 структурних генів, у клітинах на стадії бластули – до 13 000, гастрული – до 8 500 і личинки – 7 000. Можна припустити, що на стадії ооцита експресуються практично всі структурні гени геному, тоді як у спеціалізованих клітинах дорослого організму кількість їх знижується.

• У процесі індивідуального розвитку організму часто спостерігається закономірна зміна білків, які виконують принципово ту саму функцію. Так, до 10-го тижня внутрішньоутробного розвитку в організмі людини кисень транспортується з допомогою ембріонального гемоглобіну, в інтервалі 10–36-го тижня – внутрішньоутробного плідного гемоглобіну, перші два місяці постнатального розвитку – плідного гемоглобіну, у дорослих людей – в основному дорослого гемоглобіну. Молекули тетраметри гемоглобіну утворені 2 молекулами тієї або іншої форми α -поліпептиду, до яких залежно від стадії онтогенезу приєднуються по дві молекули ϵ -, γ - або β -поліпептидів. Ембріональний, плідний і дорослий гемоглобіни утворюються не лише в різний час, а й у різних органах (стінка жовткового мішка, печінка і селезінка, кістковий мозок), клітинами різних типів (металоцит, макроцит, нормоцит). Утворення цих білків контролюється генами, організованими у вигляді двох кластерів: α - і β -глобінового.

Література

1. Айала Ф., Кайгер Дж.: В 3 т. – Современная генетика. – М., Мир. 1987. – Т. 1. – 269 с.
2. Атраментова Л.А. Генетика человека.: Учебное пособие. – Харьков, 1990. – 89 с.
3. Бердишев Г.Д., Криворучко І.Ф. Медична генетика: навч. посібник. – К.: Вища школа, 1993. – 336 с.
4. Билич Г. Л., Крыжановский В. А. Биология. / Полный курс. В 3-х т. – М.: ООО Изд. дом «Оникс 21 век», 2002. – 864 с.
5. Бочков Н.П. Генетика человека. М.: Медицина, 1979. – 382 с.
6. Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.П. Медицинская генетика. – М.: Медицина, 1984. – 366 с.
7. Бужієвська Т.І. Основи медичної генетики. – К.: Здоров'я, 2001. – 136 с.
8. Гайсинович А.Е. Зарождение и развитие генетики. М.: Наука, 1988. – 423 с.
9. Демидов С.В., Бердишев Г.Д., Топчій Н.М., Черненко К.Д. Генетика. – К.: Фітосоціоцентр, 2007. – 412 с.
10. Жимулёв И.Ф. Общая и молекулярная генетика – Из-во Новосибирского университета, 2002. – 458 с.
11. Лекції з медичної біології: Навч. Посібник / В.О. Корольов, В.М. Яригін, В.В. Синельщикова та ін.: За ред. В.О. Корольова, В.М. Яругіна. – К.: Вища шк., 1993. – 175 с.
12. Медична біологія / За ред. В. П. Пішака, Ю. І. Бажори. Підручник. -М.: Вінниця: Нова книга, 2004. – 656 с.
13. Слюсарев А.О., Жукова С.В. Біологія: Підручник / Пер. з рос. В.О.Мотузний. – К.: Вища шк., 1992. – 422 с.
14. Тоцький В.М. Генетика. – Одеса: Астропринт, 2002. – 710 с.

РОЗДІЛ II ЦИТОЛОГІЧНІ ОСНОВИ СПАДКОВОСТІ

1. Будова і життєві функції клітини

Основні поняття: клітина, плазматична мембрана, поверхневий апарат, цитоплазма, органели: ендоплазматична сітка, або ретикулум, рибосоми, мітохондрії, пластинчастий комплекс Гольджі, центросоми (клітинний центр), лізосоми; війки, джгутики, міофібрили, тонофібрили, нейрофібрили, дифузія, осмос, авторадіографія, цитоспектрофлуорометрія, генна інженерія, плазмолема, інтегральні та периферичні білки, глікокалікс, меланін, хвороби нагромадження.

Доведено, що всі організми побудовані та походять з клітин, які є елементарними структурними, функціональними та генетичними одиницями.

Клітина – це структурна і функціональна одиниця живих істот, цілісна фізіологічна система, у якій відбуваються всі процеси життєдіяльності: обмін речовин і енергії, подразливість, ріст, самовідтворення. Роль бар'єру між цією хімічною системою та її оточенням грає плазматична мембрана; вона допомагає регулювати обмін між внутрішнім і зовнішнім середовищем і, таким чином, служить межею клітини.

У кожній клітині є цитоплазма і генетичний матеріал у формі ДНК (рідше РНК). ДНК регулює життєдіяльність клітини і відтворює себе, завдяки чому утворюються нові клітини. ДНК міститься переважно в ядрі (ядНК), але також існує у мітохондріях (мхДНК) (у рослин у хлоропластах (хпДНК)).

Клітинні властивості – найважливіші прояви живого: ріст, розмноження, спадковість, мінливість, подразливість, дихання, поглинання, продукування і виділення різних речовин.

Основи клітинної теорії були сформульовані П. Горяніновим (1834), М. Шлейденом і Т. Шванном у 1838–1839 рр.

Велике значення мала клітинна теорія для розвитку медицини. Значну роль у розвитку вчення про клітину відіграли методи вивчення хромосом і хроматину, дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), рибонуклеїнової кислоти (РНК), основних (лужних) і кислих білків, застосування електронного мікроскопіювання, авторадіографії (метод дослідження, який дає можливість визначити розподіл у клітинах речовин, що помічені радіоактивними ізотопами), цитоспектрофлуорометрії, генної інженерії. Форма і розміри клітини визначаються їхніми функціями. У живій клітині розрізняють поверхневий апарат (або цитолему), плазмолему, цитоплазму (тіло клітини) і ядро (рис.10, 11, 12).

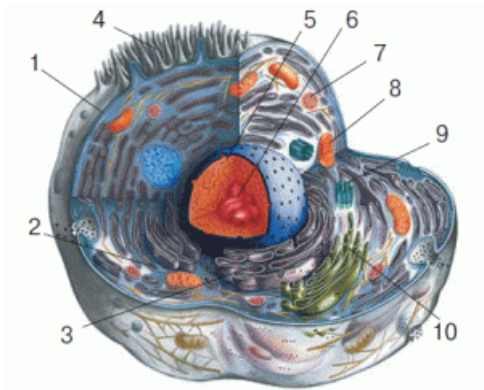


Рис. 10. Схема будови клітини:

1 – клітинна мембрана; 2 – цитоплазма; 3 – ендоплазматична сітка; 4 – війки; 5 – ядро; 6 – ядерце; 7 – лізосома; 8 – мітохондрія; 9 – центросома; 10 – комплекс Гольджі

Зовні клітина вкрита плазматичною мембраною. Це щільна плівка з ліпідів (в основному фосфоліпідів) і білків. Молекули ліпідів розташовані упорядковано – перпендикулярно до поверхні, у два шари так, що частини їхньої молекули, які активно взаємодіють із водою (гідрофільні), спрямовані назовні, а частини, які інертні до води (гідрофобні), – всередину мембрани. У біліпідний шар мозаїчно вкраплені молекули білків, одна частина яких пронизує мембрану (інтегральні білки), а інша – розташовується на поверхні або частково занурена (периферичні білки).

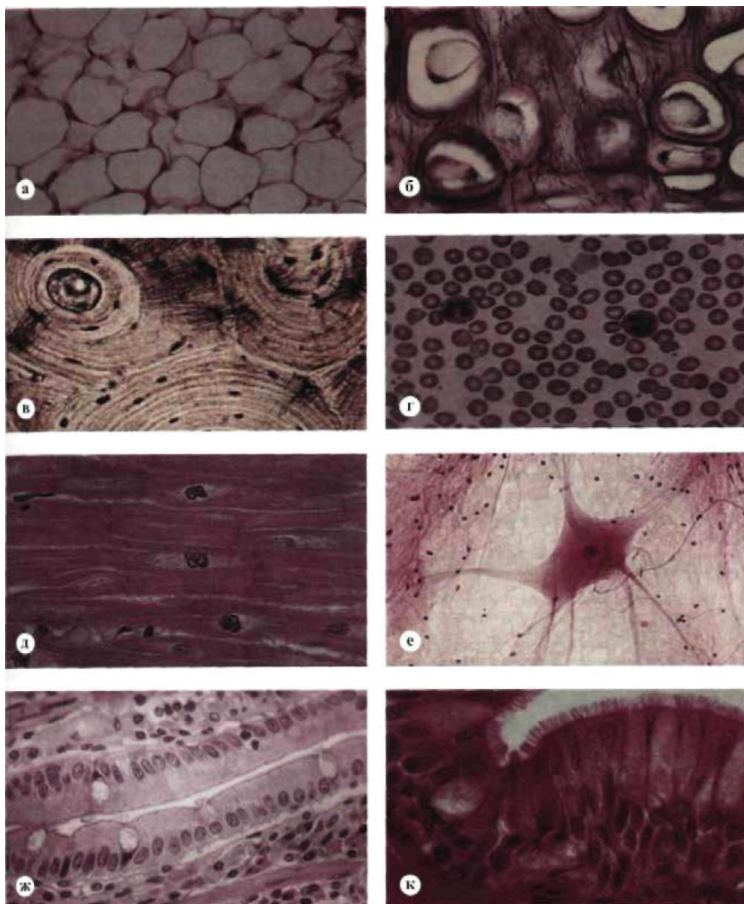


Рис. 11. Основні типи клітин людини:

а – клітини жирової тканини;

б – клітини хрящової тканини;

в – клітини кісткової тканини;

г – клітини крові (лейкоцити і еритроцити);

д – волокна (симпласти) м'язової тканини;

е – клітини нервової тканини;

ж – циліндричний епітелій;

к – війчастий епітелій

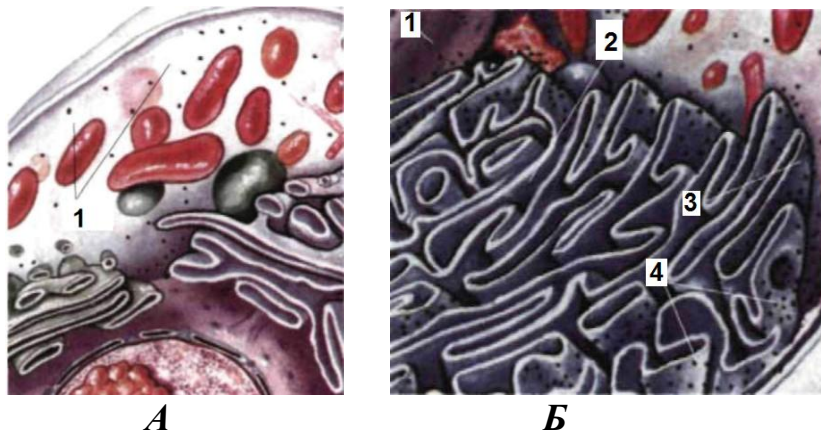


Рис. 12. Клітина еукаріотів: (А) 1 – цитозоль, (Б) 1 - ядро; 2 - гладенька ендоплазматична сітка; 3 - зерниста ендоплазматична сітка; 4 - рибосоми

За участю білків виконуються різноманітні функції мембран: одні з них забезпечують транспорт молекул всередину клітини або з неї, інші є ферментами й каталізують пов'язані з мембраною реакції, а треті – здійснюють структурний зв'язок цитоскелета з позаклітинним матриксом або ж слугують рецепторами для отримання й перетворення інформації з довкілля. Зовні мембрани до білків і ліпідів приєднуються вуглеводи, утворюючи надмембранну структуру – глікокалікс.

Одна із основних властивостей біологічної мембрани – її вибіркова проникність, яка забезпечується процесами дифузії, осмосу та активним транспортом.

Дифузія – рух молекул та іонів із місця високої концентрації в місце нижчої. **Осмос** – особливий тип дифузії води через напівпроникну мембрану в бік більшої концентрації розчинених речовин.

Цитоплазма (грец. *kytos* - клітина, *plasma* - оформлене) становить основну масу клітини, і головна її частина називається цитоплазматичним матриксом, або гіалоплазмою. З ним пов'язані колоїдні властивості цитоплазми, її в'язкість, еластичність, скоротливість, внутрішній рух. До складу гіалоплазми входять органели загального і спеціального призначення. Крім постійних структур у цитоплазмі клітини можна виявити тимчасові нагромадження білків, вуглеводів, жирів, пігментів тощо. Застосування спеціальних методик дослідження показало, що численні цитоплазматичні включення організовані в субмікроскопічні зерна, кристали та гранули. Вуглеводи накопичуються в клітинах у формі полісахариду глікогену. Включення жиру у вигляді крапель різної величини знаходять у всіх клітинах, оскільки він є запасним енергетичним матеріалом організму.

Включення пігменту — це накопичення забарвлених органічних речовин у вигляді дрібненьких гранул, структура яких залежить від особливостей клітин, що їх утворюють. Найбільш поширеним є чорний пігмент — меланін, гранули якого утворюються в меланоцитах. Від кількості цього пігменту залежить колір

шкіри та волосся, він захищає організм від дії ультрафіолетового проміння, бере участь у функції органу зору.

Отже, в складному багатоклітинному організмі клітини спеціалізуються на виконанні різних функцій; у зв'язку з цим для кожного типу клітин характерне переважання тих або інших особливостей.

До органел загального призначення належать: ендоплазматична сітка, або ретикулум, рибосоми, мітохондрії, пластинчастий комплекс (апарат) Гольджі, центросоми (клітинний центр), лізосоми.

Ендоплазматична сітка – це система мембран, яка формує сітку каналців і цистерн і має велике значення у процесах внутрішньоклітинного обміну, оскільки збільшує площу внутрішніх поверхонь клітини, забезпечує ізоляцію ферментних систем (рис.13).

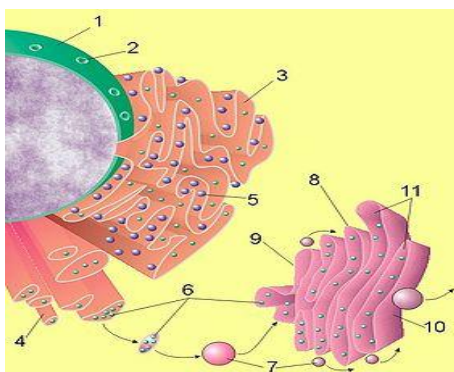


Рис. 13. Ендоплазматична сітка (Ендоплазматичний ретикулум)

1 – система мембран; 2 – система пор; 3 – гранулярний ендоплазматичний ретикулум; 4 – гладенький ендоплазматичний ретикулум; 5 – рибосоми; 6 – протеїни – речовини білкової природи; 7 – транспорт міхурців; 8 – апарат Гольджі; 9 – цис - ділянка апарату Гольджі; 10 – транс - ділянка апарату Гольджі; 11 – цистерни апарату Гольджі

У клітинах розрізняють два типи **ендоплазматичної сітки (ЕПС)**, або **ретикулуму**: шорсткий (гранулярний) — мембрани його містять рибосоми і багато ферментів, які беруть участь у синтезі речовин білкової природи, і гладенький — функція якого пов'язана з вуглеводним і жировим обміном. Таким чином, ендоплазматичний ретикулум бере участь у метаболізмі речовин, виконуючи роль внутрішньоклітинної, регуляторної і транспортної системи.

Рибосоми (грец. *soma* - тіло) — невеликі сферичні тільця, які лежать вільно або на мембранах ендоплазматичного ретикулума. До складу рибосом входить білок і рибосомальна РНК, магній. Ці органели клітини здійснюють біосинтез білків, властивих певному організмові (рис. 14).

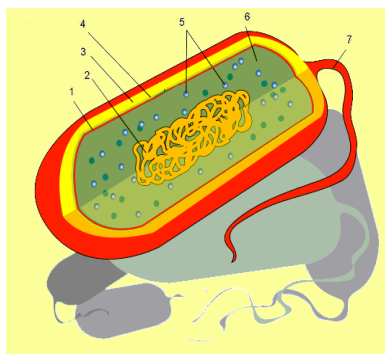


Рис.14. Рибосоми на ЕПС: 1 – цитоплазматична мембрана; 2 – ДНК (нуклеоїд); 3 – капсула; 4 – клітинна стінка; 5 – рибосоми; 6 – цитоплазма; 7 – джгутик

Лізосоми (грец. *lysis* - розчинення, *soma* - тіло) — органели, які містять 40 гідролітичних ферментів — гідролаз, які руйнують великі молекули складних сполук (білків, нуклеїнових кислот, полісахаридів), що надходять у клітину. У лізосомах перетравлюються мікроорганізми і віруси. Вони звільняють клітину від продуктів руйнування (рис. 15).

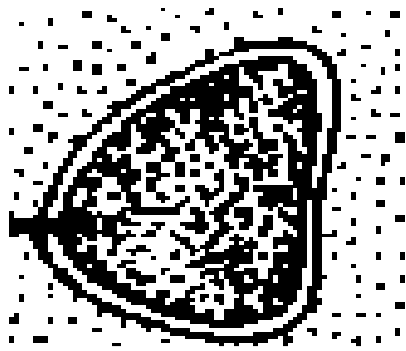


Рис.15. Схема лізосоми

Втрата лізосомами будь-якої із травних систем спричинює тяжкий патологічний стан цілого організму – спадкову хворобу. Такі хвороби називаються хворобами нагромадження, оскільки вони пов'язані з накопиченням у лізосомах повноцінних, але неперетравлених речовин. Ці хвороби можуть проявлятися у недостатності розвитку скелета, ряду внутрішніх органів, центральної нервової системи. З дефіцитом лізосомних ферментів пов'язують розвиток атеросклерозу, ожиріння та інші патологічні порушення.

Мітохондрії (грец. *mitos* – нитка, *chondrion* – зернятко) — органели двомембранної будови у вигляді гранул, паличок, ниток, (рис. 16), присутні майже в усіх еукаріотичних клітинах, основна функція яких полягає у виробленні майже всієї енергії клітини. Це відбувається шляхом поступового окиснення органічних сполук, які поступають до клітини. Звільнена при цьому енергія використовується мітохондріями для синтезу молекул АТФ і АДФ, які можуть депонуватися в мітохондріях і використовуватися за потребою. Крім АТФ, у мітохондріях синтезуються власні білки, РНК і ДНК.

Стінка мітохондрії складається з двох мембран – зовнішньої і внутрішньої. Остання має вирости всередину – кристи, які поділяють мітохондрію на відсіки, що заповнені гомогенною речовиною – матриксом, в якому містяться молекули ДНК, іРНК, тРНК, рибосоми, гранули. Виняток становлять внутрішньоклітинні паразитичні одноклітинні тварини - мікроспоридії. Вони є своєрідними «енергетичними паразитами», оскільки використовують для своїх потреб енергію клітини хазяїна.

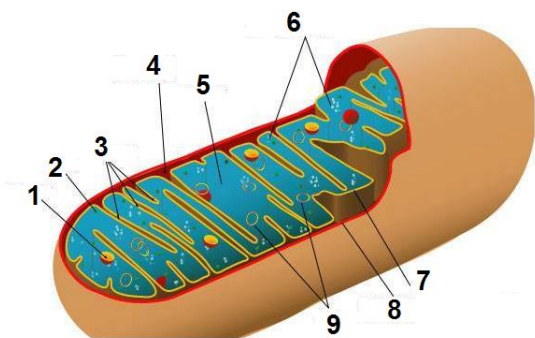


Рис. 16. Схема будови мітохондрії:

- 1 – гранули;
- 2 – рибосоми;
- 3 – кристи;
- 4 – міжмембранний простір;
- 5 – матрикс;
- 6 – молекули АТФ-синтетази;
- 7 – внутрішня мембрана;
- 8 – зовнішня мембрана;
- 9 – ДНК

Між зовнішньою і внутрішньою мембранами мітохондрій є щілина завширшки 10-20 нм. На поверхні внутрішньої мембрани, оберненій всередину мітохондрії є грибоподібні утвори – АТФ-соми, які містять комплекс ферментів, необхідних для синтезу АТФ.

Мітохондрії в клітині постійно оновлюються. Наприклад, у клітинах печінки тривалість життя мітохондрій становить приблизно 10 діб.

Мітохондріям у клітині властива певна автономія. Вони ніколи не виникають заново, а завжди утворюються в результаті поділу, мають власну ДНК. В еукаріотичних клітинах мітохондріальна ДНК кодує лише частину мітохондріальних білків, основна частина їх синтезується поза мітохондріями, і кодується ядерною ДНК. Основна функція мітохондрій – синтез АТФ.

Отже, мітохондрії – це і енергетичні центри, і органели, в яких поряд з ядром та рибосомами відбуваються біосинтетичні процеси.



Рис. 17. Схема будови комплексу Гольджі

Пластинчатий комплекс Гольджі, або апарат Гольджі – система плоских цистерн, обмежених гладенькими мембранами (рис. 17). Основна його функція – концентрація, зневоднення і ущільнення продуктів внутрішньоклітинної секреції та речовин, які надходять ззовні і призначені для виділення з клітини.

З апаратом Гольджі пов'язані синтез полісахаридів, ліпідів, утворення зерен жовтка при дозріванні овоцитів і формування лізосом.

Клітинний центр (центросома) має велике значення для поділу клітин, а також для побудови мітотичного апарату поділу (рис. 18). Він складається з однієї чи двох дрібних гранул – центріолей і променистої сфери навколо них. Головна роль клітинного центру проявляється при поділі клітини. Розходячись у протилежних напрямках центріолі формують полюси клітини, що ділиться. Центріолі клітинного центру мають пряме відношення до утворення війок і джгутиків, які виконують локомоторну функцію окремих клітин. Центріолі клітинного центру мають пряме відношення до утворення зерен жовтка при дозріванні овоцитів і формування лізосом.



Рис.18. Схема будови клітинного центру

Мікротрубочки – довгі циліндри, які формуються в результаті полімеризації білка тубуліну. При поділі клітини вони утворюють нитки веретена, входять до складу війок і джгутиків, рухливих клітин, тобто структур, пов'язаних з рухом, і містять фермент АТФ-азу.

Вони відіграють опорну роль у підтриманні певної форми всієї клітини та її органел (цитоскелета), а також беруть участь у транспорті води, іонів та деяких молекул.

Включення – це продукти життєдіяльності клітини. Ними можуть бути щільні частини – гранули, краплі. Включення умовно поділяють на три групи: *трофічні* (крапельки жиру, гранули крохмалю, глікогену, білка); *секреторні* (які зустрічаються у цитоплазмі високодиференційованих клітин, що виконують спеціалізовані функції, наприклад, гемоглобін, який дифузно розсіяний у еритроцитах); *спеціальні* (гранули глікогену у клітинах печінки).

Клітинні органели у своїй основі мають мембранні структури. Вони характерні для ендоплазматичної сітки пластинчастого комплексу оболонки і крист мітохондрій, лізосом, ядерної оболонки і зовнішньої клітинної мембрани.

Цитоплазматична мембрана – це складна система, яка відповідає за процеси життєдіяльності: ділення вмісту клітин на відсіки, або клітинні канали, завдяки чому в клітині одночасно можуть відбуватись різноманітні, і навіть, антагоністичні процеси (рис.19). Клітинні органели у своїй основі мають мембранні структури, які характерні для ендоплазматичної сітки пластинчастого комплексу оболонки, крист, мітохондрій, лізосом, ядерної оболонки і зовнішньої клітинної мембрани.

На мембранах розташовані ферменти, що зумовлюють впорядкованість реакцій обміну.

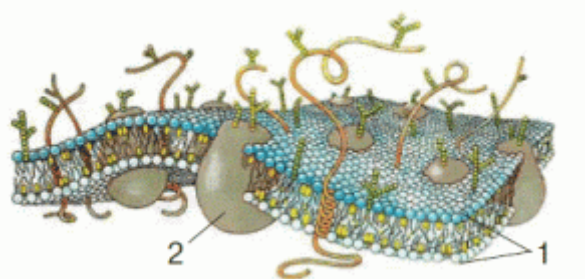


Рис. 19. Клітинна мембрана:

- 1 – подвійний шар жироподібних речовин;
- 2 – білок.

Більшість захворювань людини пов'язана з порушенням будови і функцій мембран. Зовнішній поверхневий шар, який називається глікокаліксом (грец. *glikis* – солодкий та лат. *callum* – товста шкіра), складається з *глюкопротеїдів* (сполук білків з вуглеводами) і частково *гліколіпідів* (сполук ліпідів з вуглеводами), приєднаних до плазматичної мембрани. Глікокалікс забезпечує зв'язок клітини із зовнішнім середовищем; завдяки наявності у ньому ферментів може відбуватися позаклітинне травлення. Через глікокалікс клітина сприймає подразнення. Плазматична мембрана тісно пов'язана, а в певних місцях становить єдине ціле, з мембранами ендоплазматичної сітки, які з'єднані з мембранами комплексу Гольджі. За допомогою комплексу Гольджі відтворюються різні мембранні органели (лізосоми), формуються нові плазматичні мембрани.

Таким чином, єдина мембранна система клітини становить комплекс мембранних структур, пов'язаних між собою просторово і функціонально.

Спеціальні органели характерні для клітин, що виконують певні функції:

- а) **війки і джгутики** — це спеціальні органели руху;
- б) **міофібрили** — скоротливі елементи м'язових клітин;
- в) **тонофібрили** — знаходяться в епітеліальній тканині, виконують опорно-механічну функцію, утворюють сітку-каркас, що амортизує зовнішній вплив (удари) на пограничну тканину організму і захищають клітини епідермісу від пошкодження;
- г) **нейрофібрили** знаходяться в нервових клітинах, беруть участь у проведенні нервового імпульсу.

2. Будова і функції ядра

Основні поняття: ядро, ядерна оболонка, каріоплазма, хромосоми, хроматин, нуклеосоми, ядерця, нуклеоплазма.

Життєво необхідною частиною клітини є ядро, виявлене майже у всіх тваринних і рослинних клітинах. Ядро є у всіх еукаріотичних клітинах, за виключенням дозрілих члеників ситоподібних трубок флоєми і зрілих еритроцитів ссавців. Зазвичай клітини містять тільки 1 ядро. Воно необхідне для життя клітини, бо саме воно регулює всю її активність. Пов'язано це з тим, що ядро несе в собі спадкову інформацію, яка міститься у ДНК. ДНК здатна до реплікації, причому її реплікація передуює поділу ядра, так що дочірнє ядро також отримує ДНК. Поділ ядра у свою чергу передуює клітинному поділу, завдяки чому і у всіх дочірніх клітинах є ядро. Ядро оточене ядерною оболонкою, що містить хроматин, ядерце (або декілька ядерць) і нуклеоплазму. В ядерцях відбувається синтез РНК.

Ядро (лат. *nucleus* або грец. *karion* – ядро) має велике значення для передачі спадкової інформації, яка здійснюється внаслідок клітинного поділу. За формою ядро буває різним, іноді його форма відповідає формі клітини, однак залежить від її функціональних особливостей. Розрізняють ядра кільцеподібної, паличкоподібної, кулястої форми тощо. Найчастіше ядро має кулясту або еліпсоподібну, рідше неправильну форму (наприклад, у деяких типів лейкоцитів ядра мають відростки, лопаті). Розміри ядер можуть значно варіювати: від 1 мкм (деякі одноклітинні тварини, водорості) до 1мм (яйцеклітини деяких риб і земноводних) (рис. 20, 21).

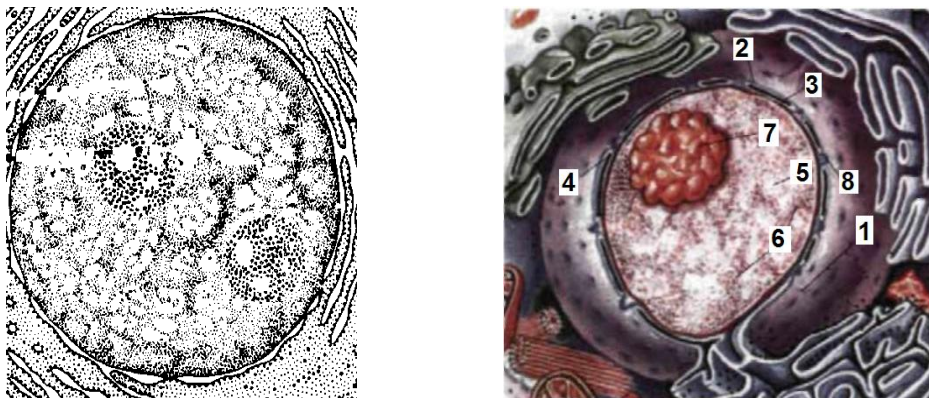


Рис. 20. Схема будови ядра: 1 – ядерна оболонка; 2 – зовнішня мембрана; 3 – внутрішня мембрана; 4 – перинуклеарний простір; 5 – каріоплазма; 6 – хроматин; 7 – ядерце; 8 – ядерні пори



Рис. 21. Будова пори ядерної оболонки: 1 – пора; 2 – зовнішня мембрана; 3 – внутрішня мембрана

Ядро перебуває в постійній взаємодії з цитоплазмою і разом з нею бере участь в обміні речовин, поділі та регенерації клітин. Спадковими частинами ядра є: ядерна оболонка, каріоплазма, ядерця і хроматин. Через ядерні мембрани здійснюється проникнення речовин з ядра у цитоплазму і навпаки.

Ядерна оболонка – тоненька оболонка, яка відокремлює ядро від цитоплазми і має отвори – пори, через які ядро і цитоплазма обмінюються хімічними сполуками. Ядерна оболонка складається з двох мембран, пори якої з'єднують ядро з каналами ендоплазматичної сітки.

Каріоплазма, або ядерний сік (грец. *karyon* - ядро, *plasma* - оформлене) містить ферменти, необхідні для синтезу нуклеїнових кислот, багато гранул білків, амінокислоти, різні РНК, вільні нуклеотиди, проміжні продукти обміну речовин і рибосом.

Ядерце – становить собою комплекс РНК з білками, внутрішньоядерного хроматину і гранул – попередників рибосом, і які утворюється на певних ділянках хромосом. Воно є джерелом усієї рРНК у клітині, утворюються окремими ділянками хромосом з генами, які кодують синтез рРНК. В ядерці утворюються субодиниці рибосом, які під час поділу зникають, а в період між двома поділами – формуються знову.

Функції ядра в клітині:

1. Ядро є носієм спадкової інформації, яка передається від материнської клітини до дочірньої.

2. За участю молекул іРНК інформація, яка списується з молекул ДНК про структуру білків переноситься до місця їхнього синтезу на мембранах зернистої ендоплазматичної сітки.

3. Спадкова інформація, що зберігається в ядрі, може змінюватись внаслідок мутацій. Це забезпечує спадкову мінливість.

4. У ядрі за участю ядерця формуються частини рибосом.

5. Ядро регулює біохімічні, фізіологічні та морфологічні процеси, які відбуваються в клітині.

Основними компонентами ядра є **хромосоми** (грец. *chroma* – колір, *soma* – тіло), основу яких складає **хроматин** (грец. *chroma* – колір, забарвлення).

Хроматин являє собою ниткоподібні структури ядра, утворені з білків та нуклеїнових кислот (рис. 22).

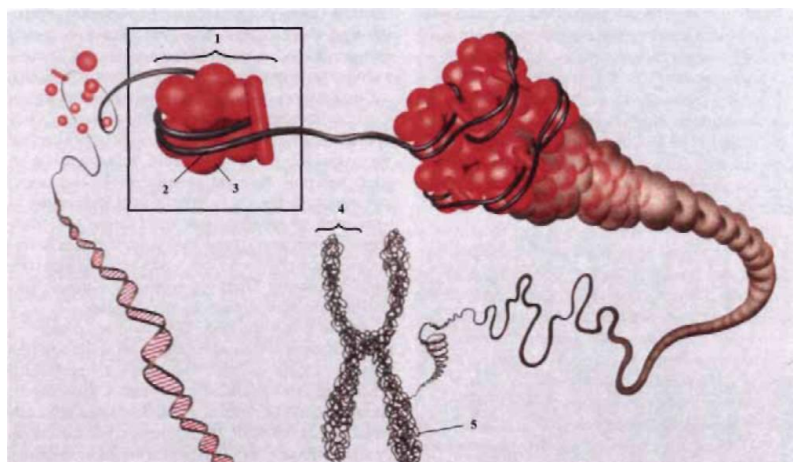


Рис. 22. Організація хроматину:

1 - нуклеосома; 2 - ДНК; 3 - гістони (8 субодиниць); 4 - хроматида; 5 - конденсована хромосома

До складу хроматину входять ДНК, РНК і деякі види білків — гістонові і негістонові, різні ферменти, фосфоліпіди, іони Ca^{2+} , Mg^{2+} . У хроматині відбуваються основні генетичні процеси клітини — синтез ДНК, РНК (реплікація і транскрипція), репарація і рекомбінація ДНК. Під час поділу клітини з хроматину формуються хромосоми. Кожна клітина еукаріотів має певний набір хромосом.

Хромосоми є основними компонентами ядра. Вперше хромосоми, як обов'язковий компонент клітин, описані в 1848 р. Термін **хромосома** в перекладі означає забарвлене тіло і запроваджений німецьким вченим В. Вальдейєром в 1890 р. Основу хромосоми становить дволанцюгова молекула ДНК, зв'язана з ядерними білками (рис. 23, 24). Крім того, до складу хромосом входять РНК і ферменти, які необхідні для синтезу іРНК. За допомогою розміщених у них генів здійснюється регуляція синтезу білків у клітині і передача спадкової інформації. Хромосоми складаються із хроматину в стані максимальної конденсації, яка виявляється у вигляді щільних хромосом.

Хромосоми клітин можуть знаходитися у двох функціональних станах: в активному робочому стані в інтерфазних ядрах, під час якого хроматин частково неконденсований і розпушений і коли за участю ДНК в хроматині здійснюються процеси транскрипції і редуплікації, і в неактивному стані при їх максимальній конденсації, яка має місце під час мітозу, коли вони виконують лише функцію розподілу і переносу генетичного матеріалу в дочірні клітини, проте в них не здійснюється синтез ДНК і РНК.

Таким чином, хромосоми чітко виявляються в клітині тільки під час мітотичного поділу.

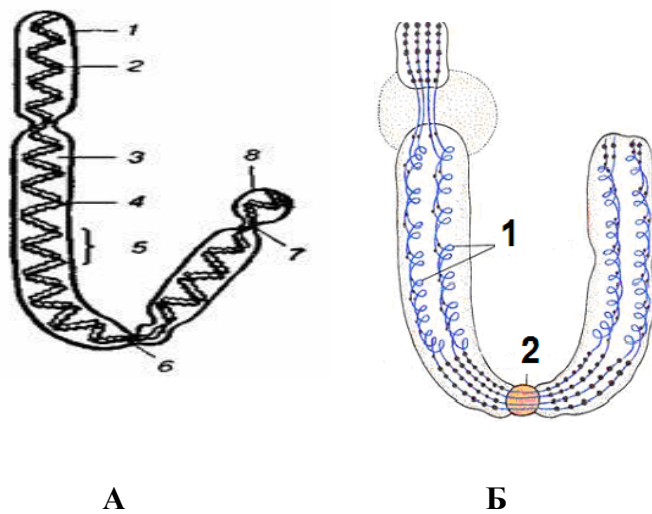


Рис.22. Будова хромосоми:

А) 1 – пелікула; 2 – хроматиди; 3 – матрикс; 4,5 – відповідно мала і велика спіралі; 6, 7 – відповідно первинна і вторинна перетяжки; 8 – супутник;
 Б) 1 – центромери; 2 – хроматиди

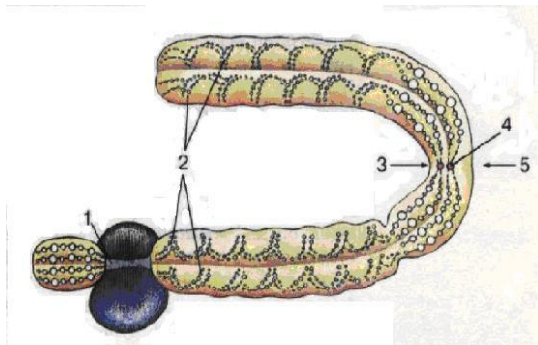


Рис.23. Будова метафазної хромосоми: 1 – вторинна перетяжка; 2 – хроматиди; 3 – первинна перетяжка; 4 – центромера; 5 – місце прикріплення веретена поділу

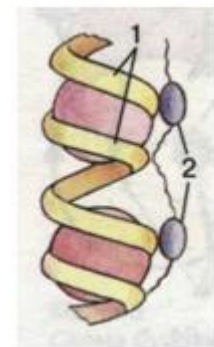


Рис.24. Будова нитки хромосоми: 1 – ДНК; 2 – білки

У 1956 р. шведські вчені Д. Тійо і А. Леван розробили методи дослідження хромосом у культурі фібробластів легень людських ембріонів і встановили, що в соматичних клітинах організму людини знаходиться 46 хромосом. Через три роки були відкриті хромосомні хвороби.

3. Каріотип людини

Основні поняття: каріотип, диплоїд, гаплоїд, гамети, центромера, аутосома, гетерохромосома, гомогаметна і гетерогаметна стать, хромосоми: метацентричні, субметацентричні, акроцентричні; ідіограма,

гетерохроматин, еухроматин, X-хромосома, Y-хромосома, супутник, правило парності хромосом.

Каріотип (грец. *karyon* – ядро, *typos* – форма) людини – сукупність ознак хромосомного набору (кількість хромосом, їх форма і розміри) – складається з 46 хромосом. Кожному виду організмів властивий певний каріотип, саме його сталість забезпечує існування видів. Термін «каріотип» уведено в 1942 р. цитологом Г.А. Левітським.

Каріотип людини представлений 23 гомологічними парами, по дві хромосоми кожної пари (**диплоїдний набір** – $2n$) на відміну від одинарного (**гаплоїдного набору** – n) статевих клітин. 22 пари хромосом диплоїдного набору у чоловіків і жінок за формою однакові. Вони називаються **аутосомами**. Двадцять третя пара у чоловіків і жінок різна. Вона називається **статевою хромосомою**, або гетерохромосомою. У жінок статеві хромосоми являють собою дві однакові X-хромосоми, а у чоловіків – одну X-хромосому і одну Y-хромосому. Отже, жіночий каріотип складають 46, XX, а чоловічий – 46, XY-хромосоми. Жіночі статеві клітини (**гамети**) всі мають однаковий набір хромосом – 23, X, а чоловічі – одну половину 23, X, а другу – 23, Y. Тому жіночу стать називають **гомогаметною**, а чоловічу – **гетерогаметною** (рис.25, 26).

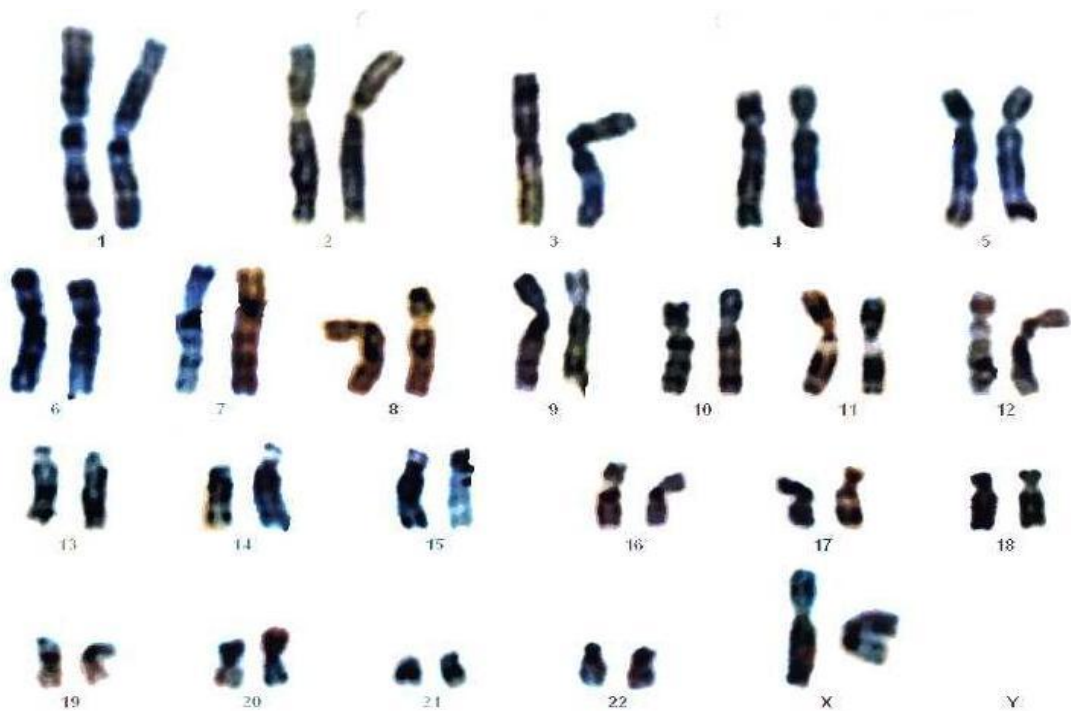


Рис. 25. Каріотип людини

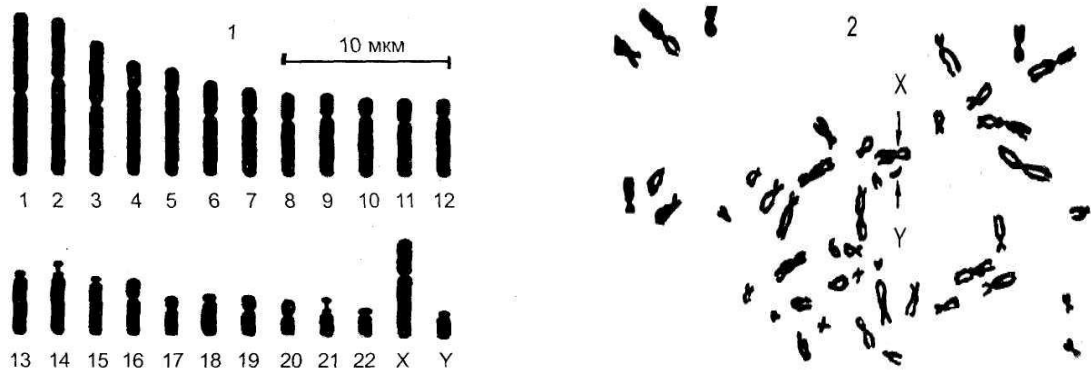


Рис. 26. Ідіограма чоловічого каріотипу:

1 – схематичне зображення хромосом культури клітин чоловічого організму (соматичні хромосоми та Х- та У- хромосоми) на хромосомах 14–21 є супутники; 2 – метафазна пластинка соматичних клітин чоловіка

Центромера (лат. *centrum* – центр і грец. *meros* – частина) – місце, яким хромосоми прикріплюються до ниток веретена під час поділу ядра(рис. 27).. Там, де знаходиться центромера, хромосома тонша. Це первинна або центрична перетяжка. Перетяжка займає в хромосомі певне і постійне положення, розділяючи її на два плеча.

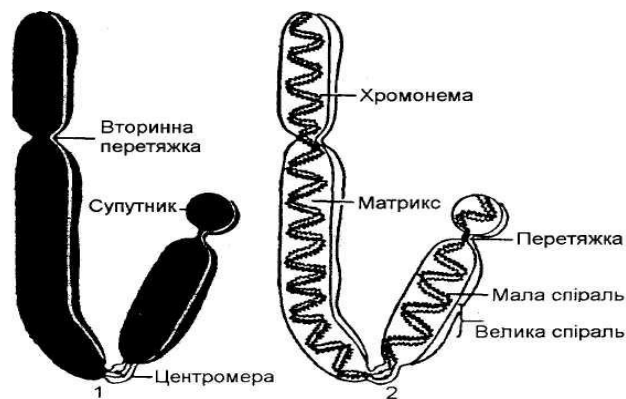


Рис. 27. Схема будови центромери

За відносною довжиною плеч хромосоми поділяються на:

- **метацентричні (рівноплечі)**, коли центромера займає серединне або близько до серединного положення і плечі майже однакової довжини;
- **субметацентричні або нерівноплечі**, коли центромера знаходиться між кінцевою і серединною їх частинами, тобто вона зміщена від середини хромосоми і одне з плеч дещо коротше за інше;
- **ахроцентричні або нерівноплечі** – це паличкоподібні хромосоми з центромерою, розташованою ближче до одного з кінців хромосоми. У них одне плече довге, а друге – дуже коротке (рис. 28).

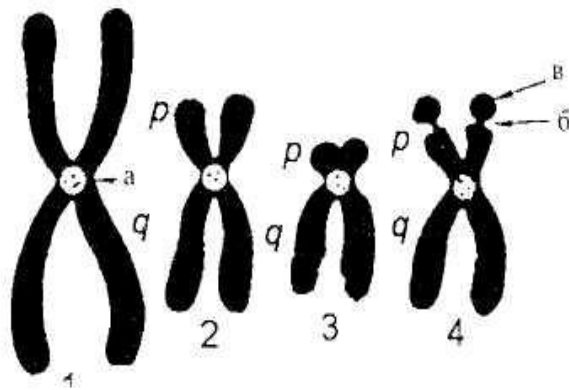


Рис. 28. Типи хромосом людини в метафазі

- 1 – метацентрична;
- 2 – субметацентрична;
- 3 – акроцентрична;
- 4 – акроцентрична із супутником.

Позначення на хромосомах:

- а – центромера (первинна перетяжка);
- б – вторинна перетяжка;
- в – сателіт;
- q – довге плече;
- p – коротке плече.

Тип хромосом постійний для певного виду організму. Другою характерною особливістю хромосоми є вторинна перетяжка, яка відділяє від плеча хромосоми ділянку, яка отримала назву супутник. У деяких хромосом зустрічаються округлі або видовжені тільця, з'єднані з хромосомою тоненькою ниткою, – це також супутники.

Хромосома складається із двох за зовнішнім виглядом однакових взаємно закручених довгастих половинок – хроматид. Хроматиди утворені із нуклеопротейдних ниток – хромонем, кількість яких в хроматиді різна. Форма і розміри хромосом під час мітозу зазнають змін внаслідок спіралізації і деспіралізації хромонем.

У кожній хромосомі закладено велику кількість спадкової інформації. Одиницею спадкової інформації є гени. Дослідження показали, що ген – це не вся молекула ДНК, а тільки її частина. В одній клітині людини нараховується приблизно 30 000 різних генів. Розмір гена становить приблизно 1 000 нуклеотидів.

Отже, не вся молекула ДНК, а тільки її частина (2 %) визначає розвиток тих чи інших ознак організму.

Ідіограма (грец. *idios* – своєрідний, *gramme* – запис) – це систематизований каріотип, коли хромосоми розташовуються у порядку зменшення їх довжини. На ідіограмі зображують по одній з кожної пари гомологічних хромосом. За Денверською класифікацією (Денвер, США, 1960 р.) хромосоми розташовуються попарно в міру зменшення їх розміру, з урахуванням розміщення центромери, наявності вторинних перетяжок і супутників. Виняток складають статеві хромосоми, які виділяються окремо.

Істинною морфологічною ознакою хромосом є місце розташування центромери, яке для кожної хромосоми завжди постійне.

Сьогодні для зручності вивчення хромосом весь каріотип поділяють на 7 груп. До I (A) групи відносяться 1, 2 і 3 пари великих метацентричних хромосом. До II (B) групи – 4 і 5 пари великих субметацентричних хромосом. До III (C) групи – 6–12 пари середніх субметацентричних і статева X-хромосома. До IV (D) групи – 13, 14 і 15 пари акроцентричних хромосом. До V

(E) – 16, 17 і 18 пари малих субметацентричних хромосом. До VI (F) 19 і 20 пари малих метацентричних хромосом. До VI (G) групи – 21 і 22 пари малих акроцентричних і статеві Y-хромосома.

У кожній хромосомі закладено велику кількість спадкової інформації і, звичайно, чим більша за розміром хромосома, тим більше в ній закладено інформації. А тому зміни кількості великих хромосом у каріотипі, їх зменшення або збільшення призводять до значних порушень в обміні речовин і побудові організму, які, як правило, з життям людини несумісні. Такі зиготи не розвиваються або плід гине на ранніх стадіях розвитку, що супроводжується спонтанним абортom, або викиднем.

Число хромосом, які входять до складу нормального каріотипу, у всіх видів завжди парне. У людини 23 пари. Це правило одержало назву **правила парності хромосом**. Хромосоми, які відносяться до однієї пари, називаються гомологічними. Вони однакові за формою, розміром, у них збігається розміщення гетеро- і еухроматинових ділянок. У цьому виявляється правило індивідуальності хромосом (рис. 29).

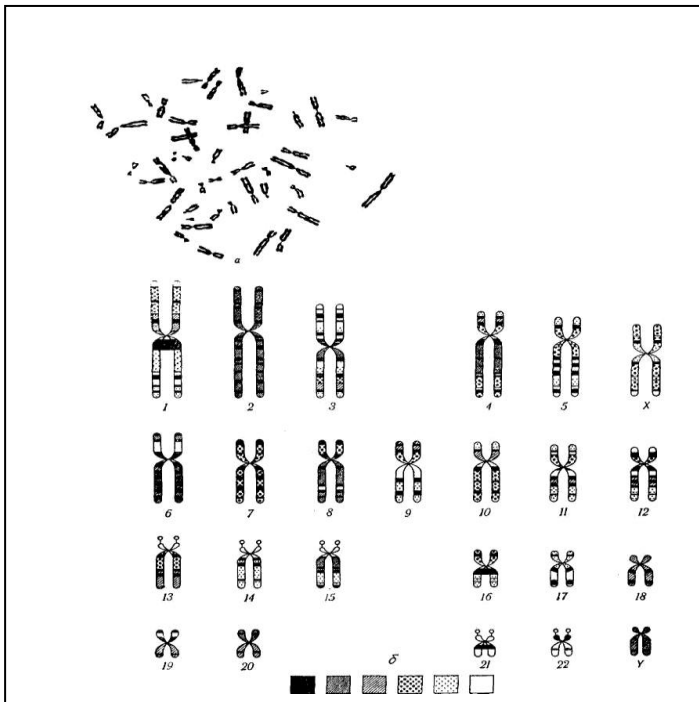


Рис. 29. Схема будови хромосоми

Гімни:

а – метафазна пластинка;

б – ідіограма.

У квадратиках інтенсивність забарвлення ділянок хромосом.

В ядрах статевих клітин (сперматозоонів і яйцеклітин) кількість хромосом вдвоє менша (із кожної пари по одній). Наприклад, у людини їх 23 і всі вони різні за формою і величиною (**негомологічні**). Такий одинарний набір хромосом називається гаплоїдним і позначається як n , а кількість ДНК – як C . Під час запліднення яйцеклітини сперматозооном відбувається злиття статевих клітин і кількість хромосом в зиготі відновлюється до $2n$ (стає **диплоїдним**).

Правила хромосом:

1. **Правило сталого числа хромосом** – соматичні клітини кожного виду мають постійно визначене число хромосом (табл. 2).
2. **Правило парності хромосом** – кожна хромосома в соматичних клітинах з диплоїдним набором має таку ж гомологічну (однакову)

хромосому, ідентичну за розмірами, формою, але різною стосовно походження: одна – від батька, друга – від матері.

3. **Правило індивідуальності хромосом** – кожна пара хромосом відрізняється від другої пари розмірами, формою, яка залежить від розташування центромери, чергуванням світлих і темних смуг, які виявляються при диференціальному забарвленні.
4. **Правило неперервності** – перед поділом клітини ДНК подвоюються: до кожної з двох висхідних ниток добудовуються за принципом комплементарності нові нитки ДНК, внаслідок чого утворюються дві молекули ДНК, з яких формуються дві сестринські хроматиди. Після поділу в дочірні клітини попадає по одній хроматиді. Таким чином, хромосоми неперервні: хромосома від хромосоми.

Хромосоми людини класифікують за розмірами та розміщенням центромери на 7 груп, які позначають латинськими літерами А, В, С, D, Е, F та G (табл. 2).

Таблиця 2

Класифікація хромосом людини за розміром і розміщенням центромери

Група хромосом	Номер за каріотипом	Розмір, мкм	Характеристика хромосом
A(I)	1, 2, 3	11 - 8,3	1 і 3 - метацентричні, 2 - велика субметацентрична
B(II)	4, 5	7,7	Велика субметацентрична
C(III)	6-12	7,2 - 5,7	Середня субметацентрична
D(IV)	13-15	4,2	Середня акроцентрична
E(V)	16-18	3,6 - 3,2	Дрібна субметацентрична
F(VI)	19-20	2,3 - 2,8	Найдрібніші метацентричні
X-хромосома (група III)	23	-	Середня субметацентрична
Y-хромосома	23	-	Дрібна акроцентрична

В основу класифікації ввійшли розміри хромосом і положення первинної перетяжки – центромери. Кожна пара хромосом має порядковий номер від 1 до 22 з латинськими літерами – X і Y статеві хромосоми.

Видова специфічність хромосом. Кожна з хромосом має індивідуальну форму й індивідуальний генетичний вміст. Специфічність хромосом полягає в тому, що вони виникають із попередніх (материнських) хромосом. Хромосомний набір кількісно й якісно однаковий для всіх клітинних ліній, які утворюються при безстатевому розмноженні. Кожна хромосома зберігає свою індивідуальність в ряду мітотичних поколінь незалежно від природи інших хромосом. Хромосоми можуть зрідка зазнавати мутацій, така хромосома відтворюється у вигляді мутантної форми.

Гетерохроматин і еухроматин. Хроматин клітинного ядра поділяється на два основних типи: еу- і гетерохроматин. Це спадковий матеріал різного ступеня спіралізації і ущільнення білками неоднакової конденсації.

У структурі хромосом розрізняють різної інтенсивності забарвлення ділянки. Темні смуги під час інтерфази залишаються ущільненими (спіралізованими) – це так званий **гетерохроматин**.

На відміну від темних гетерохроматинних ділянок, світлі ділянки в цей час деспіралізовані, вони отримали назву **еухроматинові ділянки**. Отже, в гетерохроматинових ділянках хромосоми сильніше спіралізовані, ніж в еухроматинових. Збереження конденсованого стану в інтерфазі – основна ознака гетерохроматину.

Еухроматин (грец. *eu* – повністю і *chroma* – забарвлення) – це непомітні в світловому мікроскопі фібрили. В еухроматині знаходяться активні унікальні гени, які контролюють розвиток ознак організму.

Еухроматин менш щільно конденсований і доступний для ферментів РНК-полімераз, які забезпечують синтез іРНК, а потім синтез білків.

Гетерохроматин виявляється як в інтерфазному ядрі, так і в метафазних хромосомах, у вигляді темних смуг різного розміру, які утворені щільно конденсованими (спіралізованими) молекулами ДНК.

Гетерохроматинові ділянки функціонально менш активні, ніж еухроматинові. На гетерохроматинових ділянках не виявлено генів, причетних до розвитку видимих ознак організму, вони містять велику кількість ДНК, яка зазнає значних змін залежно від певних умов температури, старіння клітин та ін. Втрати гетерохроматину не призводить до загибелі клітин, тоді як порушення в ділянках еухроматичних зон негативно впливає на функціонування клітини.

Статеві хромосоми. Перші згадки про статеві хромосоми знаходимо в роботах Генгкінга (1891). Поступово формувалося уявлення, що хромосоми визначають стать тварин і передаються від одного покоління до другого так, як і фактори, що визначають успадкування інших ознак. Понад 80 років тому цитогенетики довели залежність формування статі від набору хромосом, який набуває зигота в результаті злиття батьківських статевих клітин. Були виявлені статеві відмінності у клітинах, які визначалися хромосомами.

Пара хромосом, за якими розрізняються самці і самиці, отримали назву статевих хромосом або X- і Y-хромосом.

X-хромосома. X-хромосома людини згідно з Денверською класифікацією відноситься до групи C, до якої належать 6-12 хромосоми.

В X-хромосомі людини знаходиться значна кількість генів. Зокрема рецесивні гени, які визначають дальтонізм (кольорову сліпоту), гемофілію (незгортання крові), короткозорість, іхтіоз, м'язову атрофію та ін.

В X-хромосомі дрозофіли відомо понад 500 генів, у X-хромосомі людини – близько 92 локусів.

Y-хромосома. Існують гени локалізовані тільки в Y-хромосомі, які не мають алелей в X-хромосомі. Таких генів небагато. У самців дрозофіли – це

гени фертильності. Вони успадковуються голандрично, тобто передаються з Y-хромосомою від батька до сина.

У людини Y-хромосома відіграє вирішальну роль у формуванні чоловічої статі. Вона складається із двох ділянок: гомологічної відповідній ділянці X-хромосоми і негомологічної X-хромосомі.

В Y-хромосомі виявлено 9 генів гомологічних з X-хромосомою, і 5 у ділянці, негомологічній з X-хромосомою.

4. Поділ клітини

Основні поняття: мітоз, амітоз, диференціація, мітотичний цикл, інтерфаза, клітинний цикл, каріокінез, цитокінез, профаза, прометафаза, метафаза, анафаза, телофаза, мейоз, сперматогенез, лептонема, зигонема, пахінема, диплонема, діакінез, овогенез, кон'югація, періоди: пресинтетичний, синтезу, післясинтетичний.

Усі клітини багатоклітинного організму утворюються внаслідок розмноження (поділу) існуючих клітин. Поділ клітин відбувається шляхом мітозу та амітозу. Ріст організму і постійне самооновлення всіх його тканин і органів також пов'язані з процесом поділу клітин.

У багатоклітинних організмів поділ і ріст клітин є основою росту організму. Однак не всі клітини багатоклітинного організму можуть ділитися, хоча на перших стадіях ембріонального розвитку здатність до поділу мають усі клітини. У подальшому в організмі, що розвивається, відбувається диференціація клітини (приспосовування до виконання певних функцій). Кожна нова клітина проходить декілька фаз росту: ембріональну (коли клітина ділиться і їх кількість збільшується), розтягання (коли збільшуються розміри клітини) і диференціації.

Завдяки розмноженню клітин відбувається не лише ріст організму, але й оновлення тканин, і в дорослому організмі весь час нові клітини відмирають та замінюються новими (наприклад, клітини епітелію шкіри).

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

Клітинний цикл складається з чотирьох періодів: пресинтетичного (G_1), періоду синтезу ДНК (S), післясинтетичного (G_2) і мітозу. Три перших періоди відносяться до інтерфази.

Інтерфаза для клітин, що діляться – це період між двома поділами, а для клітин, нездатних до поділу (нейрони, еритроцити), – весь час від утворення до загибелі. Для здатних до поділу клітин вона становить приблизно 90 % часу клітинного циклу. Під час інтерфази в пресинтетичному періоді (G_1 – англ. *gap* – інтервал), в клітині синтезуються іРНК та білки. Синтезовані білки не тільки забезпечують власні потреби клітини, але й у подальшому стають важливим “будівельним матеріалом” для новоутворених клітин, зростає кількість рибосом і мітохондрій.

У синтетичному періоді (S) на ДНК–матрицях синтезуються копії ДНК. Кожна хромосома являє собою пару однакових за генетичним матеріалом хроматид, з'єднаних між собою центромерою.

Самоподвоюється центросома (клітинний центр), внаслідок чого утворюються дві центріолі. Далі настає післясинтетичний період (G₂), під час якого інтенсивніше функціонують мітохондрії, накопичуючи енергію у формі АТФ, необхідну для наступних стадій мітозу, синтезуються білки архоматинового веретена.

Мітоз, непрямої поділ (грец. *mitos* – нитка) – поділ ядра, що забезпечує тотожний розподіл генетичного матеріалу між дочірніми клітинами і спадкоємність хромосом у ряду клітинних поколінь (рис. 30).

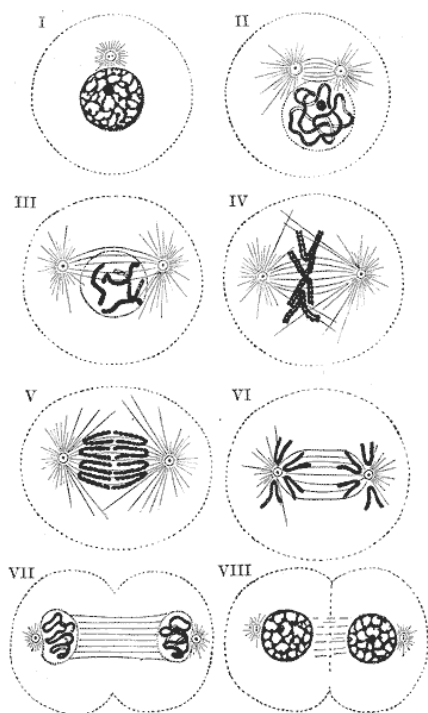


Рис. 30. Послідовні стадії мітозу: Мітоз. I–III – профаза; IV – метафаза; V, VI – анафаза; VII–VIII – телофаза

Мітоз включає 2 етапи: поділ ядра – **каріокінез** (грец. *karyon* – ядро горіха, *kinesis* – рух) і поділ цитоплазми — **цитокінез** (грец. *kytos* – клітина, *kinesis* – рух) – процес поділу материнської клітини на дві дочірні шляхом утворення клітинної перегородки (у рослинної клітини) і перетяжки (у тваринної клітини). Внаслідок мітозу з однієї материнської клітини утворюються дві дочірні. При цьому здійснюється передача спадкової інформації від материнської до дочірньої клітини.

У процесі мітозу послідовно відбувається 5 фаз: профаза, прометафаза, метафаза, анафаза, телофаза, які послідовно змінюють одна одну.

Мітоз починається з **профази** (грец. *pro* – до - і *phases* – поява), на початку якої починають виявлятися хромосоми, що спіралізують свій хроматин. Ядро зростає в розмірах і з хроматинової сітки в результаті спіралізації і вкорочення хромосоми стають короткими і товстими. На початку

профази кожна хромосома представлена одиничною структурою, всередині – дві хроматиди відокремлюються одна від одної, між ними з'являються щілиноподібний простір, що весь час розширюється. Наприкінці профазі розчиняється ядерце. Потім ядерна оболонка розпадається на ультрамікроскопічні міхурці ендоплазматичної сітки. Центріолі розходяться до полюсів з утворенням ахроматинової фігури, яка складається з ниток (білок), що тягнуться до полюсів клітини. З білка тубуліну формуються мікротрубочки – нитки веретена поділу.

У прометафазі в центрі клітини знаходиться цитоплазма, яка має низьку в'язкість. Занурені в неї хромосоми спрямовуються до екватора клітини.

У **метафазі** (грец. *meta* – між, після) хромосоми знаходяться в упорядкованому стані, у ділянці екватора утворюючи так звану метафазну пластинку, яку використовують в цитогенетичних дослідженнях для визначення числа і форми хромосом. Наприкінці метафазі хромосоми приймають форму шпильок, лежать в одній площині на рівній відстані одна від одної. Хроматиди кожної хромосоми після поділу центромери повністю роз'єднуються і починається **анафаза** (грец. *ana* – ввєрх).

В анафазі кожна хромосома розділяється, у тому числі й у ділянці центромери, на окремі хроматиди, які після цього стають сестринськими, або дочірніми, хромосомами. Нитки веретена скорочуються і розтягують хромосоми до полюсів клітини.

У **телофазі** (грец. *telos* – кінець) хромосоми перестають рухатись, розміщуються на протилежних полюсах клітини, деконденсуються, набухають, зливаються у загальний клубок. Навколо них починає утворюватись нова ядерна оболонка. У телофазі закінчується процес руйнування апарату ділення. Головним моментом телофазі є поділ цитоплазми — **цитокінез**.

Біологічне значення мітозу полягає у точному відтворенні клітин; забезпеченні рівномірного розподілу хромосом материнської клітини між виникаючими з неї двома дочірніми клітинами; підтриманні сталості числа і форми хромосом у всіх клітинах; сприянні росту організму в ембріональному і постембріональному періодах; копіюванні генетичної інформації, в утворенні генетично рівноцінних клітин.

Крім мітозу, існує і прямий поділ ядра клітини – **амітоз**. При цьому поділі морфологічно зберігається інтерфазний стан ядра, добре видно ядерце і ядерну оболонку. Ядро ділиться на відносно рівні частини без утворення ахроматинового апарату. На цьому поділ може завершитися і виникає двоядерна клітина; іноді перешнуровується і цитоплазма. Цей поділ спостерігається у деяких диференційованих тканинах, наприклад, у скелетній мускулатурі, клітинах шкірного епітелію, а також у патологічно змінених клітинах. Цей поділ ніколи не зустрічається у клітинах, які потребують збереження повноцінної генетичної інформації, наприклад, яйцеклітинах і клітинах ембріонів, які розвиваються нормально.

До факторів внутрішнього середовища, які регулюють мітоз, відносяться нейрогуморальні процеси, що здійснюються нервовою системою і гормонами наднирників, гіпофіза, щитоподібної і статевих залоз. Стимулюючий вплив на

мітоз виявляють також продукти розпаду тканин. Їх дія найпомітніша у перебігу регенераційних процесів.

Амітоз характерний для клітин епідермісу, моноцитів, нейроцитів автономної нервової системи тощо. На відміну від мітозу під час амітозу (прямого поділу клітин) зберігається інтерфазна структура ядра і хромосоми під оптичним мікроскопом невидимі. Ядро при цьому поділяється шляхом перетяжки на дві відносно однакові частини. Точного розподілу ДНК між ними не буває (рис. 31). Інколи після поділу ядра перешнуровується цитоплазма й утворюються дві клітини. В інших випадках клітина залишається двоядерною. Амітоз зазвичай спостерігається у приречених на загибель диференційованих клітинах (м'язових, епітеліальних), а також в інших клітинах у разі їх опромінення та деяких хвороб (наприклад, у разі злоякісних перероджень).

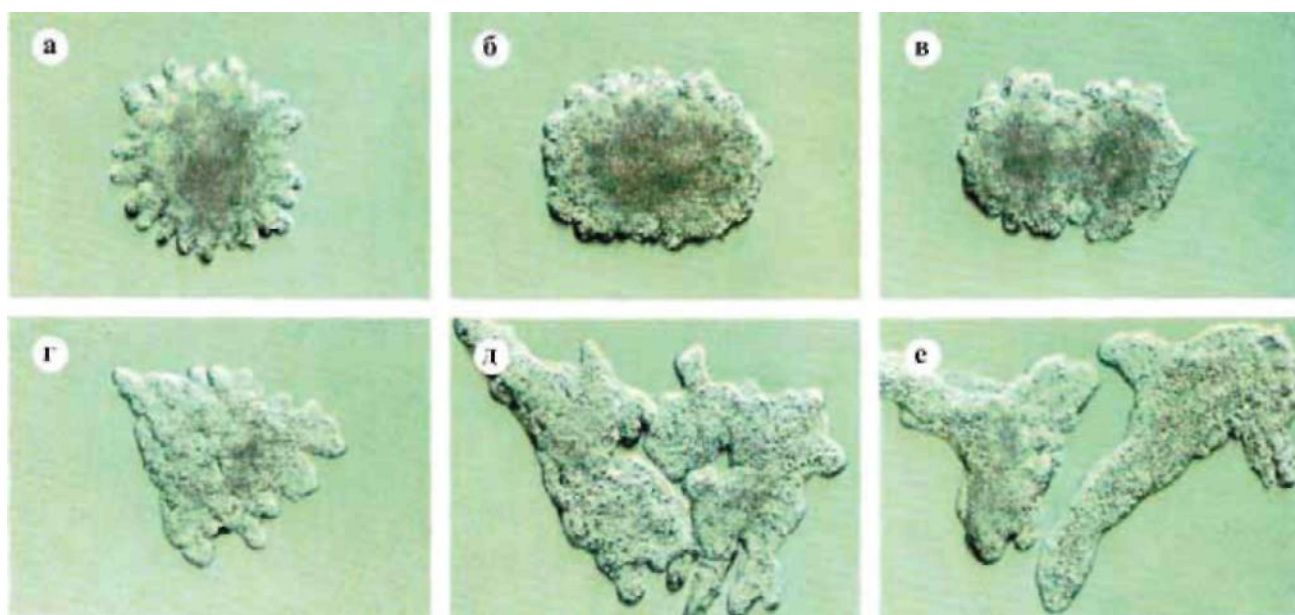


Рис. 31. Амітоз. Розмноження амеби:

а – 0 хв; **б** – 6 хв; **в** – 8 хв; **г** – 13 хв; **д** – 18 хв, **є** – 21 хв.

Клітини, що утворилися внаслідок амітозу, мають порушений набір хромосом і, як правило, швидко гинуть (наприклад, клітини зародкових оболонок ссавців). На відміну від мітозу, під час амітозу (прямого поділу клітин) зберігається інтерфазна структура ядра і хромосоми під оптичним мікроскопом невидимі. Ядро при цьому поділяється шляхом перетяжки на дві відносно однакові частини. Точного розподілу ДНК між ними не буває. Інколи після поділу ядра перешнуровується цитоплазма й утворюються дві клітини. В інших випадках клітина залишається двоядерною. Амітоз зазвичай спостерігається у приречених на загибель диференційованих клітинах (м'язових, епітеліальних), а також в інших клітинах у разі їх опромінення та деяких хвороб (наприклад, у разі злоякісних перероджень). Клітини, що утворилися внаслідок амітозу, мають порушений набір хромосом і, як правило, швидко гинуть (наприклад, клітини зародкових оболонок ссавців).

Мейоз (грец. *meiosis* – зменшення) – поділ клітини, при якому відбувається зменшення кількості хромосом удвічі, причому з однієї диплоїдної клітини утворюються чотири гаплоїдні. Мейоз здійснюється тільки у процесі утворення статевих клітин – **гамет** (грец. *gamets* – чоловік, *gameo* – вступаю до шлюбу), тобто під час сперматогенезу і овогенезу (рис. 32).

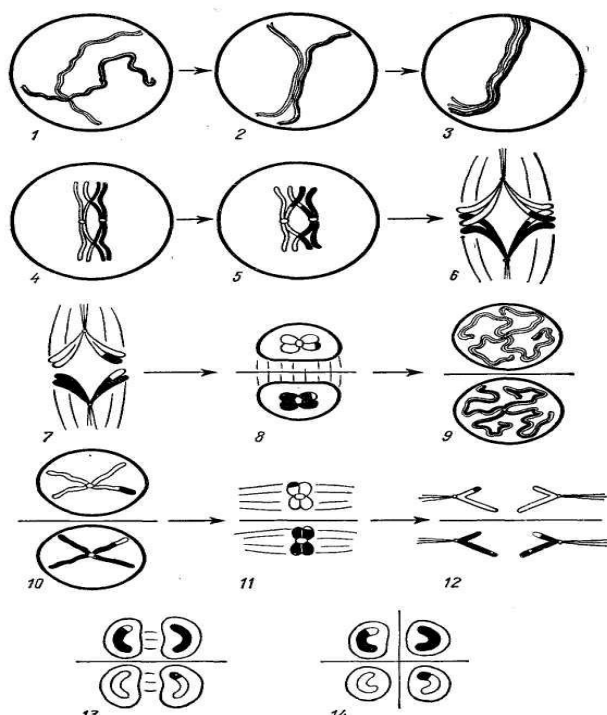


Рис. 32. Схема мейозу

- 1-5 профазі – I;
- 1 – лептонема;
- 2 – зигонема;
- 3 – пахінема;
- 4 – диплонема;
- 5 – діакінез;
- 6 – метафаза I;
- 7 – анафаза I;
- 8 – телофаза I;
- 9 – інтерфаза;
- 10 – профазі II;
- 11 – метафаза II;
- 12 – анафаза II;
- 13 – телофаза II;
- 14 – гамета

Сперматогенез (грец. *sperma* – сім'я, *zoon* – тварина). Цей процес здійснюється у чоловічих статевих залозах, елементарною структурною одиницею яких є звивисті сім'яні канальці.

Сперматогенез протікає в 4 періоди: розмноження, росту, дозрівання і формування. Період розмноження характеризується збільшенням кількості сперматогоній шляхом каріокінетичного поділу. Сперматогонії розмножуються в яєчках протягом життя людини, однак на старість це розмноження згасає.

У період статевого дозрівання частина сперматогоніїв перестає розмножуватися і переходить у другий період – період росту, поступово перетворюючись у сперматоцити першого порядку. Інші сперматогонії продовжують ділитися, внаслідок чого запас їх в сім'яних канальцях не зменшується. В сперматоцитах першого порядку в їх ядрах зберігається диплоїдний набір хромосом, а в цитоплазмі здійснюються інтенсивні синтетичні процеси, збільшується кількість РНК і глікогену, йде підготовка до мейотичного поділу.

У мейозі, який складається з двох послідовних клітинних поділів, розрізняють декілька фаз. У профазі I мейозу гомологічні хромосоми об'єднуються, формуючи парні утворення.

У профазі I розрізняють 5 стадій:

- 1 – стадія лептонемі, або стадія тонких ниток, характеризується появою хромосом в ядрах сперматоцитів першого порядку, загальна кількість їх – 46;
- 2 – стадія зигонемі, або стадія з'єднаних ниток, – гомологічні хромосоми збираються попарно (явище кон'югації), утворюючи біваленти. Гомологічні хромосоми сполучені в пари, кількість їх у 2 рази менша від кількості хромосом;
- 3 – стадія пахінемі, або стадія товстих ниток, характеризується подальшою спіралізацією хромосом, внаслідок чого вони скорочуються, потовщуються і перекручуються. Потім кожна хромосома розщеплюється на дві хроматиди, внаслідок чого утворюються тетради, які складаються з чотирьох хроматид кожна. Значення цієї стадії полягає у тому, що кон'юговані хромосоми переплітаються, цим спричинюється обмін ділянками хромосом (кросинговер) (рис. 33);
- 4 – на стадії диплонемі або стадії подвійних ниток, кон'юговані хромосоми починають відштовхуватись одна від одної, між ними з'являється щілина, вони починають розходитись;
- 5 – на стадії діакінезу хромосоми виявляються максимально спіралізованими.

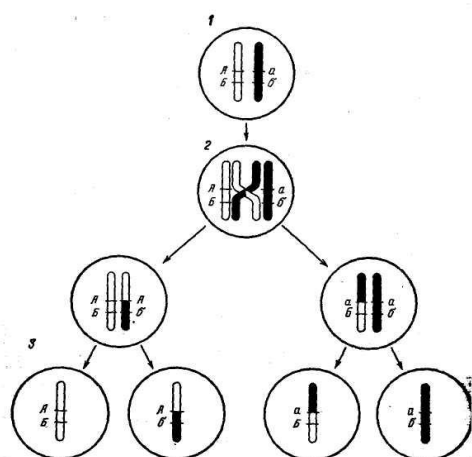


Рис. 33. Схема кросинговеру:

- 1 – дві гомологічні хромосоми;
- 2 – перехрест хромосом під час кон'югації;
- 3 – дві нові комбінації хромосом

Завершується профаза I зруйнуванням ядерної оболонки, формуванням ахроматинового веретена. До початку метафази хромосоми виявляються зв'язаними одна з одною тільки кінцевими частинами і утворюють групи, кожна з яких складається з двох хроматид. Таким чином, в період росту починається мейоз – перший мейотичний поділ. Потім настає період дозрівання, під час якого завершується метафаза і телофаза першого мейотичного поділу, а також другий мейотичний поділ. До початку метафази першого мейотичного поділу хромосоми розміщуються в площині екватора. Центромери хромосом з'єднуються з нитками фігури веретена. В період анафази половинки тетрадіад розходяться до полюсів клітини. Кожна з гомологічних хромосом складається із двох дочірніх хроматид, з'єднаних своїми центромерами. Відбувається редукція центромер. Протягом телофази настає цитотомія, із діад формуються ядра дочірніх клітин – сперматоцитів другого порядку, кожний з них таким чином одержує однакову кількість діад з гаплоїдним набором (у людини їх – 23).

Сперматоцит другого порядку вступає в другий поділ мейозу, який проходить за типом звичайного мітозу. В анафазі хроматиди із діад розходяться до полюсів, а в телофазі з них формуються хромосоми дочірніх ядер, утворюється ядерна оболонка і ядрце. У цій стадії клітини називаються сперматидами, кількість хромосом у яких гаплоїдна. Завершується сперматогенез стадією формування, в процесі якої із сперматиди утворюється типова для того чи іншого виду клітина (сперматозоон) певної форми. Сперматозоїд у 85 000 разів менший за яйцеклітину. Він має голівку, шийку, проміжний відділ і хвіст, здатний активно рухатись.

Овогенез (грец. *oov* – яйце, *genesis* - розвиток) – процес утворення жіночих статевих клітин. Цей процес здійснюється аналогічно сперматогенезу, але з деякими особливостями (рис. 34).

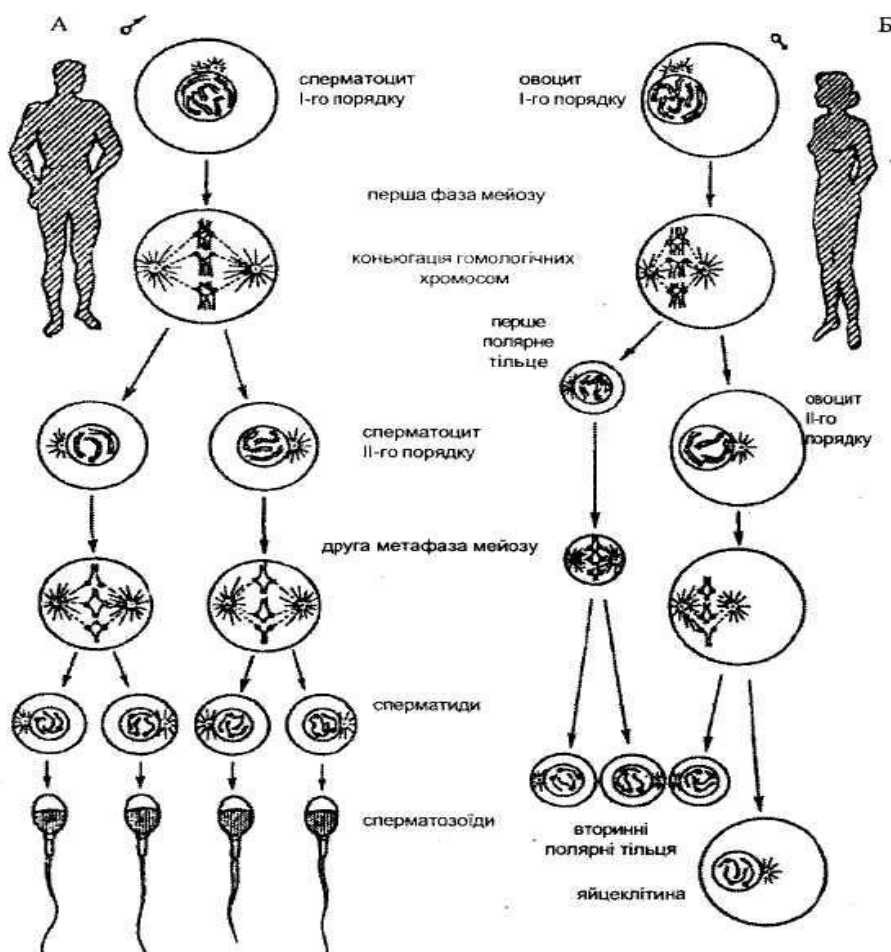


Рис. 34. Утворення сперматозоїдів (А) і яйцеклітини (Б) у людини (За А. Мюнцнґ)

Перший період – розмноження – відбувається в жіночій статевій залозі – яєчнику в період внутрішньоутробного розвитку і в перші місяці постнатального життя. Первинні жіночі статеві клітини – овогонії – розмножуються шляхом мітозу.

Другий період – період росту – здійснюється в функціональному яєчнику і проявляється в перетворенні овогонії в овоцит першого порядку. Овогонія

припиняє поділ, збільшується в об'ємі, в цитоплазмі накопичуються трофічні включення (жовток), збільшується активність обмінних процесів. Період дозрівання, як і під час сперматогенезу, складається з профазі, метафазі, анафазі, телофазі. Внаслідок першого мейотичного поділу утворюється овоцит першого порядку і невелике редуційне тільце. Під час другого поділу овоцит другого порядку ділиться на одну яйцеклітину і друге редуційне тільце. Внаслідок цих нерівномірних поділів із овоцита першого порядку утворюється яйцеклітина і три редуційних тільця, які розсмоктуються. Яйцеклітина людини має діаметр Q13–Q14 мм. Вона містить ядро і цитоплазму, не здатна до руху. Яйцеклітина поряд з функцією передачі спадкової інформації набула функції живлення зародка на початкових стадіях його розвитку. Чоловіча статеві клітина забезпечує передачу спадкових ознак батьківського організму і стимулює яйцеклітину до розвитку.

Біологічне значення мейозу полягає в утворенні чотирьох різних ядер, а потім і клітин, які містять по одній гомологічній хромосомі від кожного із батьків (табл. 3).

Таблиця 3

Порівняльна характеристика фаз мейозу (I) і мітозу

Фази	Мейоз (I)	Мітоз
Профаза	Більш тривала і більш складна. У ній відбувається зближення гомологічних хромосом, утворення пар (кон'югація) і кросинговер. Це призводить до обміну гомологічними локусами і хромосоми стають новими.	Гомологічні хромосоми не зближуються, пар не утворюють. Наприкінці профазі вони спіралізовані і помітні, нагадують пухкий клубок (у людини 46 хромосом).
Метафаза	У площині екватора розташовані пари гомологічних хромосом. Материнські і батьківські хромосоми попарно розташовані довільно і з боку одного полюса може бути більше батьківських, а з іншого – більше материнських хромосом, тобто пари гомологічних хромосом комбінуються випадково, а разом з ними комбінуються і гени, локалізовані в хромосомах. Кількість варіантів за рахунок вільного перекомбінування хромосом у людини більше 8 млн ($2^{23}=8388608$).	У площині екватора хромосоми розташовані вільно, не парами.
Анафаза	До полюсів відходять цілі гомологічні хромосоми, які складаються з двох хроматид, і на полюсах розміщуються по 23 хромосоми.	До полюсів відходять хроматиди (у людини 46 хроматид до кожного з полюсів).
Телофаза	Хромосоми із помітних у світловий мікроскоп (внаслідок деспіралізації) можуть стати невидимими, формуються дочірні ядра, цитоплазма розділяється і утворюються дві дочірні клітини з гаплоїдним набором хромосом, але вони складаються ще з двох хроматид.	Із коротких і товстих хромосом в результаті деспіралізації стають тонкими, довгими, невидимими. Формуються дочірні ядра, відбувається поділ цитоплазми, і утворюються дві дочірні клітини з таким самим набором хромосом, який був у материнській клітині.

Отже, для мейозу, на відмінну від мітозу, характерні три основних явища:

- 1) кон'югація гомологічних хромосом;
- 2) утворення хіазм (з'єднання хромосом між собою в окремих ділянках);
- 3) редукція числа хромосом.

Внаслідок кросинговеру мейоз забезпечує завдяки випадковій рекомбінації материнських хромосом генетичну різноманітність гамет, тобто мейоз сприяє комбінативній мінливості, сприяючи виживанню виду

Причини, які можуть спричинити порушення розходження хромосом у мейозі:

- 2) вплив іонізуючої радіації;
- 3) негативна дія на статеві залози рентгенівського проміння;
- 4) вплив хімічних мутагенів (солі азотистої кислоти, ртуті та ін.)
- 5) перенесені під час вагітності вірусні інфекції (вірус віспи, кору, вітряної віспи, епідемічного паротиту, грипу та ін.).

Питання для самоперевірки

1. Охарактеризуйте будову і функції клітини.
2. Доведіть, що без ядра життя клітини неможливе.
3. В яких структурних одиницях клітини зберігається спадкова інформація?
4. Яке функціональне призначення рибосом?
5. Назвіть форми і особливості будови хромосом. Охарактеризуйте правила хромосом.
6. Що таке хроматида?
7. Скільки хромосом знаходиться в соматичних і статевих клітинах організму людини?
8. Що таке каріотип?
9. Як класифікують хромосоми?
10. В чому різниця між еухроматином і гетерохроматином хромосом?
11. Що таке статевий хроматин?
12. Яке значення має редукційний поділ?
13. Вкажіть фази мітозу.
14. Визначте різницю між поняттями клітинний цикл і мітоз.
15. У чому полягає біологічне значення мітозу?
16. Що таке мейоз? Назвіть його стадії.
17. У чому полягає біологічне значення мейозу?
18. Чим відрізняється мітоз від мейозу?
19. Чим відрізняється сперматогенез від овогенезу?

З історії науки

- Клітину відкрив у 1665 р. англійський фізик Р. Гук.

- Англійський ботанік Р. Броун (1773–1858) описав складову частину клітини – ядро. У 1869 р. було виділено з ядра клітини речовину, яку назвали нуклеїном.
- Гістолог П. Перемежко (1833–1893) відкрив каріокінетичний поділ ядра у тварин.
- Клітинний центр відкрив Флемінг у 1845 р.
- Мітохондрії відкрив Келлікер у 1850р.
- Лізосоми відкрив де Дюв у 1855р.
- Мітоз був відкритий у 1874 р. рос. ботаніком І.Д. Чистяковим, а в клітинах тварин – у 1878 р. російським гістологом П.І. Перемежко.
- Термін хромосома запроваджений німецьким вченим В. Вальдейєром в 1890 р.
- Термін каріотип увів у 1924 р. радянський цитолог Г.А. Левітський. Складання ідіаграми, як і сам термін, запропоновані радянським цитологом С.Г. Навашиним.
- Ендоплазматичну сітку відкрив К. Портер у 1945 р.
- У 1949 р. М. Барр і Ч. Бертман, досліджуючи нейрони кішки, звернули увагу на те, що в інтерфазному ядрі клітини мітиться інтенсивно забарвлене тільце, яке є лише у самиць. Це тільце отримало назву статевого хроматину, або тільце Барра.
- У 1956 р. шведські вчені Д. Тійо і А. Леван розробили методи дослідження хромосом у культурі фібробластів легень людських ембріонів і встановили, що в соматичних клітинах організму людини знаходиться 46 хромосом.

Цікаво знати, що...

- Об'єм більшості клітин людини знаходиться в межах 200–15 000 мкм³.
- Розміри клітин прямо не пов'язані з розмірами організму. Так, клітини печінки і нирок коня, великої рогатої худоби і миші мають приблизно однакову величину.
- Форма клітин зумовлена виконуваними ними функціями. М'язові клітини видовжені, клітини покривної тканини – багатокутні, нервові клітини – зірчасті, лейкоцити мають кулясту форму і можуть набувати амебоїдності.
- Час життя клітин печінки – близько 200 днів, для білків плазматичної та ядерних мембран – 2-3 доби, зовнішньої мембрани мітохондрії 5-6 діб, а їх внутрішніх мембран – 8–10 діб.
- Посмуговані м'язові волокна мають багато ядер.
- Ядро не здатне відновлювати ядерну мембрану і при її зруйнуванні каріоплазма повністю витікає в цитоплазму.
- Шляхом амітозу, крім найпростіших організмів, діляться спеціалізовані клітини, наприклад: печінки, епітелію шкіри, скелетних м'язів у тварин і людини, клітини стінок зав'язі, паренхіми бульб у рослин. Амітоз спостерігається при поділі старіючих і патологічно змінених клітин, зокрема ракових, після опромінення та інших несприятливих впливах. При амітозі між

дочірніми клітинами може бути однаковим або неоднаковим розподіл ядерної речовини, а відповідно і генетичного матеріалу як кількісно, так і якісно. У результаті утворюються або рівні, або нерівні за розміром клітини. Тому такі клітини спадково неповноцінні.

- За рахунок мітозу всі функціонально застарілі клітини організму замінюються новими. Цей поділ лежить в основі процесу регенерації – відновлення втрачених тканин.
- Внаслідок порушення процесу мітозу можуть виникати хромосомні мости, пошкодження центромери, порушення руху хромосом, утворення мікроядер, склеювання хромосом або їх розриви та ін. Вважають, що виникнення патологічних мітозів – одна з причин злякисного переродження клітин.
- Клітини з аномальним числом хромосом переважають у людей похилого і старечого віку. Так, у клітинах кісткового мозку у людей старшого віку частіше втрачається Y-хромосома.
- Клітини багатоклітинних тварин звичайно поглинають шляхом ендоцитозу тільки ті речовини, яким відповідають розташовані у плазмалемі рецептори. Наприклад, клітини внутрішньої стінки кровоносних судин людини мають рецептори для білків-переносників холестеролу. Такі клітини поглинають із крові шляхом ендоцитозу комплекс холестеролу та його переносника, а потім завдяки екзоцитозу виводять його у міжклітинну речовину тканин. Інші клітини поглинають цей комплекс із міжклітинної речовини і використовують холестерол для власних потреб. У такий спосіб зменшується рівень холестеролу в крові. Якщо в людини мало рецепторів або порушені функції білка-переносника холестеролу, у неї може розвинути атеросклероз. При цьому захворюванні надлишок холестеролу відкладається у вигляді бляшок на стінках судин, звужуючи або навіть повністю перекриваючи їхній просвіт. Коли таке відбувається в серцевих судинах, може виникнути інфаркт, а в мозкових – інсульт.
- Фібробласти (клітини сполучної тканини) людини здатні ділитися тільки 52 рази. В організмів, що мають короткий термін життя, клітини проходять меншу кількість клітинних циклів. Після останнього поділу відбувається запрограмоване самогубство клітини. Ракові клітини, навпаки, позбуваються запрограмованої загибелі і тому діляться нескінченно, утворюючи пухлину.
- Будь-яка клітина постійно перебуває під впливом різноманітних факторів довкілля: фізичних умов, різних форм енергії, механічних впливів, хімічних речовин тощо. На клітини багатоклітинних організмів діють як зовнішні фактори, так і регуляторні системи організму. Наприклад, зниження температури впливає на клітини шкіри як безпосередньо, так і через систему нервово-гуморальної регуляції: відбувається підвищення синтезу гормонів щитоподібної залози, котрі стимулюють вироблення клітинами тепла. І на зовнішні, і на внутрішньоорганізмові впливи клітина реагує змінами, які стосуються синтезу молекул чи їх активності. Урегулювання та узгодженість клітинних процесів досягається завдяки механізмам запуску чи припинення синтезу нових молекул або зміни активності існуючих. Ці механізми діють на

кожному етапі реалізації спадкової програми: транскрипції, післятранскрипційних змін, транспорту, трансляції та змін після синтезу.

- У групі матерів віком від 45 до 49 років частота дітей з вадами розвитку в три рази більша, ніж в матерів у віці 20-29 років. Частота уроджених вад серця, аномалії нервової системи, зокрема аненцефалія, гідроцефалія збільшується з віком матері.
- Заяча губа і вовча паща переважає у дітей від матерів старших вікових груп.
- З віком зазнає змін рН, особливо в результаті запальних захворювань статевих органів, що може призвести до нерозходження хромосом.
- Ендокринопатії (зміна гормонального статусу) можуть викликати появу дітей з мозаїцизмом хромосом і синдромом Дауна.
- Для проникнення в яйцеклітину сперматозоїди виділяють спеціальні ферменти – гіалуронідазу і муциназу, звільняють її від фолікулярних клітин, руйнують оболонку яйцеклітини. Якщо сперматозоїдів мало, фолікулярний шар не розчиняється повністю, що гальмує запліднення.
- У більшості випадків єдина овулююча яйцеклітина об'єднує свій геном з геномом одного із 100–200 млн сперматозоїдів, а інші затримуються в її прозорій оболонці. В яйцеклітину проникає тільки головка сперматозоїда, яка містить ядро, з гаплоїдним набором – 23 хромосоми.
- Яйцеклітина і сперматозоїд мають обмежену тривалість життя і ще меншу тривалість здатності до запліднення. Так, у ссавців і в людини, зокрема, звільнена з яєчника яйцеклітина зберігає спроможність до запліднення протягом 24 год. Порушення цього часового терміну неминує призведе до втрати здатності запліднення.
- Сперматозоїди чоловіка в статевих шляхах жінки залишаються рухомими понад 4 доби, але запліднюючу здатність вони втрачають вже через 1–2 доби. Із збільшенням тривалості в часі незахищені клітини зазнають негативного впливу різних чинників.
- Швидкість руху сперматозоїдів за звичайних умов складає 1,5-3 мм/хв. Різке відхилення від такого поступального переміщення викликає втрату здатності до запліднення. До цього призводить також зміна рН середовища піхви, запальні явища та ін.
- В еякуляті чоловіка в середньому міститься 350 млн сперматозоїдів, здатних до запліднення. Якщо кількість сперматозоїдів менше 150 млн. (або менше 60 млн. в 1 мл), то ймовірність запліднення різко знижується. Отже, концентрація сперматозоїдів в еякуляті має виняткове значення в механізмі запліднення.
- На біологічну повноцінність гамет істотно впливає термін перебування їх у статевих шляхах жінки (Тібаулт, 1972).

Література

1. Айала Ф., Кайгер Дж.: В 3 т. – Современная генетика. – М., Мир. 1987. – Т. 1. – 269 с.

2. Атраментова Л.А. Генетика человека.: Учебное пособие. – Харьков, 1990. – 89 с.
3. Бариляк І.Р., Ковальчук Л.Є., Скибан Г.В. Медико-генетичний словник. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 376 с.
4. Бердишев Г.Д., Криворучко І.Ф. Медична генетика: навч. посібник. – К.: Вища школа, 1993. – 336 с.
5. Бочков Н.П. Генетика человека. – М.: Медицина, 1979. – 382 с.
6. Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.П. Медицинская генетика. – М.: Медицина, 1984. – 366 с.
7. Бужієвська Т.І. Основи медичної генетики. – К.: Здоров'я, 2001. – 136 с.
8. Гайсинович А.Е. Зарождение и развитие генетики. – М.: Наука, 1988. – 423 с.
9. Гершензон С.М. Многообразное значение мейоза. – К.: Наук. думка, 1996. – 137 с.
10. Демидов С.В., Бердишев Г.Д., Топчій Н.М., Черненко К.Д. Генетика. – К.: Фітосоціоцентр, 2007. – 412 с.
11. Кулікова Н.А., Ковальчук Л.Є. Медична генетика: Підручник. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – 188 с.
12. Ленц В. Медицинская генетика. – М., 1984. – 448 с.
13. Пішак В.П., Мешишен І.Ф., Пішак О.В., Мислицьки В.Ф. Основи медичної генетики.: - Чернівці: Мед академія 2000 – 248 с.
14. Пузырёв В.П., Степанов В.А. Патологическая анатомия генома человека. – Новосибирск: Наука, 1997. – 224 с.
15. Слюсарєв А.О., Жукова С.В. Біологія: Підручник / Пер. з рос. В.О.Мотузний. – К.: Вища шк., 1992. – 422 с.
16. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. В 3т. – М.: Мир, 1990. – Т.1. – История. Хромосомы человека. Формальная генетика. – 308 с.
17. Ченцов Ю.С. Общая цитология. – М.: Изд-во Моск. ун-ту, 1978. – 155 с.
18. Штерн К. Основы генетики человека. – М.: Медицина. 1965. – 690 с.

РОЗДІЛ III

ОСНОВНІ ПОНЯТТЯ І ТЕРМІНИ СУЧАСНОЇ ГЕНЕТИКИ ЗАКОНОМІРНОСТІ УСПАДКУВАННЯ ОЗНАК

Основні поняття: спадковість, мінливість, успадкування, алель, гомозигота, гетерозигота, генотип, фенотип, локус, норма реакції успадкування, теорія гена, метод гібридологічного аналізу, моногібридне схрещування, закон одноманітності гібридів першого покоління, закон розщеплення, домінантні і рецесивні ознаки, аналізуюче схрещування, неповне домінування, множинні алелі, явище кодомінування, полігібридне схрещування, анонісія, ахондроплазія, дистрофія, ксеродерма, поліноз, отосклероз, хорія Гентінгтона, еліптоцитоз, амелія, альбінізм, декаптонурія, іхтіоз, галактоземія, муковісцидоз, алельні гени, гіпотеза чистоти гамети, проміжні алелі, інгібітор, плейотропія, гени – модифікатори, пенетрантність, експресивність, успадкування зчеплене зі статтю, кросинговер, морганіда.

Спадковість (нім. *vererbung*; англ. *inheritance*) – властивість організмів забезпечувати матеріальну і функціональну наступність між поколіннями; властивість батьків передавати свої ознаки і особливості розвитку нащадкам; здатність живих організмів до відтворення подібних ознак і властивостей в ряду послідовних поколінь. Завдяки спадковості батьки і нащадки мають однаковий тип біосинтезу, який визначає подібність у хімічному складі тканин, характер обміну речовин, фізіологічних функцій, морфологічних ознак тощо.

Мінливість (нім. *variabilität*; англ. *variability*) – явище, властиве всім живим організмам, протилежне спадковості, яке полягає у зміні спадкових задатків, а також у варіабельності їх проявів у процесі розвитку організмів при взаємодії з навколишнім середовищем.

Передавання спадкових властивостей здійснюється у процесі розмноження. Розмноження, у свою чергу, зумовлене поділом клітин. При статевому розмноженні передача властивостей спадковості здійснюється через статеві клітини (гамети) – яйцеклітини і сперматозоони. При розмноженні спороутворенням єдиним носієм спадкових властивостей є спора, при вегетативному розмноженні – соматичні клітини.

Елементарними дискретними одиницями спадковості є гени. З хімічної точки зору вони являють собою відрізки молекули ДНК. Кожний ген визначає послідовність амінокислот в одному з білків, що зрештою призводить до реалізації тих чи інших ознак у онтогенезі особини. Під ознаками розуміють морфологічні, фізіологічні, біохімічні властивості організмів, за якими один із них відрізняється від інших.

При вивченні закономірностей успадкування звичайно схрещують організми, які відрізняються один від одного альтернативними (взаємовиключаючими) виявами ознак. Приклад альтернативних виявів ознак у людини: позитивний і негативний резус-фактор, наявність ластовиння і його відсутність, вільна і зросла мочка вуха тощо.

Гени, які визначають розвиток альтернативного вияву ознаки, прийнято називати **алельними**, або **алеломорфними** (грец. *allelon* – один з одним, *morpha* – форма) – різні варіанти станів одного генного локусу, які виникають внаслідок мутації або за рахунок внутрішніх рекомбінацій у гетерозигот за двома мутантними алелями, що веде до появи нових алелів гена. Алельні гени знаходяться в однакових ділянках гомологічних хромосом.

У 1909 р. датський генетик В. Йогансен запровадив термін алель для позначення реального стану гена: *A* або *a*. Тоді ж ним уведено поняття генотип і фенотип.

Якщо в обох гомологічних хромосомах знаходяться однакові алелі гена (ізоалельні), такий організм називається **гомозиготним** і дає тільки один тип гамет. Якщо ж алелі різні, то такий організм носить назву **гетерозиготного** за цією ознакою; він утворює два типи гамет.

Генотип (нім. *genotyp*; англ. *genotype*) – сукупність всіх генів цього організму, локалізованих у хромосомах, які впливають на розвиток тих чи інших ознак.

Поняття “гетерозиготність” ввів у генетику У. Бетсон (1902 р.)

Гомозиготними (грец. *homois* – рівний, однаковий + зигота; англ. *homozygote*) – називаються організми, які виникли від злиття двох гамет і несуть однакові спадкові задатки або однакові генотипи.

Гетерозиготними (англ. *heterozygous organism*) – називаються організми, які утворилися внаслідок злиття двох гамет з різними спадковими задатками або з різними генотипами.

Сукупність всіх ознак і властивостей організму, які є наслідком взаємодії генотипу і навколишнього середовища, називають **фенотипом** (грец. *phaino* – являю + грец. *typos* – відбиток, образ; нім. *phänotyp*; англ. *phenotype*). Організми, які мають однаковий генотип, можуть відрізнятися один від одного залежно від умов існування і розвитку.

Межі, в яких змінюються фенотипові прояви генотипу, називають **нормою реакції**. Норма реакції – діапазон мінливості, в межах якого один і той самий генотип може давати різні фенотипи; властивість генотипу – забезпечувати мінливість ознак залежно від умов середовища.

Процес передавання спадкової інформації від одного покоління до іншого отримав назву **успадкування**. М.Ю. Лобашов відзначив, що термін “спадковість” і “успадкування” не рівнозначні і мають бути чітко диференційовані.

Успадкування – спосіб передавання 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.

Г. Мендель запровадив метод генетичного аналізу окремих пар спадкових ознак. Він встановив, що:

1. Кожна спадкова ознака визначається одним спадковим фактором, задатком (геном).

2. Гени зберігаються у чистому вигляді в ряду поколінь, не втрачаючи своєї індивідуальності. Це призвело до відкриття основного положення генетики: ген відносно сталий.

3. Обидві статі в однаковій мірі беруть участь у передачі своїх ознак нащадкам.

4. У чоловічих і жіночих статевих клітинах відбувається редуплікація (подвоєння) рівного числа генів; їх редукція (зменшення). Це положення покладено в основу генетичного передбачення існування мейозу.

5. Спадкові задатки (гени) є парними: один материнський, а другий батьківський. Один з них може бути домінантним, а другий рецесивним. Це положення відповідає відкриттю принципу алелізму: ген представлений як мінімум двома алелями.

Закони успадкування – це закони розщеплення спадкових ознак у нащадків і гібридів і закон незалежного комбінування спадкових ознак.

Основні закономірності успадкування були відкриті Г. Менделем. Він розробив метод гібридологічного аналізу. Основні положення цього методу такі:

1. Враховується не весь розмаїтий комплекс ознак у батьків і гібридів, а лише аналізується успадкування за окремими альтернативними проявами ознак.

2. Проводиться точний облік випадків успадкування кожного альтернативного вияву ознаки у ряду наступних поколінь: аналізується не тільки перше покоління від схрещування, але і характер нащадків кожного гібрида зокрема.

Схрещування, при якому батьківські особини аналізуються за однією альтернативною парою проявів однієї ознаки, називають *моногібридним*, двох ознак – *дигібридним*, багатьох ознак – *полігібридним*.

Моногібридне схрещування. Закон одноманітності гібридів першого покоління. У дослідях при схрещуванні сортів гороху, які мали жовте і зелене насіння, все потомство (тобто гібриди першого покоління) виявилось із жовтим насінням.

Виявлена закономірність була названа *законом одноманітності гібридів першого покоління*. Вияв ознаки у першому поколінні отримав назву *домінантного* (лат. *dominans* – панувати), а той вияв, що був пригнічений, тобто не проявився, назвали рецесивним (лат. *recessus* - відхилення).

“Спадкові фактори” (за сучасною термінологією – гени) Мендель запропонував позначити літерами латинського алфавіту. Алелі одного гена прийнято позначати однією літерою, але домінантний великою, а рецесивний – малою.

Кожна клітина тіла має диплоїдний набір хромосом. Всі хромосоми парні, алелі ж генів знаходяться у гомологічних хромосомах. Отже, у зиготі завжди є два алелі, і генотипову формулу за будь-якою ознакою необхідно записувати двома літерами. Особина, гомозиготна за домінантним алелем, записується *AA*, за рецесивним – *aa*, гетерозиготна – *Aa*.

Якщо припустимо, що взяли шлюб гомозиготні правша і лівша (шульга), то генотипи батьків і дітей у цій сім'ї необхідно записати так:

Р	AA x aa	
Гамети	A a	
F ₁	Aa	100%

де Р (лат. *parentes* – батько), особини першого покоління – F₁ (лат. *filii* – діти), особини другого покоління – F₂.

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

У людини відомо понад 100 захворювань, які успадковуються згідно з домінантним типом або виявляються у гетерозиготному стані.

Аноніхія (лат. *anonychia*) – відсутність нігтя на одному, кількох чи всіх пальцях, що може супроводжуватись деформацією кистей рук і стопи ніг; **ахондроплазія** (англ. *achondroplasia*) – форма карликовості, за якої голова і тулуб досягають нормальних розмірів, а кінцівки сильно вкорочені; **прогресуюча м'язова дистрофія, ксеродерма, уроджена стійка куряча сліпота**, при якій різко погіршується сутінковий зір; **поліпоз товстої кишки**; **отосклероз** (англ. *otosclerosis*) – хвороба органу слуху, яка проявляється в молодому або середньому віці, що прогресує; **хорея Гентінгтона** – спадкова патологія, яка зумовлена дегенерацією нервових клітин підкіркових ядер (смугасте тіло, біла куля), що регулюють рухові функції, проявляється у віці 35–40 років; **еліптоцитоз** (англ. *ellptocytosis*) – набування еритроцитів форми еліпса, що призводить до анемії; **амелія** (лат. *amelia*) – відсутність рук і ніг.

Успадковуються за рецесивним типом: **альбінізм** (англ. *albinism*) – природжена відсутність характерної для певного виду пігментації шкіри, райдужної оболонки ока, волосся); **алкаптонурія** (англ. *alkaptonuria*) – порушення обміну речовин, за відсутності ферменту, який не перетворює гомогентизинову кислоту в малеїлацетоацетат із сечею виділяється алкаптон; **фенілкетонурія** (англ. *phenylketonuria*) – хвороба нагромадження, що успадковується за аутосомно-рецесивним типом, пов'язана з відсутністю ферменту, який перетворює фенілаланін у тирозин. У результаті цього у крові різко підвищується вміст фенілаланіну, який перетворюється у фенілпіровиноградну кислоту, надлишок якої виділяється із сечею. Фенілпіровиноградна кислота токсично діє на центральну нервову систему, розвиваються недоумкуватість, рухові порушення; **іхтіоз природжений** (англ. *ichthyosis congenital*) характеризується різними змінами шкірних покривів – ороговілі луски з тріщинами, вроджена глухонімота; **галактоземія** (хвороба нагромадження, під час якої організм нездатний використовувати молочний цукор – лактозу, згодом розвивається розумова відсталість); **муковіцидоз** (англ. *cistic fibrosis*) (захворювання, при якому різко знижене виділення ферментів підшлункової залози, особливо ліпази, розвивається цироз печінки) та ін.

Отже, перший закон Менделя, або закон одноманітності гібридів першого покоління можна сформулювати так: **при схрещуванні гомозиготних особин, які відрізняються за однією парою альтернативних виявів ознаки, все**

потомство у першому поколінні одноманітне як за фенотипом, так і за генотипом.

Відомо понад 100 видів метаболічних аномалій у людини, які успадковуються відповідно до менделевської моногібридної схеми (галактоземія, фенілкетонурія, гемоглобінопатії та інші).

Другий закон Менделя. При схрещуванні однорідних гібридів першого покоління між собою (самозапилення або споріднене схрещування) у другому поколінні (F_2) з'являються особини як з домінантними, так і з рецесивними проявами ознаки, тобто спостерігається розщеплення проявів ознаки у певних частотних співвідношеннях, а саме: 75 % особин мають домінантні прояви ознаки, 25 % – рецесивні. Ця закономірність отримала назву **другого закону Менделя**, або **закону розщеплення**.

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

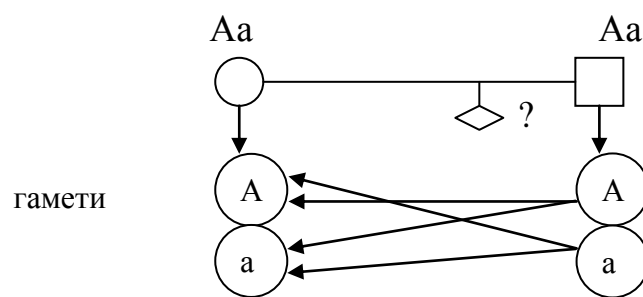
При схрещуванні двох гетерозигот (Aa), у кожної з яких утворюється два типи гамет, – половина з домінантним алелем (A), половина з рецесивним алелем (a), отже, необхідно очікувати чотири можливих поєднання. За зовнішнім виглядом (фенотипом) особини AA і Aa не відрізняються, тому розщеплення відбувається у співвідношенні 3:1. Проте за генотипом співвідношення залишиться $1AA:2Aa:1aa$.

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

В основу правила розщеплення ознак покладена гіпотеза “чистоти гамет”. Так, наприклад:

Фенілкетонурія спадкується як рецесивна ознака. Якими можуть бути діти в сім'ї, де батьки гетерозиготні за цією ознакою?

Дано:
 A – норма
 a – фенілкетонурія
 AA – норма
 Aa – норма
 aa – фенілкетонурія



F	AA	Aa	Aa	aa
	75%			25%
	норма			фенілкетонурія

Відповідь: Вірогідність народження здорових дітей у цій сім'ї становить 75%, хворих – 25%.

Гіпотеза чистоти гамет. Правило розщеплення свідчить, що хоч у гетерозигот проявляються лише домінантні алелі, проте рецесивні алелі не

втрачені, більше того, вони не змінюються. Отже, *алелі гена, знаходячись у гетерозиготному стані, не зливаються, не розводяться, не змінюють один одного*. Цю закономірність Мендель назвав гіпотезою чистоти гамет.

В основі закону частоти гамет лежить цитологічний механізм мейозу. У гібридів F_1 під час редукційного поділу хромосоми, отримані від батьківського і материнського організмів гени A і a , відходять у різні дочірні клітини. Із цього закону випливає, що фактори залежать від взаємодії двох алельних генів в диплоїдній клітині і рецесивний ген проявляється тільки за відсутності його домінантного алеля.

Домінантні і рецесивні вияви ознак у спадковості людини. У генетиці людини відомо багато як домінантних, так і рецесивних виявів ознак (табл. 4). Одні з них мають нейтральний характер і забезпечують поліморфізм у людських популяціях, інші призводять до різних патологічних станів. Домінантні патологічні вияви ознаки і в людини, і в інших організмів, якщо вони помітно знижують життєдіяльність, одразу ж будуть відкинуті добором, бо їх носії не зможуть залишити потомство.

Таблиця 4

Деякі домінантні і рецесивні вияви ознак у людини

Домінантні	Рецесивні
Нормальні	
Карі очі	Блакитні очі
Темне волосся	Світле волосся
“Монголоїдний” розріз очей	Європеоїдний розріз очей
Ніс з горбинкою	Прямий ніс
Широка щілина між різцями	Вузька щілина між різцями або відсутність її
Зуби великі, виступають вперед	Звичайна форма і положення зубів
“Ямочки” на щоках	Відсутність “ямочок”
Білий локон волосся	Рівномірна пігментація волосся
Наявність ластовиння	Відсутність ластовиння
Мочка вуха вільна	Мочка вуха приросла
Губи повні	Губи тонкі
Краще володіння правою рукою	Краще володіння лівою рукою
Кров резус-позитивна	Кров резус-негативна
Відчуття смаку фенілтіокарбаміду (ФТК)	Нездатність відчувати смак ФТК
Патологічні	
Карликова хондродистрофія	Нормальний розвиток скелета
Полідактилія (шестипалість)	Нормальна будова кінцівок
Брахідактилія (короткопалість)	Нормальна будова кінцівок
Нормальне зсідання крові	Гемофілія (знижена зсідна здатність крові)
Поліпоз товстої кишки	Відсутність поліпозу
Нормальне сприймання кольору	Дальтонізм (порушення сприймання кольорів)
Наявність пігментів	Альбінізм (відсутність пігментів)
Нормальне засвоєння фенілаланіну	Фенілкетонурія
Нормальне засвоєння лактози	Галактоземія
Нормальне засвоєння фруктози	Фруктозурія
Нормальна будова молекули гемоглобіну	Серпоподібно-клітинна анемія

Навпаки, рецесивні алелі, навіть такі, що помітно знижують життєздатність, можуть у гетерозиготному стані довго зберігатися, передаючись із покоління у покоління, і проявлятися у гомозигот.

Аналізуюче схрещування. Генотип організму, який має рецесивний вияв ознаки, визначається за його фенотипом. Такий організм обов'язково має бути гомозиготним за рецесивним алелем, бо у випадку гетерозиготності у нього був би домінантний вияв ознак. Гомозиготна і гетерозиготна особина не відрізняються між собою за фенотипом. Для визначення генотипу у дослідах на рослинах і тваринах проводять аналізуюче схрещування і дізнаються про генотип аналізованої особини за її потомством. Аналізуюче схрещування полягає у тому, що особина, генотип якої необхідно з'ясувати, схрещується з рецесивною формою. Якщо від такого схрещування все потомство виявиться однорідним, значить аналізована особина гомозиготна, якщо ж відбудеться розщеплення, то вона гетерозиготна.

1.	
Р	AA x aa
Гамети	A a
F_1	Aa

2.	
Р	Aa x aa
Гамети	A,a a
F_1	Aa, aa

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

Наприклад, у людини карі очі домінують над блакитними. Отже, блакитноока людина за цією ознакою може бути лише гомозиготною за рецесивним алелем. Якщо один із батьків блакитноокий, а інший кароокий і в них народиться блакитноока дитина, то кароокий батько гетерозиготний, якщо ж від батьків з аналогічними ознаками народиться кілька дітей і у всіх будуть лише карі очі, то це говорить про те, що кароокий батько гомозиготний за цією формою вияву.

Неповне домінування. У своїх дослідах Мендель мав справу з прикладами повного домінування, тому гетерозиготні особини у його дослідах виявились подібними до домінантних гомозигот. Але у природі поряд з повним домінуванням часто спостерігається неповне, тобто гетерозиготи мають інший фенотип (не схожий на батьків).

Властивістю неповного домінування характеризується ряд генів, які викликають спадкові аномалії і хвороби людини. Наприклад, так успадковується серпоподібно-клітинна анемія, яка спричиняється мутацією гена, що визначає включення глютамінової кислоти в поліпептидний ланцюг молекули гемоглобіну, атаксія Фрідрейха, яка характеризується прогресуючою втратою координації довільних рухів. За неповного домінування успадковується **цистинурія** (англ. *cystinuria*) – хвороба, при якій підвищується вміст в сечі цистину та деяких інших амінокислот.

У гомозигот за рецесивним алелем цього гена у нирках утворюються цистинові камені, а в гетерозигот виявляється лише підвищений вміст цистину в сечі.

Наприклад:

Серпоподібно-клітинна анемія спадкується як неповністю домінантна аутосомна ознака. Гомозиготні особини вмирають звичайно до настання статевого дозрівання, гетерозиготні життєздатні, анемія у них найчастіше проявляється субклінічно. Малярійний плазмодій не може використати для свого живлення S-гемоглобін. Тому люди, які мають цю форму гемоглобіну, не хворіють на малярію.

а) Яка вірогідність народження дітей, стійких до малярії, в сім'ї, де один з батьків гетерозиготний стосовно серпоподібно-клітинної анемії, а другий – нормальний стосовно цієї ознаки?

б) Яка вірогідність народження дітей, нестійких до малярії, в сім'ї, де обоє батьків стійкі до цього паразиту?

Дано:

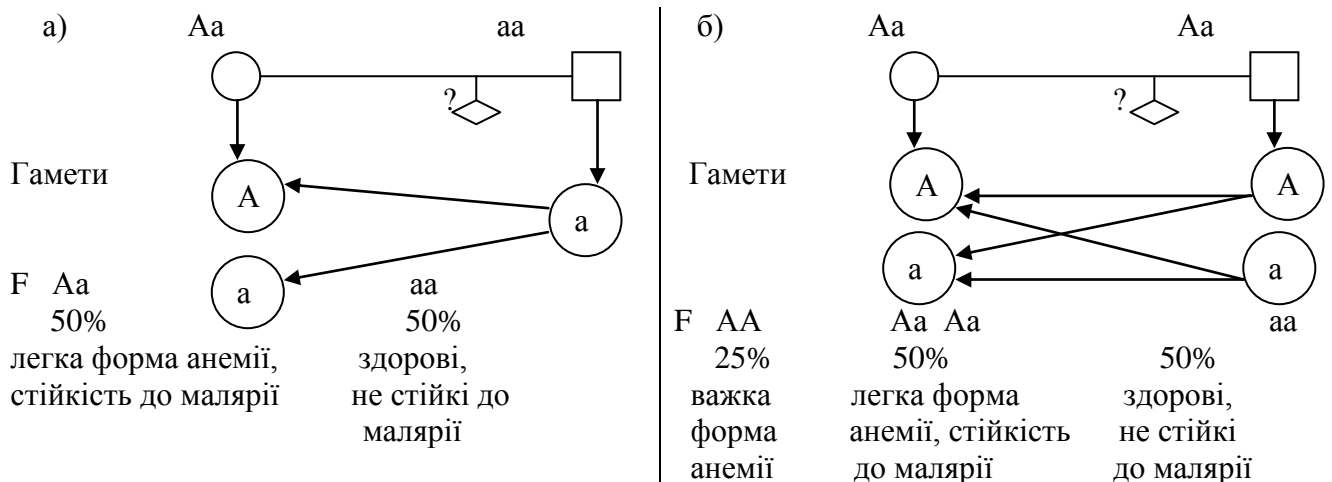
A – серпоподібно-клітинна анемія

a – норма

AA – важка форма серпоподібно-клітинної анемії, рання смерть

Aa – легка форма, субклінічний прояв серпоподібно-клітинної анемії, стійкість до малярійного плазмодія, не хворіють малярією

aa – здорові, не стійкі до малярійного плазмодія, хворіють на малярію



Відповідь: а) Вірогідність народження дітей, стійких до малярії, в цій сім'ї становить 50%.

б) Вірогідність народження дітей, не стійких до малярії, в цій сім'ї становить 25%.

Відхилення від очікуваного розщеплення, які пов'язані з летальними генами. У ряді випадків розщеплення у другому поколінні може відрізнятись від очікуваного у зв'язку з тим, що гомозиготи за деякими генами виявляються нежиттєздатними.

У людини успадковується домінантний ген брахідактилії (вкорочені пальці). Ознака проявляється у гетерозиготному стані, а в гомозигот цей ген спричинює загибель зародків на ранніх стадіях розвитку.

Ген серпоподібно-клітинної анемії кодує аномальний гемоглобін, який проявляється і у гетерозигот, але вони залишаються життєздатними, а гомозиготи гинуть у ранньому дитячому віці. Серед народів Закавказзя і Середземномор'я зустрічається ген таласемії, який також кодує аномальний гемоглобін. Гомозиготи за ним у 90–95 % випадків гинуть, а у гетерозигот відхилення від норми незначне.

Множинні алелі (грец. *allelon* – один одного). Іноді до алельних можуть відноситися не два, а більше алелів. Тоді їх називають **серією множилських алелів**. Виникають множинні алелі шляхом мутацій в одному локусі хромосоми і відрізняються своїм фенотиповим проявом. Так, окрім основних домінантного і рецесивного алелів гена з'являються проміжні алелі, які по відношенню до домінантного ведуть себе як рецесивні, а по відношенню до рецесивного – як домінантні алелі того ж гена. Це явище є одним із головних феноменів у процесі спадкової мінливості організмів. Воно показує, що кожний ген може багаторазово змінюватись, по-різному впливаючи на розвиток ознак.

Вивчення мутації серед множинних алелей показало, що:

- 1) будь-яка алель такої серії може впливати мутаційно безпосередньо від алелі дикого типу або будь-якого члена даної серії;
- 2) будь-яка алель серії може мутувати в іншому (як у прямому, так і в зворотному) напрямі;
- 3) кожний із членів серії має свою характерну частоту мутування;
- 4) серії множинних алелей в різних локусах можуть мати різне число членів.

Успадкування однієї з груп крові у людини пов'язане з серією множинних алелів. Вони детермінують варіації однієї ознаки. Наприклад, наявність пігменту меланіну у волоссі. Кількість алелів у множинній серії може бути від 3 до 100.

Успадкування груп крові у людини і явище кодомінування. Відкриття АВ0 – системи груп крові належить Ландштейнеру (1901), а через 7 років Янський виділив IV групу АВ. Система груп крові АВ0 успадковується за типом множинних алелів. Вона має чотири фенотипи: група I (0), Група II (A), група III (B), група IV (AB). Кожний із цих фенотипів відрізняється специфічними білками-антигенами, які містяться у еритроцитах, і антитілами – які зосереджуються у сироватці крові. Фенотип I (0) зумовлений відсутністю у еритроцитах антигенів A і B і наявністю у сироватці крові антитіл α і β . Фенотип II (A) характеризує наявність у еритроцитах антигена A і антитіл β у сироватці. Фенотип III (B) пов'язаний з наявністю у еритроцитах антигена B, а у сироватці крові – антитіла α . Фенотип IV (AB) залежить від наявності у еритроцитах антигенів A і B та відсутності у сироватці крові антитіл α і β (рис. 35).

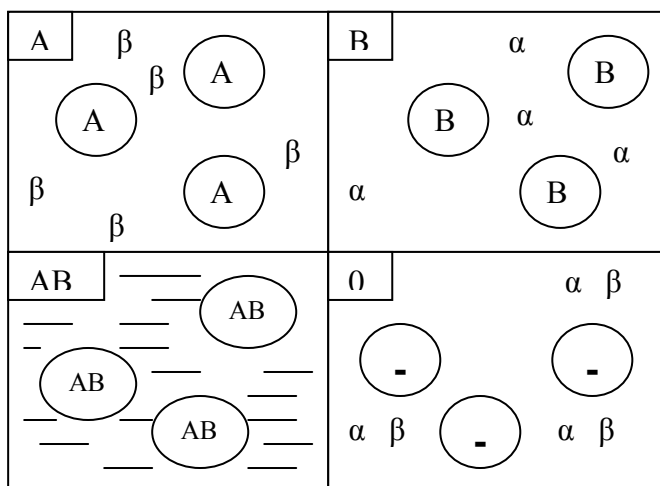


Рис. 35. Схема локалізації антигенів (аглютиногенів) у еритроцитах і антитіл (аглютининів) у плазмі крові.
Пояснення в тексті.

Встановлено, що чотири групи крові людини зумовлені успадкуванням трьох алелів одного гена (I^A , I^B , i). При цьому I (нульова) група зумовлена рецесивним алелем (i), над яким домінують як алель I^A , який визначає II групу, так і алель, I^B від якого залежить III група. Алелі I^A і I^B у гетерозиготі визначають IV групу, тобто має місце кодомінування. Таки чином, I група крові буває лише при генотипі ii , II – при генотипах $I^A I^A$ і $I^A i$, III – при генотипах $I^B I^B$ і $I^B i$, IV – при генотипі $I^A I^B$.

Люди з генотипом $I^A I^A$ фенотипічно зовсім не відрізняються від людей з генотипом $I^A I^0$, але мають особливості їх діти. У дітей від шлюбу, в якому один із батьків має генотип $I^A I^0$, а інший $I^0 I^0$, одна половина дітей має фенотип А (при генотипі $I^A I^0$), а друга – фенотип 0. Якщо один з батьків має генотип $I^A I^A$, а другий $I^0 I^0$, то всі діти мають фенотип А (при генотипі $I^A I^0$). Така ж різниця спостерігається і в людей з генотипами $I^B I^B$ і $I^B I^0$.

Алельні гени I^A і I^B у осіб IV групи ведуть себе незалежно один від другого: ген I^A детермінує антиген А, а ген I^B – антиген В. Така взаємодія алельних генів отримала назву **кодомінування** (лат. *co* – з, разом + лат. *dominantis* – домінуючий, володарюючий) – прояв обох алелів гена при одночасній наявності їх у гетерозиготі (кожний алельний ген визначає свою ознаку). Успадкування АВ (IV) групи крові не відповідає закономірностям, встановленим Г. Менделем.

Групи крові А (II) і В (III) системи АВ0 успадковуються по аутосомно-домінантному типу, а 0 (I) група – по аутосомно-рецесивному типу.

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

Принцип успадкування груп крові, зокрема за системою АВ0, використовується у судовій практиці з метою експертизи батьківства. При цьому необхідно пам'ятати таке. За групою крові не можна встановити, що певний чоловік є батьком дитини. Можна лише сказати, чи міг він бути батьком дитини, чи батьківство виключене (табл. 5).

Таблиця 5

Успадкування груп крові за системою АВ0

Групи	Гени, які визначають синтез специфічних еритроцитарних білків	Можливі генотипи
I (0)	i	ii
II (A)	I^A	$I^A I^A, I^A i$
III (B)	I^B	$I^B I^B, I^B i$
IV (AB)	I^A, I^B	$I^A I^B$

Важливою є система груп крові – Rh (резус) система. В 1940 р. Ландштейнер і Вінер відкрили систему резус-антигенів. На відміну від АВ0-системи, антитіла до антигенів містяться в еритроцитах Rh-позитивних людей (Rh^+), в крові Rh-негативних людей (Rh^-) вони відсутні і з'являються при повторних переливаннях Rh-позитивної (Rh^+) крові.

Резус-фактор – це сполука білкової природи, яка знаходиться на мембранах еритроцитів. Серед населення Європи 15% резус-негативних (Rh^-) і 85% резус-позитивних (Rh^+).

Резус-фактор має важливе медичне значення. Несумісність матері та плоду за резус-фактором призводить до імунологічного конфлікту, який без медичної допомоги може стати причиною загибелі дитини. Резус-конфлікт виникає між резус-негативною жінкою та резус-позитивним плодом.

Встановлено, що утворення антигену Rh^+ контролюється трьома парами зчеплених генів С, D і E, а резус-негативні люди – трійні рецесиви і мають генотип cde.

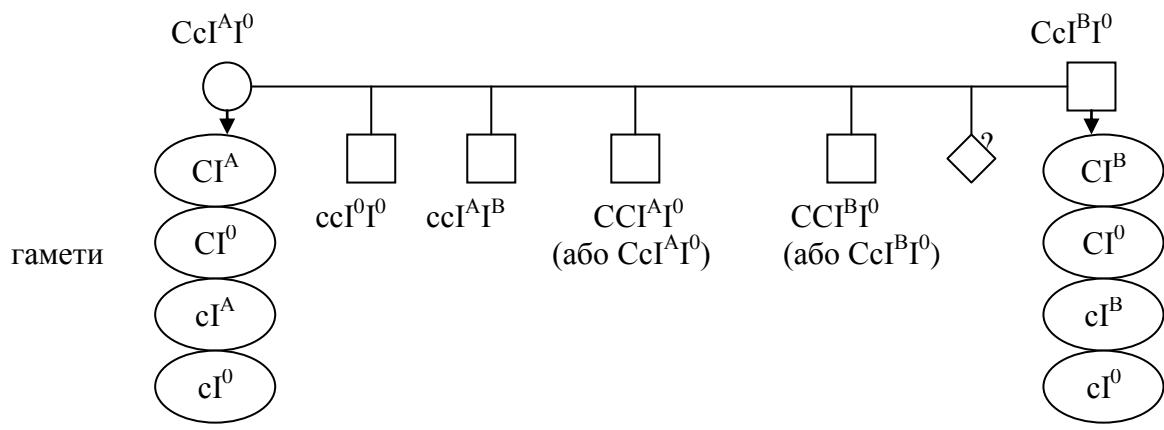
Група крові Rh^+ може бути гомозиготна (DD) і гетерозиготна (Dh), Rh^- – тільки гомозиготна (dd).

Якщо у матері генотип cc (фенотип Rh^-), а в батька – генотип CC (фенотип Rh^+), то всі діти матимуть генотип Cc (а фенотип Rh^+). У випадку, коли така жінка вступить у шлюб з чоловіком, який має генотип Cc (Rh^+), то у одній половини їх дітей буде генотип Cc (Rh^+), а в другій – генотип cc (Rh^-). Якщо батько має генотип Cc, плоди з генотипом Cc (Rh^+) чергуються з плодами cc (Rh^-).

Якщо дружина має генотип cc (Rh^-), а чоловік гомозиготний за геном С, то їх перша дитина народиться нормальною і життєздатною. Але якщо резус-негативній жінці до вступу в шлюб було зроблено переливання Rh^+ крові, то вже перша їх дитина буде нежиттєздатною. Тому навіть одноразове переливання Rh^+ крові особам жіночої статі (дівчаткам і дівчатам) з резус-негативною кров'ю абсолютно неприпустиме.

Наприклад: в одній сім'ї в карооких батьків є четверо дітей. Двоє блакитнооких мають I і II групу крові, двоє карооких – II і III. Визначте вірогідність народження наступної дитини карокою з I групою крові. Карий колір очей домінує над блакитним і обумовлений аутосомним геном.

Дано:	C – карі очі
I^0I^0 – I група крові	c – блакитні очі
I^AI^A або I^AI^0 – II група крові	CC – карі очі
I^BI^B або I^BI^0 – III група крові	Cc – карі очі
I^BI^B – IV група крові	cc – блакитні очі



F	CI^B	CI^0	ci^B	ci^0
I^A	CCI^{AB} карі IV	CCI^{A0} карі II	Cci^{AB} карі IV	Cci^{A0} карі II
CI^0	CCI^{B0} карі III	CCI^{00} карі I	Cci^{B0} карі III	Cci^{00} карі I
ci^A	Cci^{AB} карі IV	Cci^{A0} карі II	CCI^{AB} блакитні IV	cci^{A0} блакитні II
ci^0	Cci^{B0} карі III	Cci^{00} карі I	cci^{B0} блакитні III	cci^{00} блакитні I

Відповідь: Вірогідність народження наступної дитини в цій сім'ї кароокої з I групою крові – 3/16 (18,75 %).

Полігібридне схрещування. Дигібридне схрещування як приклад полігібридного схрещування. При полігібридному схрещуванні батьківські організми аналізуються за кількома ознаками. Прикладом полігібридного схрещування може бути дигібридне, при якому у батьківських організмів беруть до уваги відмінності за парами альтернативних виявів двох ознак. Перше покоління гібридів у цьому випадку виявляється однорідним, проявляються тільки домінантні алелі, причому домінування не залежить від того, як ознаки були розподілені між батьками. Схема запису двох прикладів дигібридного схрещування:

1.	
<i>P</i>	$AABB \times aabb$
<i>Гамети</i>	$AB \quad ab$
<i>F₁</i>	$AaBb$

2.	
<i>P</i>	$aaBB \times AAbb$
<i>Гамети</i>	$aB \quad Ab$
<i>F₁</i>	$AaBb$

Правило незалежного комбінування ознак. Вивчаючи розщеплення при дигібридному схрещуванні, Мендель виявив, що ознаки успадковуються незалежно одна від одної. Ця закономірність відома як правило незалежного комбінування ознак і формулюється так: *при схрещуванні гомозиготних особин, які відрізняються парами альтернативних виявів двох (або більше) ознак, у другому поколінні (F₂) спостерігається незалежне успадкування і комбінування ознак, якщо гени, що їх визначають, розташовані у різних гомологічних хромосомах.* Це можливо, бо при мейозі розподіл (комбінування) хромосом у статевих клітинах при їх дозріванні іде незалежно, що може привести до виникнення нащадків, які несуть ознаки у поєднаннях, що не властиві батьківським і прабатьківським особинам.

Розглянемо це на прикладі успадкування ознак у людини. Припустимо, беруть шлюб дві гетерозиготи за кольором очей і здатністю краще володіти правою рукою ($AaBb$). При формуванні гамет при мейозі негомологічні хромосоми можуть комбінуватися у будь-якому поєднанні, тому хромосома, яка несе алель A , ймовірно може відійти у гамету як з хромосомою, що несе алель B , так і з хромосомою, яка несе алель b . Так само хромосома, яка несе алель a , може комбінуватися як з хромосомою, що несе алель B , так і з хромосомою, яка несе алель b . Отже, у дигетерозиготної особини утворюється

чотири можливі комбінації генів у гаметах: AB , Ab , aB , ab . Всіх типів гамет буде порівну (по 25 %). При схрещуванні цих гетерозиготних особин будь-яка з чотирьох типів гамет одного батька може бути запліднена будь-якою з чотирьох типів гамет, що сформувалися в іншого батька, тобто можливі 16 комбінацій. Таку ж кількість комбінацій необхідно очікувати за законами комбінаторики.

При підрахунку фенотипів, записаних у решітці Пеннета, виявилось: із 16 можливих комбінацій у другому поколінні у 9 реалізуються домінантні прояви обох ознак ($A - B$, у нашому прикладі – кароокі правші), у 3 – перша ознака має домінантний вияв, друга рецесивний ($A - bb$, у нашому прикладі – кароокі лівші, або шульги), ще у 3 – перша ознака має рецесивний вияв, друга – домінантний ($aaB -$, тобто блакитноокі правші), а у однієї – обидві ознаки мають рецесивний вияв ($aabb$, у нашому випадку – блакитноокі лівші, або шульги). Отже відбулося розщеплення за фенотипом у співвідношенні 9:3:3:1 (рис. 36).

Рис. 36. Решітка Пеннета

F ₁ AaBb x AaBb				
Гамети AB, Ab, aB, ab; AB, Ab, aB, ab.				
Гамети	AB	Ab	aB	ab
AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb

При підрахунку фенотипів у цьому випадку спостерігається розщеплення у співвідношенні 27:9:9:9:3:3:3:1.

У більш загальній формі при будь-яких схрещуваннях розщеплення за фенотипом відбувається за формулою $(3+1)^n$, де n – кількість ознак, які враховуються при схрещуванні.

Наприклад:

1) глаукома дорослих спадкується декількома шляхами. Одна форма визначається домінантним аутосомним геном, друга – рецесивним також аутосомним незчепленим з попереднім геном.

а) Яка вірогідність народження дитини з аномалією у випадку, якщо обоє батьків гетерозиготні за обома парами патологічних генів?

б) Яка вірогідність народження дитини з аномалією в сім'ї, де один з батьків гетерозиготний за обома парами патологічних генів, а другий нормальний, що стосується зору і гомозиготний за обома парами генів?

Дано:

A – глаукома

a – норма

B – норма

b – глаукома

AA – глаукома

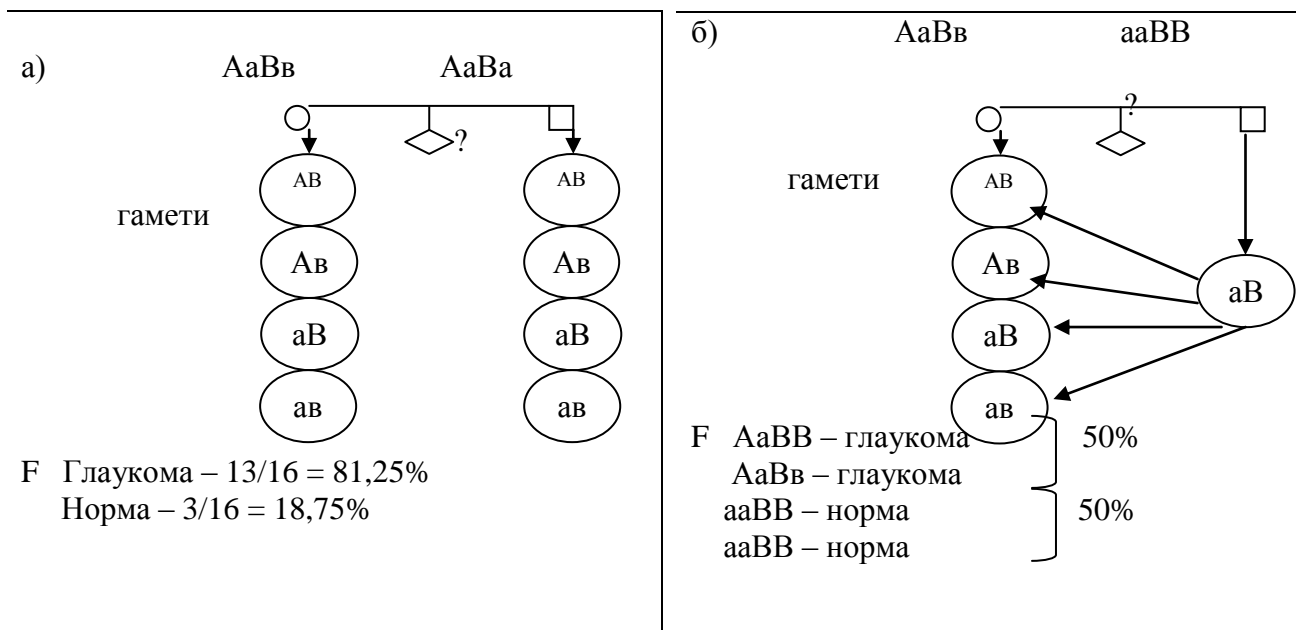
Aa – глаукома

aa – норма

BB – норма

Bb – норма

bb – глаукома



F	AB	Ab	aB	ab
AB	$AA BB$ глаукома	$AA Bb$ глаукома	$Aa BB$ глаукома	$Aa Bb$ глаукома
Ab	$AA Bb$ глаукома	$AA bb$ глаукома	$Aa Bb$ глаукома	$Aa bb$ глаукома
aB	$Aa BB$ глаукома	$Aa Bb$ глаукома	$aa BB$ норма	$aa Bb$ глаукома
ab	$Aa Bb$ глаукома	$Aa bb$ глаукома	$aa Bb$ норма	$aa bb$ глаукома

Відповідь: а) Вірогідність народження дитини в цій сім'ї з аномалією – $13/16 = 81,25\%$. б) Вірогідність народження дитини в цій сім'ї з аномалією – $1/2 = 50\%$.

2) у людини раннє облісіння домінує над відсутністю лисини у чоловіків, а в жінок воно рецесивне. Кароокий не лисий правша одружується з карокою лівшою (шульгою) з густим волоссям. У них народилося троє дітей: карокий син правша з раннім облісінням, блакитноока дочка правша з густим волоссям і карокий син лівша (шульга) з густим волоссям. Які генотипи батьків і дітей?

Дано:

A – кароокість

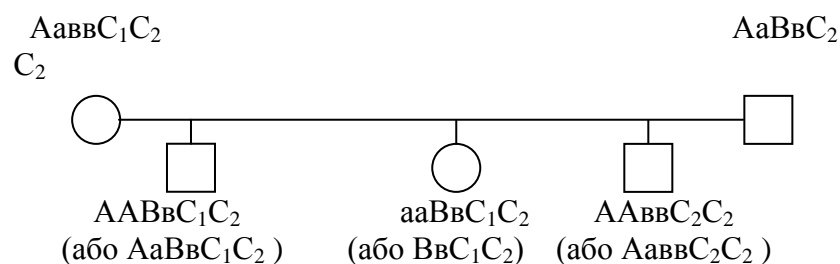
a – блакитноокість

B – правша

b – лівша (шульга)

C_1 – раннє облісіння

C_2 – відсутність раннього облісіння



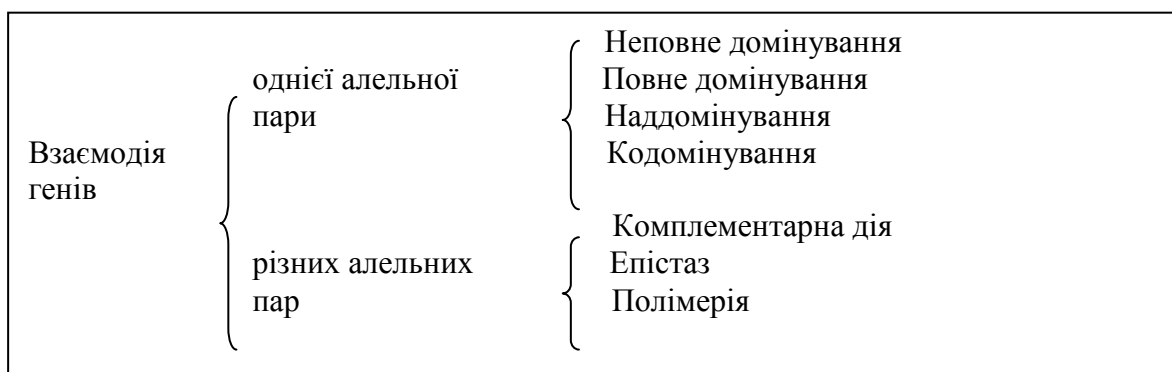
Відповідь: Генотип батька – $AaBbC_2C_2$, матері – $AaBbC_1C_2$, карокий син правша з раннім облісінням – $AA Bb C_1 C_2$ або $Aa Bb C_1 C_2$, блакитноока дочка правша з густим волоссям – $aa Bb C_1 C_2$ або $ВВ C_1 C_2$, карокий син лівша (шульга) з густим волоссям – $AA Bb C_2 C_2$ або $Aa Bb C_2 C_2$.

Значення робіт Менделя. Мендель першим у біологічній науці застосував методи варіаційної статистики для аналізу закономірностей успадкування ознак. Менделізм відіграв важливу роль у біології, довівши, що

спадкові фактори мають корпускулярну, дискретну природу, а їхній перехід від покоління до покоління визначається статистичними закономірностями.

Взаємодія генів. З бурхливим розвитком генетики, котрий розпочався після перевідкриття законів Менделя, крім підтвердження останніх, було відкрито багато явищ, які є причиною значного відхилення співвідношень груп нащадків F_2 від очікуваних у відповідності з цими законами. Однією з причин таких відхилень є функціональна взаємодія неалельних генів.

Комплементарною взаємодією генів називають явище, коли ознака формується при взаємодії двох неалельних домінантних генів, кожний з яких самостійно не дає фенотипового ефекту. Іноді явище комплементарної дії генів може стосуватись лише одного домінантного гена і не мати місця щодо другого неалельного домінантного гена. Взаємодію в таких випадках ще називають дією доповнювальних генів. Розвиток будь-яких ознак у організмів є наслідком складної взаємодії генів, точніше – між продуктами їх діяльності – білками-ферментами. Цю взаємодію можна зобразити у вигляді такої схеми:



Домінування проявляється у тих же випадках, коли один алель гена повністю приховує присутність іншого алеля (за фенотипом при **повному домінуванні** гібриди подібні лише до одного з батьків). За повного домінування розщеплення 1:2:1, не збігається з розщепленням за фенотипом 3:1. Проте, мабуть, найчастіше присутність рецесивного алеля якимось проявляється і звичайно доводиться зустрічатися з різною мірою **неповного домінування**. Це пояснюється тим, що домінантний алель відповідає за активну форму білка-ферменту, а рецесивні алелі часто детермінують ті ж білки-ферменти, але зі зниженою ферментативною активністю. Це явище і реалізується у гетерозиготних форм у вигляді неповного домінування. Тут розщеплення за генотипом і фенотипом збігається і складає 1:2:1.

У людини неповне домінування спостерігається при серпоподібно-клітинній анемії, пельгерівській анемії тощо.

При пельгерівській анемії у гомозигот не відбувається сегментації ядер лейкоцитів, а у гетерозигот ця сегментація незвичайна. У гомозигот за цистинурією відбувається утворення цистинових каменів у нирках, а в гетерозигот – збільшений вміст цистина в сечі. При акаталазелії у гомозигот відсутня каталаза в крові, у гетерозигот концентрація її знижується.

Наддомінування (англ. *superdominance, overdominance*) полягає в тому, що у домінантного алеля у гетерозиготному стані іноді відмічається більш сильний прояв, ніж у гомозиготному стані. Це явище пов'язане з більш високим рівнем розвитку ознак у гетерозиготи (АВ) у порівнянні з гомозиготними комбінаціями алелів АА. При цьому ефект наддомінування в гетерозиготі може спостерігатись навіть у тому випадку, коли рецесивний алель в гомозиготі летальний або призводить до зниження життєздатності.

Кодомінування – прояв у гетерозиготному стані ознак, що детермінуються обома алелями. Наприклад, кожний із алелів кодує певний білок, і в гетерозиготному організмі синтезуються вони обидва. Цей метод знайшов поширення у медико-генетичних консультаціях для виявлення гетерозиготних носіїв генів, які зумовлюють хвороби обміну.

Комплементарна дія. **Комплементарними** (лат. *complementum* – засіб доповнення) називаються взаємодоповнюючі гени, коли для формування ознаки необхідна наявність кількох неалельних (звичайно домінантних) генів. Цей тип успадкування у природі дуже поширений.

Комплементарну взаємодію генів у людини можна проілюструвати на прикладах. Нормальний слух зумовлюється двома домінантними неалельними генами D і F, з яких один визначає розвиток завитки, а інший – слухового нерва. Домінантні гомозиготи і гетерозиготи за обома генами мають нормальний слух, рецесивні гомозиготи за одним із цих генів – глухі.

Для захисту від вірусів в імуноткомплементарних клітинах людини виробляється специфічний білок інтерферон, утворення якого пов'язане з комплементарною взаємодією двох неалельних генів, розташованих у різних хромосомах.

Епістаз (грец. *epistasis* – зупинка, перешкода) – взаємодія генів, протилежна комплементарній, називається **епістазом**. Під епістазом розуміють пригнічення неалельним геном (**епістатичним**) дії іншого гена, який називають **гіпостатичним**.

Взаємодія генів, за якої один ген пригнічує функцію другого, неалельного до нього гена, називається **епістазом або супресією генів**. Пригнічення можуть викликати як домінантні, так і рецесивні гени ($A > B, a > B, B > A, b > A$) і залежно від цього розрізняють епістаз домінантний і рецесивний. Пригнічуючий ген отримав назву **інгібітора** або **супресора**.

Якщо домінантний ген пригнічує фенотиповий прояв неалельного до нього домінантного гена, то такий епістаз називають домінантним, а епістатичний ген — геном супресором.

Якщо рецесивний ген пригнічує дію неалельного до нього домінантного гена епістаз називають **рецесивним**. У даному разі рецесивні гени виступають у ролі генів-супресорів. Ген-супресор є епістатичним геном пригнічуваного ним неалельного гена, а подавлений ген стає гіпостатичним геном.

Виявлення епістазу у людини можна показати на такому прикладі. Ген, який зумовлює групи крові за системою АВ0, кодує не тільки синтез специфічних білків, що характерні для певної групи крові, але і наявність їх у слині та інших секретах. Проте при наявності у гомозиготному стані

рецесивного гена за іншою системою крові – системою Люїс – виділення їх у слині та інших секретах пригнічене.

Іншим прикладом епістазу у людини може бути “бомбейський феномен” в успадкуванні. В одній індійській сім’ї був описаний незвичний родовід за успадкуванням груп крові. У матері була перша група крові, у батька – друга, а в їхньої дочки – четверта. У батьків матері перша і третя групи крові, у її сибсів – перша і третя. Оскільки у дочки четверта група крові (AB), то ген I^A вона мала отримати від одного з батьків (від батька, у якого II група крові), а ген I^B від іншого (матері). Проте фенотипово мати має I групу крові. Як можна пояснити такий випадок?

Був зроблений висновок, що мати мала у своєму генотипі ген I^B (що побічно підтверджується наявністю цього гена одного з батьків і у сибсів), але прояв гена I^B був пригнічений геном-супресором “ Ψ ”, який у гомозиготному стані має епістатичну дію. У результаті епістазу ген I^B не проявився у фенотипі (не синтезувався еритроцитарний білок β , тобто у жінки виявилась I група крові).

Бомбейський феномен був виявлений у 1952 р. серед індусів, які живуть на околицях Бомбею, він зустрічається у співвідношенні 1:13 000.

Полімерія (грец. *polymereia* – багатоскладність) – форма взаємодії неалельних генів.

Різні домінантні неалельні гени можуть впливати на одну і ту ж ознаку, підсилюючи її прояв. Такі гени називають однозначними, або полімерними, а ознаки, які ними визначаються – полігенними.

Отже, полімерні гени – це гени однозначної дії. Своєю функцією вони обумовлюють формування кількісних ознак. Слід відзначити, що переважна кількість ознак у видів живих організмів успадковується кількісно. При цьому характер фенотипового прояву кількісної ознаки обумовлюється сумарною дією блоку полімерних генів однозначної дії. Сумарну дію генів, від яких залежить формування певної ознаки, ще називають кумулятивною, або адитивною дією.

У цьому випадку два або більше домінантних алелів однаковою мірою впливають на розвиток однієї і тієї ж ознаки. Тому полімерні гени прийнято позначати однією літерою латинського алфавіту з цифровим індексом, наприклад: A_1A_1 і a_1a_1 ; A_2A_2 і a_2a_2 ; A_3A_3 і a_3a_3 і т. д.

Пігментація шкіри у людини визначається п’ятьма або шістьма полімерними генами. У корінних жителів Африки (негроїдної раси) переважають домінантні алелі, у представників європейської раси – рецесивні. Тому мулати мають проміжну пігментацію, але при шлюбах мулатів у них можлива поява як більш, так і менш інтенсивно пігментованих дітей.

Багато морфологічних, фізіологічних і патологічних особливостей людини визначається полімерними генами: зріст, маса тіла, величина артеріального тиску. Розвиток таких ознак у людини підпорядковується загальним законам полігенного успадкування і дуже залежить від впливу умов середовища. У цих випадках спостерігається, наприклад, схильність до гіпертонічної хвороби,

ожиріння тощо. Такі ознаки при сприятливих умовах середовища можуть і не проявлятися або проявлятися незначною мірою.

Явище **неповного домінування** характеризується формуванням проміжного значення ознаки порівняно з її крайніми альтернативними формами (нащадки другого покоління розщеплюються у співвідношенні 1:2:1).

Явище неповного домінування практично можна спостерігати при схрещуванні не тільки за моногібридної, але і за дигібридної та полігібридної схем. Проміжне домінування характерне для багатьох кількісних ознак.

Плейотронія (грец. *pleison* – повний, *tropos* – спосіб або множинна модифікуючи дія) – залежність кількох ознак від одного гена, тобто множинна дія одного гена, здатність гена впливати на розвиток кількох фенотипічних ознак. Це явище було вперше виявлене Менделем, хоча він його спеціально не досліджував.

Гени, які посилюють або послаблюють чіткість фенотипових проявів інших неалельних генів, називаються **генами-модифікаторами**. У генів-модифікаторів самостійна функція нерідко не проявляється. Шляхом штучного добору можна накопичувати гени-модифікатори в таких комбінаціях, які будуть суттєво посилювати або послаблювати фенотиповий прояв тих чи інших кількісних ознак.

Ступінь фенотипового прояву гена відображає експресивність даного гена.

Плейотропна дія гена може бути первинною і вторинною. При первинній плейотропії ген проявляє і свою множинну дію. Наприклад, змінений білок взаємодіє з цитоплазмою різних клітинних систем або змінює властивості мембран у клітинах кількох органів. Так, при хворобі Хартнапа мутація гена призводить до порушення всмоктування амінокислоти триптофану у кишках і його реабсорбції у ниркових каналцях. При цьому вражаються одночасно мембрани епітеліальних клітин кишок і ниркових каналців і відбуваються розлади травної і видільної систем. При вторинній плейотропії є один первинний фенотиповий прояв гена, услід за яким розвивається ступінчастий процес вторинних проявів, які призводять до множинних ефектів. Так, при серпоподібно-клітинній анемії у гомозигот спостерігається кілька патологічних ознак: анемія, збільшена селезінка, враження шкіри, серця, нирок і мозку. Тому гомозиготи за геном серпоподібно-клітинної анемії гинуть, як правило, у дитячому віці. Всі ці фенотипові прояви гена являють ієрархію вторинних проявів. Першопричиною, безпосереднім фенотиповим проявом дефектного гена є аномальний гемоглобін і еритроцити серпоподібної форми. Внаслідок цього відбуваються послідовно інші патологічні процеси: злипання і руйнування еритроцитів, анемія, дефекти у нирках, серці, мозку. Ці патологічні ознаки є вторинними. Мабуть, більше розповсюдження має вторинна плейотропія.

Пенетрантність (лат. *penetrans* – аутополіплоїдія) – частота фенотипового прояву гена в популяції. Вона виражається у відсотках і може бути повною, якщо ген виявляється у всіх особин популяції, і неповною, якщо не всі особини, які несуть даний ген, мають його фенотиповий вияв.

Пенетрантність визначається взаємодією гена з генотиповим та зовнішнім середовищем.

Кодомінантність (лат. *codominanse*) – вияв у гетерозиготного організму ознак обох алельних генів. Напр., IV група крові у людини визначається генотипом АВ.

Хромосомна теорія спадковості. Роль хромосом у передаванні спадкової інформації була доведена завдяки: а) відкриттю генетичного визначення статі; б) встановленню груп зчеплення ознак, які відповідають кількості хромосом; в) побудові генетичних, а потім і цитологічних карт хромосом. Обґрунтування хромосомної теорії дано у роботах Т. Моргана, К. Бріджеса і А.Г. Стертеванта.

Успадкування статі і хромосоми. Одним з перших вагомих доказів ролі хромосом у явищах спадковості було відкриття закономірності, згідно з якою стать успадковується як менделююча ознака, тобто успадковується за законами Менделя.

У всіх ссавців (у тому числі у людини), у дрогофіли і багатьох інших тварин жіночі особини у соматичних клітинах мають дві Х-хромосоми, а чоловічі – Х- і Y-хромосоми. У цих організмів всі яйцеклітини містять Х-хромосоми і в цьому відношенні однакові (гомогаметні). Сперматозоони у них утворюються двох типів: один містить Х-хромосому, другий – Y-хромосому (гетерогаметні). Тому при заплідненні можливі дві комбінації:

1. Яйцеклітина з Х-хромосомою запліднюється сперматозооном з Х-хромосомою, утворюється зигота з двома Х-хромосомами. З такої зиготи розвивається організм жіночої статі.
2. Яйцеклітина з Х-хромосомою запліднюється сперматозооном з Y-хромосомою. У зиготі поєднується Х і Y-хромосоми. З такої зиготи розвивається організм чоловічої статі.

Таким чином, поєднання статевих хромосом у зиготі, а отже і розвиток статі людини, ссавців і дрогофіли залежить від того, яким сперматозооном буде запліднена яйцеклітина.

Стать, яка має обидві однакові хромосоми, називають гомогаметною, бо всі гамети однакові, а стать з різними статевими хромосомами, що утворює два типи гамет, - гетерогаметною. У людини, ссавців, дрогофіли гомогаметна стать жіноча, гетерогаметна – чоловіча, у птахів і метеликів, навпаки, гомогаметна – чоловіча, гетерогаметна – жіноча.

Успадкування, зчеплене із статтю. Ознаки, які успадковуються через статеві хромосоми, називають **зчепленими із статтю**. У людини ознаки, які успадковуються через Y-хромосому, можуть бути тільки в осіб чоловічої статі, а успадковані через Х-хромосому – в осіб як однієї, так і іншої статі. Особина жіночої статі може бути як гомо-, так і гетерозиготною за генами, які локалізовані у Х-хромосомі, а рецесивні алелі генів у неї проявляються тільки у гомозиготному стані. Оскільки в осіб чоловічої статі тільки одна Х-хромосома, всі локалізовані у ній гени, навіть рецесивні, проявляються у фенотипі. Такий організм називають **гемізіготним**.

У людини деякі патологічні стани успадковуються зчеплено зі статтю. До них належить гемофілія (знижена швидкість зсідання крові, що зумовлює

підвищену кровотечу. Алель гена, який контролює нормальне зсідання крові (H) і його алельна пара “ген гемофілії” (h) знаходяться у Х-хромосомі і перший домінує над другим. Запис генотипу жінки гетерозиготної за цією ознакою матиме вигляд $X^H X^h$ – така жінка матиме нормальний процес зсідання крові, але вона є носієм цієї вади. У чоловіків лише одна Х-хромосома. Отже, якщо у нього в Х-хромосомі знаходиться алель H, він буде мати нормальний процес зсідання крові. Якщо ж Х-хромосома чоловіка має алель h, то він буде хворіти на гемофілію: Y-хромосома не несе генів, які визначають механізм зсідання крові.

Аналогічним чином успадковується дальтонізм, тобто така аномалія зору, коли людина не розрізняє кольорів, найчастіше червоний від зеленого.

Зчеплення генів і кросинговер. У всіх прикладах схрещування, наведених вище, мало місце незалежне комбінування генів, що належать до різних алельних пар. Це можливо лише тому, що названі гени локалізовані у різних парах хромосом. Проте кількість генів значно перевищує кількість хромосом. Отже, у кожній хромосомі локалізовано багато генів, які успадковуються разом. Гени, локалізовані в одній хромосомі, називають **групою зчеплення**.

Отже, встановлений Менделем принцип незалежного успадкування і комбінування ознак проявляється тільки тоді, коли гени, які визначають ці ознаки, знаходяться у різних парах хромосом.

Проте виявилось, що гени, які знаходяться в одній хромосомі, зчеплені не абсолютно. Під час мейозу, при кон'югації хромосом гомологічні хромосоми обмінюються ідентичними ділянками. Цей процес називають **кросинговером** (англ. *crossing – over* – перехрест), або **перехрестом**. Кросинговер може відбутися у будь-якій ділянці хромосоми, навіть у кількох місцях однієї хромосоми. Чим більша відстань між окремими локусами, тим частіше між ними відбувається перехрест і обмін ділянками.

Кросинговер – обмін ділянками гомологічних хромосом у процесі клітинного поділу, переважно в профазі першого мейотичного поділу, іноді в мітозі.

Кросинговер відбувається тільки тоді, коли гени знаходяться в гетерозиготному стані (AB/ав). Якщо гени в гомозиготному стані (AB/AB або ав/ав), обмін ідентичними ділянками не дає повних комбінацій генів в гаметах і в поколінні.

Частота (відсоток) перехрещення між генами (кросинговеру) залежить од відстані між ними, і чим далі вони містяться один від одного, тим частіше здійснюється кросинговер. Морган запропонував відстань між генами виражати кросинговером відсотком, який обчислюють за допомогою:

$$\frac{n_1 \times 100}{n} = \% \text{ кросинговеру}$$

(перехрещення), де n – загальна кількість особин в F_2 ; n_1 – сумарне число кросинговерних особин.

Відстань між генами в % кросинговеру дорівнює одній **морганіді** (умовна міра відстані між генами).

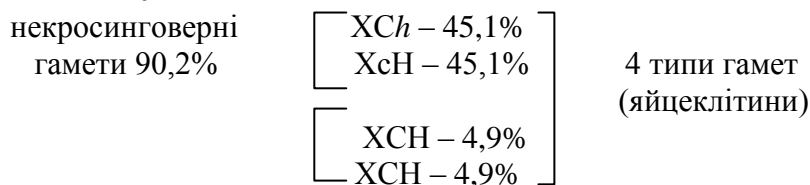
Наприклад:

у людини рецесивний ген гемофілії (h) і рецесивний ген кольорової сліпоти (c) локалізовані в Х-хромосомі, за відомостями деяких родовідних, на відстані приблизно 9,8 морганід. Визначте, які типи гамет, і в якій кількості утворюють особи, що мають такі генотипи:

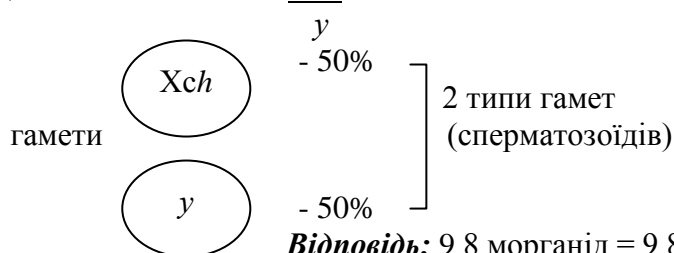
- а) жінка з генотипом $\frac{XC^h}{XcH}$; б) чоловік з обома рецесивними генами.

Розв'язання:

- а) жінка з генотипом $\frac{XC^h}{XcH}$



- б) чоловік з обома рецесивними генами $\frac{Xch}{y}$



Відповідь: 9,8 морганід = 9,8% кросинговеру.

Із 1000 клітин – попередників статевих клітин – в процесі мейозу кросинговер відбувся у 100 вихідних клітинах. Який відсоток кросинговерних гамет дає особина з генотипом AB?

Визначаємо % кросинговеру ав

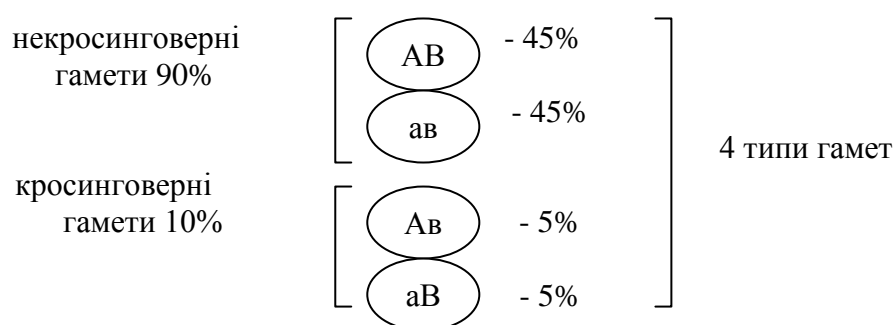
Всього 1000 клітин – 100%

Кросинговер в 100 клітинах – x%,

$$\frac{100 \times 100}{1000} = 10\%$$

X = 1000 = 10% кросинговеру

Визначаємо гамети і їх % кількість у цього організму $\frac{AB}{av}$



Прикладом тісного зчеплення генів у людини може бути успадкування резус-фактора. Воно зумовлене трьома парами генів С, D, К, які тісно зчеплені між собою, тому успадкування резусу відбувається за типом моногібридного схрещування. Наявність резус-фактора зумовлене доміантними алелями. Тому у шлюбі жінки з наявністю резус-негативної крові і чоловіка з резус-позитивною кров'ю всі діти будуть резус-позитивними, якщо батько гомозиготний за цією ознакою. Якщо ж батько за цією ознакою гетерозиготний, то необхідно очікувати розщеплення у співвідношенні 1:1.

Так само близько розташовані у Х-хромосомі гени гемофілії і дальтонізму. Якщо вже вони є, то успадковуються разом. Локалізований у цій же хромосомі ген альбінізму знаходиться на великій відстані від гена дальтонізму і може дати з ним досить високий відсоток перехресту.

Наприклад:

1) у людини кольорова сліпота обумовлена кольоровим геном (с), а нормальний кольоровий зір його домінантною алеллю (С). Ген кольорової сліпоти локалізований в Х-хромосомі.

а) Жінка, яка страждає кольоровою сліпотою, одружилась з чоловіком з нормальним зором. Яким буде сприйняття кольору в синів і доньок від цього шлюбу?

б) Від шлюбу батьків з нормальним зором народилась дитина, що страждає кольоровою сліпотою. Встановіть генотипи батьків.

в) Жінка з нормальним зором, батько якої страждав кольоровою сліпотою, одружилась з чоловіком з нормальним зором. Встановіть вірогідність народження дитини з кольоровою сліпотою.

Дано:

С – нормальний зір

с- кольорова сліпота

XCXC – нормальний зір жінки

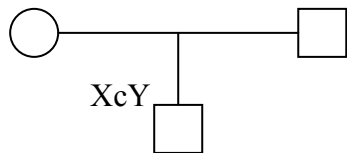
XDXc – нормальний зір жінки, носій кольорової сліпоти

XcXc – кольорова сліпота в жінки

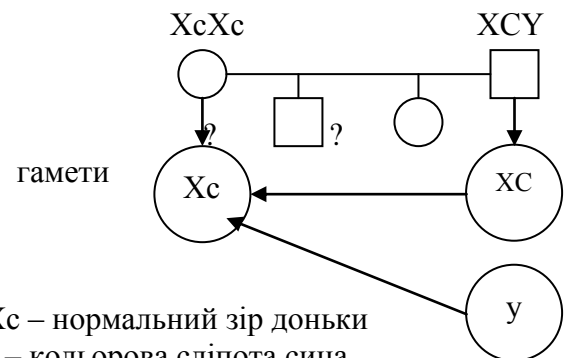
XCY – нормальний зір чоловіка

XcY – кольорова сліпота в чоловіка

б) $XCXc$ XCY



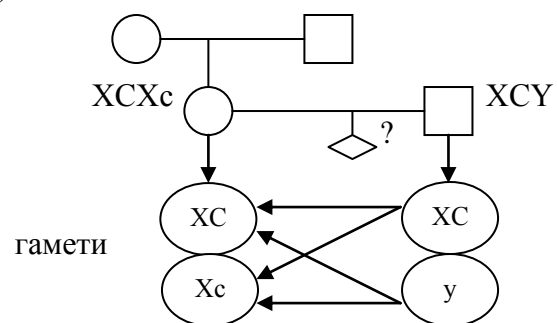
а)



F $XCXc$ – нормальний зір доньки

XcY – кольорова сліпота сина

в) $XCXC$ XcY



F $XCXC$ – нормальний зір доньки – 50%

$XCXc$ – нормальний зір доньки – 50%

XCY – нормальний зір сина – 25%

XcY – кольорова сліпота сина – 25%

Відповідь: а) У доньок цієї сім'ї буде нормальний зір, у синів – кольорова сліпота.

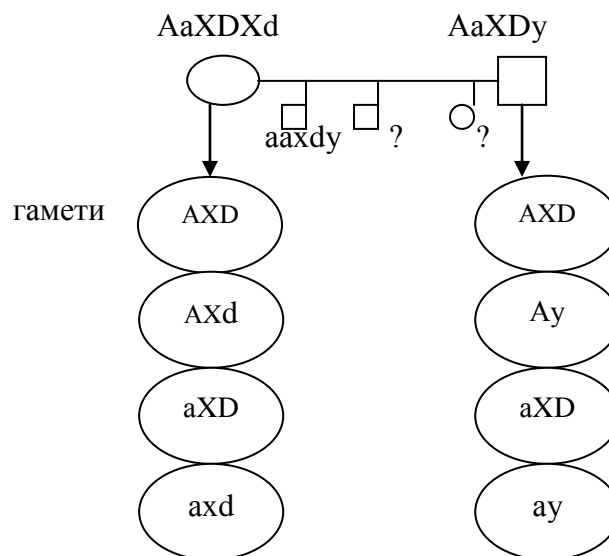
б) Генотип матері – $XCXc$, батька – XC . в) Вірогідність народження дитини з кольоровою сліпотою в цій сім'ї – 25%, і це буде син.

2) У людини ангідротична дисплазія ектодерми (немає потових залоз) проявляється як зчеплена з Х-хромосомою рецесивна ознака. Альбінізм (немає пігментації) обумовлений аутосомним рецесивним геном. У одного подружжя, нормального за цими двома ознаками, народився син з обома означеними аномаліями.

а) Вкажіть генотип батька і матері. б) Яка ймовірність того, що у наступного сина також проявляться обидві ці аномалії? в) Яка ймовірність того, що наступною дитиною буде нормальна дівчинка?

Дано:

A – нормальна пігментація
 AA – норма a – альбінізм
 Aa – норма aa – альбінізм
 D – норма d – дисплазія ектодерми
 XDxD – здорова жінка
 XDXd – здорова жінка, носій гена дисплазії ектодерми
 XdXd – дисплазія ектодерми в жінки
 XDY – здоровий чоловік
 XdY – дисплазія ектодерми в чоловіка



F	AxD	Ay	aXD	ay
AxD	AAXDxD донька норма норма	AAXDy син норма норма	AaXDxD донька норма норма	AaXDy син норма норма
AXd	AAXDXd донька норма норма	AAXdY син норма дисплазія	AaXDXd донька норма норма	AaXdY син норма дисплазія
aXD	AaXDxD донька норма норма	AaXDy син норма норма	aaXDxD донька альбінізм норма	aaXDy син альбінізм норма
axd	AaXDxd донька норма норма	AaxdY син норма дисплазія	aaXDxd донька альбінізм норма	aaXdY син альбінізм дисплазія

Відповідь: а) Генотип батька – AaXDy. Матері – AaXDXd. б) Ймовірність народження наступного сина з обома аномаліями – 1/16 (6,25 %). в) Ймовірність народження наступної дитини дівчинки, нормальної за обома ознаками – 6/16 (37,5 %).

Лінійне розташування генів. Генетичні карти. Існування кросинговеру дало змогу школі Моргана розробити у 1911–1914 рр. принцип побудови генетичних карт хромосом.

Генетична карта – це відрізок прямої, на якому позначено порядок розташування генів і вказано відстань між ними в процентах кросинговеру. Вона будується на основі аналізуючого схрещування.

В основу цього принципу покладено уявлення про розташування генів вздовж хромосоми лінійно.

У загальній формі цю закономірність можна виразити такою формулою: якщо гени А, В, С належать до однієї групи зчеплення і відстань між генами А, і В дорівнює k одиницям, а відстань між А і С дорівнює l одиницям, то відстань між А і С може бути або $k + l$ або $k - l$.

У людини відомі 24 групи зчеплення: 22 аутосомні і 2 зчеплені зі статтю у Х- і Y-хромосомах.

Генетичні карти хромосом будують на базі гібридологічного аналізу.

Основні положення хромосомної теорії спадковості. Закономірності, які встановлені школою Моргана, а потім підтверджені і поглиблені на численних об'єктах, відомі під загальною назвою хромосомної теорії спадковості. Основні її положення такі:

1. Гени знаходяться у хромосомах. Набір генів кожної з негомологічних хромосом – універсальний. Кожна хромосома – це група зчеплення генів. Кількість груп зчеплення у кожного виду дорівнює гаплоїдному набору хромосом.

2. Кожний ген у хромосомі займає певне місце (локус). Гени у хромосомах розташовані лінійно.

3. Між гомологічними хромосомами може відбуватися обмін алелями гена.

4. Відстань між генами у хромосомі пропорційна відсотковій кросинговеру між ними.

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

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

7. Сила зчеплення між генами обернено пропорційна відстані між ними. Відстань між генами вимірюється у відсотках кросинговеру. Один відсоток кросинговеру відповідає одній морганіді.

8. Кожний біологічний вид характеризується специфічним набором хромосом – каріотипом.

Одним з основоположників медичної генетики є видатний радянський невропатолог С.М. Давиденко (1880–1961), який розпочав свою плідну роботу у двадцятих роках в Україні. Він вперше застосував ідеї генетики у клініці, дав аналіз ряду спадкових хвороб, частина яких була описана ним також вперше. Важливою заслугою С.М. Давиденка є розроблення методів медико-генетичного консультування і його практичне застосування.

Питання для самоперевірки

1. Дайте визначення понять генотип і фенотип.
2. Що таке алель?
3. Який організм називається гомозиготним, гетерозиготним?

4. Дайте визначення понять спадковість, мінливість, успадкування.
5. Які закономірності успадкування ознак були встановлені Менделем при аналізі моногібридного схрещування? Дигібридного?
6. Як пояснити, що у поколінні F_2 при дигібридному схрещуванні спостерігається незалежне комбінування проявів ознак?
7. Що таке менделюючі ознаки людини?
8. Які є види взаємодії генів, як пояснюється механізм взаємодії генів?
9. Наведіть приклади повного і неповного домінування, комплементарної і полімерної взаємодії генів у людини.
10. Як успадковуються гени груп крові у людини за системою АВ0?
11. Який тип взаємодії генів проявляється при IV групі крові?
12. Наведіть приклади Х-зчепленого і У-зчепленого успадкування.
13. Що таке пенетрантність і енепресивність гена?
14. Назвіть основні положення хромосомної теорії спадковості.
15. Від чого залежить частота кросинговеру?
16. Охарактеризуйте типи взаємодії алельних генів.
17. Форми взаємодії неалельних генів.

З історії науки

- Першою спробою кількісного наукового вивчення питання про співвідносну роль спадковості і середовища в процесах індивідуального розвитку організмів можна вважати працю Ф. Гальтона (1889) – англійського природознавця, антрополога і психолога, творця регресійного статистичного аналізу, двоюрідного брата Ч. Дарвіна. Ф. Гальтон зібрав матеріали щодо деяких антропометричних показників у вибірках людей з різних поколінь. Особливо цікаві дані він отримав щодо зросту батьків та їхніх дітей. Використовуючи систему прямокутних координат і відкладаючи по осі ординат – дані їхніх дітей, Ф. Гальтон вперше побудував лінії регресії зросту дітей на зріст батьків, в результаті яких він зробив висновок про надзвичайно велике значення спадковості у визначенні антропометричних ознак.
- В 20-тих роках ХХ ст. німецький зоолог і генетик В. Хекер, узагальнивши досвід вивчення прояву спадкових ознак у тварин і рослин, зумів виділити самостійний розділ генетики – феногенетику, визначивши основним завданням її простеження шляхів від генів до кінцевих (дефінітивних) ознак.
- Для кількісної оцінки частоти прояву певного генотипу М.В. Тимофєєв-Ресовський у 20-ті роки ХХ ст. ввів поняття “пенетрантність”, що в перекладі означає проникнення (генотипу у фенотип). Генетичними дослідженнями на дрозофілі М.В. Тимофєєв-Ресовський довів, що пенетрантність генів залежить насамперед від того, якими алелями представлені інші (звичайно велика кількість) гени, тобто яким є генотипове середовище, в якому функціонує цей ген.
- Відкриття АВ0-системи груп крові належить Ландштейнеру (1901).

- У 1909 р. датський біолог Йогансен запровадив термін алель замість алеломорфа, для позначення реального стану гена: А або а. Тоді ж ним уведено поняття генотип і фенотип.
- Дослідами на дрізофілі Т. Морган, К. Бріджес і А. Стертевант довели, що немає абсолютно повного зчеплення генів, за якого гени передавались би завжди разом. Імовірність того, що два гени, локалізовані в одній хромосомі, не розійдуться в процесі мейозу, коливається в межах 0,5–1 %. У природі переважає неповне зчеплення, обумовлене перехрестом гомологічних хромосом і рекомбінацією генів. Так було відкрито перехрест хромосом, або кросинговер.

Цікаво знати, що...

- Для домінантних захворювань характерна різна вираженість клінічних ознак хвороби не тільки в різних сім'ях, але і в межах однієї сім'ї. Наприклад, при множинному нейрофіброматозі у одних членів сім'ї нейрофіброми розповсюджені генералізовано, у інших лише деякі шкірні ураження.
- Клінічні ознаки деяких домінантних захворювань можуть проявитись у різні вікові періоди навіть в межах однієї сім'ї.
- Шлюби, коли обидва батьки гомозиготи зустрічаються рідко. Теоретично все потомство повинно бути хворим. Проте описані випадки, наприклад, альбіносів, коли у батьків усі діти були здоровими. Такі випадки свідчать про те, що батьки несуть мутації в різних ділянках гена. Такі випадки слід класифікувати як подвійні гетерозиготи, хоча мутації і відносяться до 1 гена. Це один з проявів генетичної гетерогенності хвороби.
- Шлюби гетерозигот з гомозиготами на практиці можливі переважно як родинні шлюби. Менделевський розподіл хворих і здорових буде як 1:1, тобто половина потомства буде хворою, а друга половина здоровою. Ознака проявиться в другому поколінні подібно до домінантного типу успадкування. Такий тип передачі називають псевдомінімантним.
- В 1940 році Ландштейнер і Вінер відкрили систему резус-антигенів. Встановлено, що у 85 % європейців реакція еритроцитів резус-позитивна, а в 15% – резус-негативна. Резус-позитивні люди можуть бути двох генотипів гетеро- і гомозиготи. Резус-негативна реакція спадкується рецесивно, і ці люди завжди гомозиготні.
- Приблизно 10 % всіх вагітностей потенційно небезпечні відносно гемолітичної хвороби новонароджених. Насправді ця цифра значно нижча і складає 0,4 % всіх новонароджених, а серед потенційних випадків резус-несумісності – 2-5 %. Це пояснюється тим, що одночасна несумісність крові матері і плода за АВ0 і резус-фактором значно знижує вірогідність виникнення гемолітичної хвороби новонароджених.
- Накопичені статистичні дані показують, що деякі хвороби частіше зустрічаються у людей з певною групою крові. Так, у людей з 0(I) групою крові частіше спостерігається виразка дванадцятипалої кишки, а хворих з

раком і злякисною анемією на 20% більше серед людей, що мають А(II) групу крові. У дітей з А(II) групою крові частіше буває бронхопневмонія, ніж у інших.

- Узагальнені дані Англії, США, Італії, Франції і Німеччини показують, що діти з В(III) групою крові рідше хворіють на поліомієліт.

Література

1. Айала Ф., Кайгер Дж.: В 3 т. – Современная генетика. – М., Мир. 1987. – Т. 1. – 269 с.
2. Атраментова Л.А. Генетика человека.: Учебное пособие. – Харьков, 1990. – 89 с.
3. Бариляк І.Р., Ковальчук Л.Є., Скибан Г.В. Медико-генетичний тлумачний словник. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 376 с.
4. Барна І.В., Барна М.М. Збірник задач і розв'язків з біології. Навч. посібник у 4-х частинах. – Тернопіль: Мандрівець. – 1998. – Ч. IV. – 80 с.
5. Бердишев Г.Д., Криворучко І.Ф. Медична генетика: навч. посібник. – К.: Вища школа, 1993. – 336 с.
6. Бочков Н.П. Генетика человека. М.: Медицина, 1979. – 382 с.
7. Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.П. Медицинская генетика. – М.: Медицина, 1984. – 366 с.
8. Бужієвська Т.І. Основи медичної генетики. – К.: Здоров'я, 2001. – 136 с.
9. Демидов С.В., Бердишев Г.Д., Топчій Н.М., Черненко К.Д. Генетика. – К.: Фітосоціоцентр, 2007. – 412 с.
10. Жимулєв І.Ф. Общая и молекулярная генетика. – Новосибирск: Из-во Новосибирского университета, 2002. – 458 с.
11. Лекції з медичної біології: Навч. Посібник / В.О. Корольов, В.М. Яригін, В.В. Синельщикова та ін.: За ред. В.О. Корольова, В.М. Яругіна. – К.: Вища шк., 1993. – 175 с.
12. Пішак В.П., Мецишен І.Ф., Пішак О.В., Мислицьки В.Ф. Основи медичної генетики.: - Чернівці: Мед академія 2000 – 248 с.
13. Слюсарєв А.О., Жукова С.В. Біологія: Підручник / Пер. з рос. В.О. Мотузний. – К.: Вища шк., 1992. – 422 с.
14. Стрельчук С.І., Демидов С.В., Бердишев Г.Д., Голда Д.М. Генетика з основами селекції. – К.: Фітосоціоцентр, 2000. – 292 с.
15. Штерн К. Основы генетики человека. – М.: Медицина, 1965. – 690 с.

РОЗДІЛ IV

ОСОБЛИВОСТІ СПАДКОВОСТІ ЛЮДИНИ

Основні поняття: антропогенетика, генеалогічний метод, метод близнюків, метод контрольних близнюків, метод усиновлених дітей, молекулярно-генетичні методи, метод дерматогліфіки, біохімічний метод, популяційно-статистичний метод, цитогенетичний метод, метод гібридизації соматичних клітин, метод моделювання, пробанд, сисби, родовід, аутосомно-домінантний тип успадкування, аутосомно-рецесивний тип успадкування, успадкування зчеплене зі статтю, пенетрантність, дактилоскопія, пальмоскопія, конкордантність, дискордантність, генокопії, материнський ефект, сіквенс, пальпоскопія, генофонд, закон Харді-Вайнберга, поліморфність.

Генетика людини (антропогенетика) є наукою як фундаментальною, так і прикладною. Як фундаментальна наука – це галузь генетики, яка вивчає спадковість і мінливість у людей. Результати досліджень у цій галузі важливі не тільки в теоретичному плані, але й мають практичне значення, в першу чергу, - для медицини, для вирішення соціологічних, юридичних та інших проблем. Вивчення і розробка методів запобігання наслідків генетичних дефектів людини є предметом медичної генетики, яка вивчає характер спадкових захворювань на різних рівнях біологічної організації: молекулярному, клітинному, органному, організмівому завдяки різним сучасним і класичним методам.

Дослідження генетики людини пов'язане з великими труднощами, причинами яких є неможливість експериментального схрещування, повільна зміна поколінь, незначна кількість нащадків у кожній сім'ї. Крім того, на відміну від класичних об'єктів, що вивчаються у загальній генетиці, у людини складний каріотип, велика кількість груп зчеплення генів. Проте, незважаючи на всі ці труднощі, генетика людини успішно розвивається.

Неможливість експериментального схрещування компенсується тим, що дослідник, вивчаючи значну кількість людської популяції, може вибрати ті пари, які необхідні для генетичного аналізу. Метод гібридизації соматичних клітин дає змогу експериментально вивчати локалізацію генів у хромосомах, проводити аналіз груп зчеплення генів.

У людини встановлені всі 24 теоретично можливі групи зчеплення генів: із них 22 локалізовані в аутосомах, у кожній з яких міститься по кілька сотень генів. Понад 100 генів локалізовано у статевих хромосомах.

У ссавців, у тому числі і в людини, X- і Y-хромосоми мають гомологічну ділянку, в якій відбувається їх синопсис і можливий кросинговер. Всі гени, локалізовані у статевих хромосомах людини, можна поділити на три групи залежно від того, у яких ділянках статевих хромосом вони знаходяться (рис. 37).

Перша група охоплює гени, які локалізовані в тій частині X-хромосоми, що не має гомологічної ділянки у Y-хромосомі. Вони повністю зчеплені зі статтю, передаються виключно через X-хромосому. До їх числа відносяться рецесивні гени гемофілії, дальтонізму, атрофії зорового нерва тощо. Домінантні гени із цієї ділянки однаково проявляються в осіб обох статей, рецесивні – у жінок тільки у гомозиготному, а в чоловіків – і гемізіготному стані.

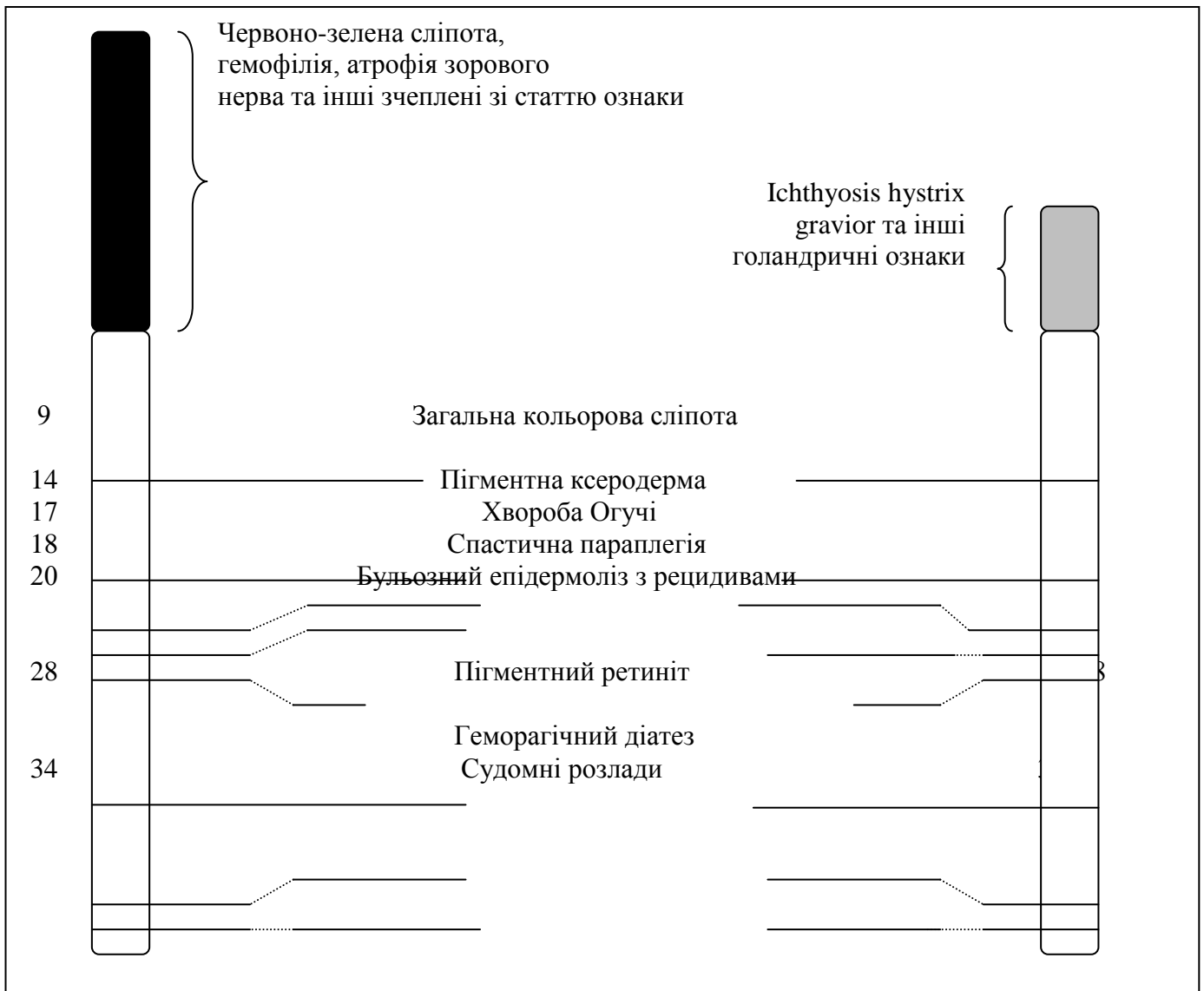


Рис. 37. Найімовірніше розташування в гомологічній ділянці X- і Y-хромосомних генів, які не повністю зчеплені із статтю (за Ніль і Шеллу).

Зверху зліва – гени, які розташовані в непарній з Y-хромосомою ділянці X-хромосоми; внизу справа і зліва – гени, які розташовані в парній ділянці X-хромосоми; зверху справа – гени, які розташовані в непарній ділянці Y-хромосоми.

Цифри показують частоту (у відсотках) рекомбінацій з ділянками хромосом, які визначають стать.

Другу групу складає невелика кількість генів, які розташовані у непарній ділянці Y-хромосоми. Вони можуть зустрічатися тільки в осіб чоловічої статі і передаються від батька до сина. До них відносяться: волохатість вух, іхтіоз (шкіра у вигляді луски риби), перетинки між пальцями на ногах.

Третя група – гени, які розташовані у парному сегменті статевих хромосом, тобто гомологічному для X- і Y-хромосом. Їх називають неповно або частково зчепленими зі статтю. Вони можуть передаватися як з X-, так і з Y-хромосоною і переходити з однієї до іншої в результаті кросинговеру.

Методи вивчення спадковості у людини. Для вивчення спадкових ознак у людини використовують різні біохімічні, морфологічні, імунологічні, електрофізіологічні методи. У вирішенні генетичних завдань використовують такі методи: цитогенетичний, біохімічний, генеалогічний, популяційно-статистичний, генетико-соматичних клітин та ін.

Відомо, що антропогенетика вдало поєднує як традиційні, так і сучасні методи цитогенетики, біохімії та інших наук. Найбільш поширеними методами є:

- генеалогічний або метод аналізу родоводів;
- метод сибсів, включаючи близнюків метод;
- цитогенетичний;
- біохімічний;
- молекулярно-генетичний;
- популяційний;
- дерматогліфіки;
- соматичної гібридизації;
- медико-генетичне консультування

Генеалогічний метод (грец. *genealogia* – родовід) ґрунтується на простеженні будь-якої ознаки у ряді поколінь з вказівкою родинних зв'язків між членами родоуду. Генеалогія, у широкому розумінні слова, – родовід людини.

Генеалогічний метод був введений у науку в кінці XIX ст. Ф. Гальтоном.

Основний метод генетичного аналізу у людини полягає в складанні і вивченні родоуду. Генеалогічний метод – це метод, коли простежується ознака або хвороба у родині. В основі цього методу покладено обстеження членів родини, складання та аналіз родоводів. Це найбільш універсальний метод вивчення спадковості людини, який використовується якщо є підозра на спадкову патологію і дозволяє встановити:

- спадковий характер ознаки;
- тип успадкування і пенетрантність алеля;
- характер зчеплення генів і картування хромосом;
- інтенсивність мутаційного процесу;
- розшаровування механізмів взаємодії генів;

Генеалогічний метод дає можливість обійти труднощі, які виникають у зв'язку з неможливістю схрещувань і малою чисельністю дітей у сім'ях. Даний метод вивчає закономірності передачі спадкових ознак індивіда у ряду послідовних поколінь, тип успадкувань, його моногенність чи полігенність. Як правило, генеалогічний метод є відправною точкою медико-генетичного

консультування і використовується не тільки для діагностики, але й з прогнозованою метою. Застосування генеалогічного методу дозволило встановити характер успадкування таких захворювань як гемофілія, брахідактилія, ахондроплазія тощо. Він широко використовується для уточнення генетичної природи патологічного стану і при складанні прогнозу здоров'я нащадків.

Під час складання родовідних таблиць користуються умовними позначеннями, запропонованими у 1931 р. Г. Юстом. Потім роблять графічні зображення родоvodu; для складання схеми прийняті стандартні символи (рис. 38).

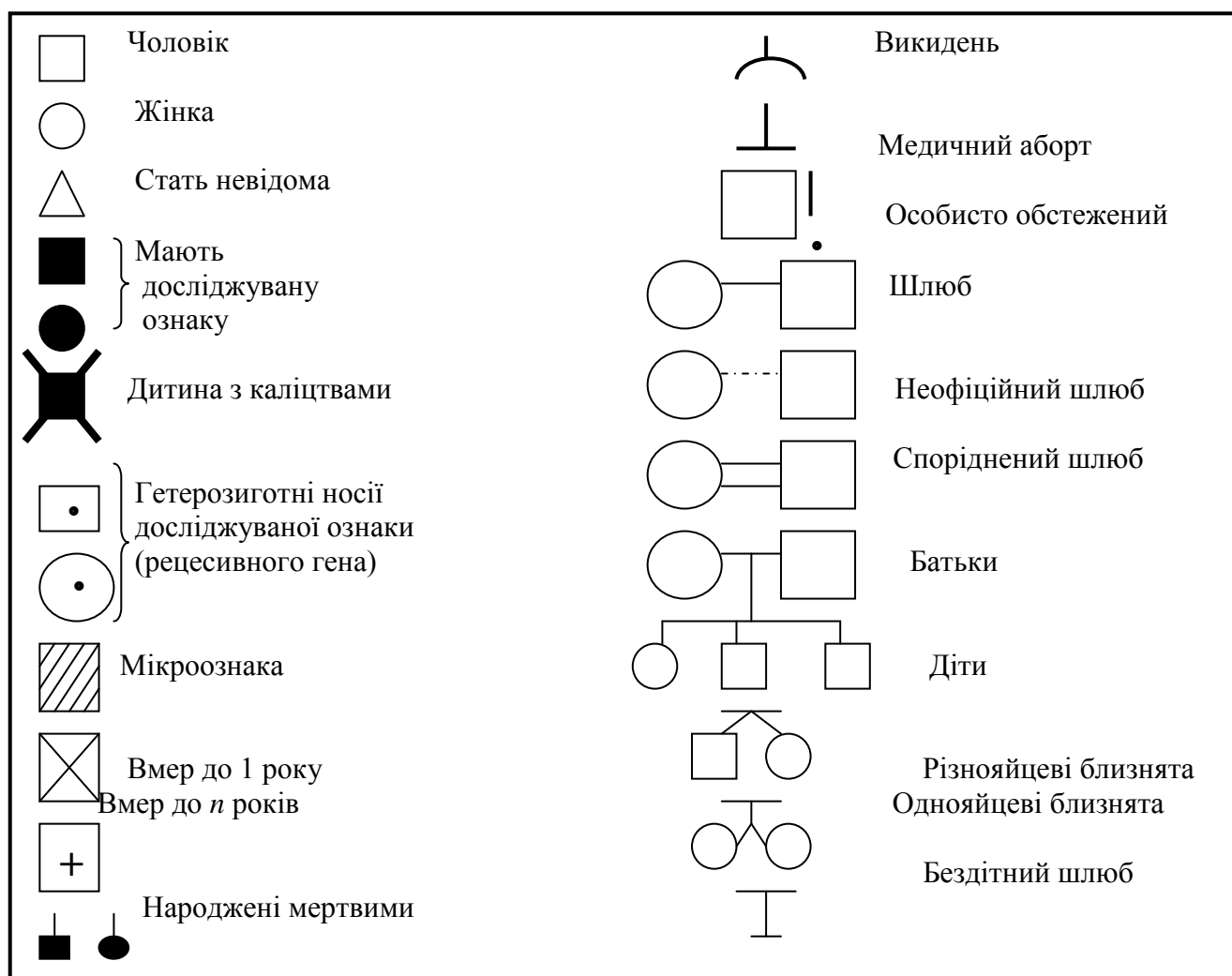


Рис. 38. Генетична символіка для складання схеми родоvodu

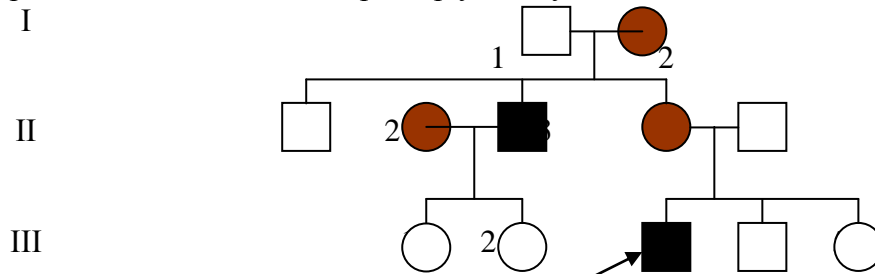
Мета генеалогічного аналізу полягає у встановленні генетичних закономірностей. На відміну від інших методів, генеалогічне обстеження повинно завершуватись генетичним аналізом його результатів.

Аналіз родоvodu дає можливість дійти висновку щодо спадкового характеру ознаки (спадкова чи ні), типу успадкування (автосомно-домінантний, автосомно-рецесивний або зчеплений зі статтю), зиготності пробанда (гомо-

або гетерозиготний), ступеня пенетрантності й експресивності досліджуваного гена.

Наприклад:

пробанд – хлопчик, який добре володіє правою рукою. Брати і сестри його – лівші. Мати – правша, а батько – лівша. У матері пробанда два брати, один із них – правша, другий – лівша. Бабуся пробанда по материнській лінії – правша, а дід – лівша. Брат матері пробанда (дядько пробанда) – правша, одружився з жінкою-правшою. У них дві дочки – лівші. Складіть родовід сім'ї, визначте характер успадкування ознаки і генотипи всіх членів сім'ї.



Розв'язування:

Аутосомно-домінантний тип успадкування.

Генотип I – 1 – aa; I – 2 – Aa; II – 1 – aa; II – 2 – Aa; II – 3 – Aa; II – 4 – Aa; II – 5 – aa; III – 1, 2, 4, 5 – aa; III – 3 – Aa.

Збирання даних починається з **пробанда** — особи, родовід якої необхідно скласти. Ним може бути хвора або здорова людина — носій якої-небудь ознаки або особа, яка звернулася за порадою до лікаря-генетика. Брати і сестри пробанда називаються **сібсами**. Звичайно родовід складається за однією або кількома ознаками. Метод включає два етапи: збір відомостей про сім'ю і генеалогічний аналіз. Складання родоводу порівняно проста справа, проте при уявній доступності і простоті цей метод потребує великої ретельності, вміння вірно ставити запитання, високої кваліфікації лікаря. Генеалогічний метод є основною зв'язуючою ланкою між теоретичною генетикою людини і застосуванням її досягнень у медичній практиці. Хоч генеалогічний метод є одним із найдавніших, його можливості використовуються не у повну міру через те, що широко використовуються нові, більш досконалі методи аналізу фенотипу, виявлення гетерозиготних носіїв, обліку впливу факторів середовища тощо.

Для складання родоводу проводять короткі записи про кожного члена родоводу з точною вказівкою його спорідненості у відношенні до пробанда. Генеалогічний метод тим інформативніший, чим більше є достовірних відомостей про здоров'я родичів хворого. При збиранні генетичних відомостей і їх аналізі необхідно мати на увазі, що ознака може проявитися у різній мірі, іноді незначній (так звані мікроознаки). Наприклад, мікропроявом природженого вивиху стегна може вважатися сплюснення вертлужної западини і збільшення рухливості («розхитаність») тазостегнових суглобів. У родичів людей із спадково зумовленими дефектами губи і піднебіння частіше, ніж у контролі, зустрічаються високе вкорочене піднебіння, борозна на язичку, аномалії прикусу, сплюснення носа або роздвоєння його кінчика.

Після складання родоводу починається другий етап – генеалогічний аналіз, метою якого є встановлення генетичних закономірностей. Спочатку необхідно встановити, чи носить ознака спадковий характер. Якщо будь-яка ознака зустрічалася у родоводі кілька разів, то можна думати про її спадкову природу. Проте це може бути і не так. Наприклад, певні зовнішні фактори або умови професії можуть викликати подібні захворювання у членів сім'ї. Вплив шкідливих факторів на жінку під час вагітності може призвести до народження дітей з подібними вадами. У випадку виявлення спадкового характеру ознаки необхідно встановити тип успадкування: домінантний, рецесивний, зчеплений зі статтю.

Основні ознаки *аутосомно-домінантного успадкування* такі: прояв ознаки у рівній мірі у представників обох статей; наявність хворих у всіх поколіннях (по вертикалі) і при відносно великій кількості сибсів і по горизонталі (у сестер і братів пробанда). У гетерозиготного батька імовірність народження хворої дитини (якщо другий з батьків здоровий) складає 50 %. Необхідно врахувати, що і при домінантному типі успадкування може бути пропуск у поколіннях за рахунок слабого прояву, «стертих» форм захворювання (мала експресивність мутантного гена) або за рахунок його низької пенетрантності (коли у носія даного гена ознака відсутня). Можливо у деяких випадках мутантний ген пригнічується якимось епістатичним геном. Необхідно врахувати, що при деяких домінантно успадкованих захворюваннях людина може захворіти після 40–50 років. У випадку смерті у більш ранньому віці ніяких даних про можливу хворобу цього члена сім'ї, природно, немає, але є імовірність захворювання у нащадків.

Цьому типу успадкування характерні такі закономірності:

- у кожного ураженого хворий один із батьків;
- в ураженого, який перебуває в шлюбі зі здоровою жінкою, в середньому половина дітей хворіє, а друга половина – здорова;
- у здорових дітей ураженого одного з батьків власні діти і онуки здорові;
- чоловіки і жінки уражуються однаково часто;
- захворювання повинно проявлятися в кожному поколінні;
- гетерозиготні індивіди уражені.

Однак той чи інший ген діє не самостійно, а разом з іншими генами, які по-різному впливають на нього. В одних випадках вони сприяють його виявленню, тобто підсилюють його експресію. В інших ослаблюють його вплив до такого ступеня, що хвороба може і не виявитись. Тому не всі патологічні гени мають 100% пенетрантності (виявлення). При 100% пенетрантності ризик появи хвороби становить 50%.

Пенетрантність того чи іншого патологічного гена – це відношення фактичної кількості носіїв певної ознаки до гаданої кількості носіїв цієї ознаки, яка може бути у сім'ї.

Якщо при домінантному типі успадкування можна чекати на ураження половини всіх дітей, то пенетрантність можна обчислити діленням кількості уражених дітей на половину кількості народжених дітей.

Наприклад:

1. Отосклероз – це аутосомно-домінантне захворювання з пенетрантністю 50%. Потрібно визначити ймовірність того, що син хворого чоловіка буде також хворіти на отосклероз.

При доміантних типах успадкування розщеплення відбувається у співвідношенні 1:1, або 0,5. Пенетрантність цього гена також 0,5. Тому ймовірність того, що син буде хворий на отосклероз, становить $0,5 \times 0,5 = 0,25$. Це приклад апіорної ймовірності. Якщо пенетрантність доміантного гена 100%, то обчислення проводять простіше.

2. Чоловік, хворий на ахондроплазію, вступив у шлюб із жінкою з нормальним розвитком скелета. Яка ймовірність народження дітей, хворих на ахондроплазію?

При 100% пенетрантності ця ймовірність становить 50%.

За генотипом дітей можна визначити генотип батьків і навпаки. Група крові системи АВО визначається трьома алелями одного гена. I^0 зумовлює першу групу крові (0), I^A – другу групу (А), I^B – третю групу (В). Алелі А і В домінують над алелем 0. Гени А і В обидва доміантні (кодоміантні). Через те що у кожної людини в двох гомологічних хромосомах знаходяться по два алелі цього гена, то можливі 6 комбінацій. Сполучення 00 визначають першу (0) групу крові, А0 і АА – другу групу (А), сполучення В0 і ВВ – третю групу (В), сполучення АВ – четверту групу (АВ).

3. У матері перша група крові, а у батька – четверта. Чи зможуть діти успадкувати групу крові одного з батьків?

$O_0 \times AB = A0$ і BO , тобто у дітей може бути друга і третя група крові. Першу і четверту вони не можуть мати.

За аутосомно-домінантним типом успадкуються такі ознаки:

1. Шорстке волосся. Воно швидко відростає, але січеться і ніколи не буває довгим. Аналіз родоводів підтверджує, що тут здійснюється пряма передача від батька половині його дітей. Виявлення ознаки не залежить від статі.
2. Білий локон. В деяких родинах поява депігментованої ділянки волосся на голові простежується в багатьох поколіннях.
3. Куряча сліпота – нездатність розпізнавати речі в сутінках.
4. Карликовість хондротистрофічного типу. Це карлик, у якого тулуб і голова розвинута нормально, а всі кінцівки вкорочені.
5. Виступаюча вперед нижня щелепа і відвисла нижня губа (губа Габсбургів), внаслідок чого рот залишається напіввідкритим. На портретах ми бачимо, що ця риса в династії Габсбургів простежується з XIV ст.
6. Гіперхолестеринемія – надлишкова кількість холестерину в крові – визначається доміантним геном. Від шлюбу двох осіб з цим захворюванням народжуються діти з важкою, інколи смертельною аномалією обміну речовин.

Прикладом аутосомно-домінантного типу успадкування може бути характер успадкування шестипалості (багатопалості). У нащадків багатопалих батьків ця ознака наявна у рівній кількості у хлопчиків і дівчаток.

Аналіз родоводів показує, що за таким типом успадковуються **синдактилія** (зрощення двох або більше пальців кисті або стопи) пальців рук і ніг; **хвороба Марфана**, яка пов'язана з поєднанням кількох аномальних ознак: тривалий ріст кінцівок, особливо ніг та пальців рук, дефект кришталика ока

тощо; **ахондроплазія** (затримання росту трубчастих кісток); **брахідактилія** (короткопалість) (рис. 39).

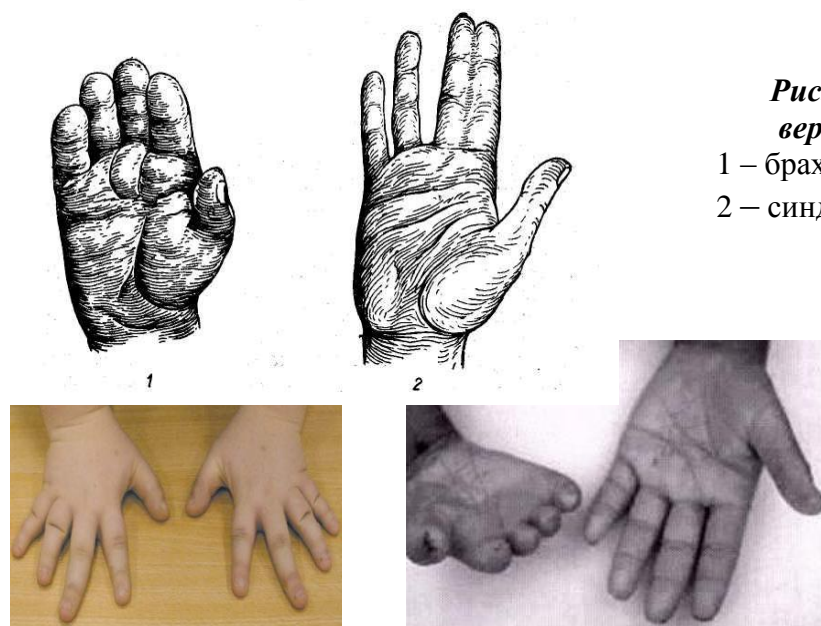


Рис. 39. Аномалії розвитку верхніх кінцівок у людини

1 – брахідактилія;
2 – синдактилія



1 – брахідактилія



2 – синдактилія

Наприклад:

отосклероз успадковується як домінантна аутосомна ознака з пенетрантністю 30%. Відсутність бічних верхніх різців спадкується як зчеплена з Х-хромосомою рецесивна ознака з повною пенетрантністю. Визначте вірогідність прояву у дітей обох аномалій одночасно в сім'ї, де мама гетерозиготна стосовно обох ознак, а батько – нормальний за обома парами генів.

Дано:

A – отосклероз

a – норма

B – норма

b – відсутність верхніх бічних різців

AA – отосклероз

Aa – отосклероз

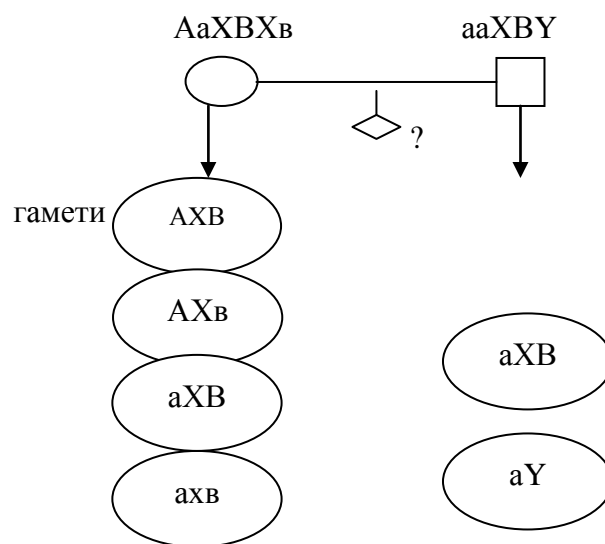
aa – норма

Пенетрантність гена отосклерозу – 30%

XBXb – нормальні зуби в жінки

XbXb – нормальні зуби в жінки, носія рецесивного гена

XbY – відсутність бічних верхніх різців у жінки



ХВУ – нормальні зуби в чоловіка
 ХвУ – відсутність бічних верхніх різців у чоловіка
 Пенетрантність гена відсутності бічних різців – 100 %

F	АХВ	АХв	аХВ	ахв
аХВ	АаХВХВ дівчинка отосклероз норма	АаХВХв дівчинка отосклероз норма	ааХВХВ дівчинка норма норма	ааХВХв дівчинка норма норма
ау	АаХВу хлопчик отосклероз норма	АаХву хлопчик отосклероз відсутність бічних верхніх різців	ааХву хлопчик норма норма	аахву хлопчик норма відсутність бічних верхніх різців

Вірогідність народження дітей з обома аномаліями в цій сім'ї – $1/8 = 12,5 \%$. Пенетрантність гена отосклерозу 30 %, визначаємо вірогідність прояву отосклерозу в дітей цієї сім'ї, які мають обидві аномалії: $1/8 \times 1/3,3 = 1/26,66 (3,75 \%)$. Виходячи з того, що пенетрантність гена відсутності бічних різців 100%, вірогідність прояву обох аномалій в дітей цієї сім'ї = 3,75 %.

Відповідь: Вірогідність прояву обох аномалій в дітей цієї сім'ї дорівнює 3,75 %.

Основні ознаки **аутосомно-рецесивного успадкування**: відносно невелика кількість хворих у родоводі, наявність хвороб “по горизонталі” (хворіють сибси – рідні, двоюрідні). Батьки хворої дитини частіше фенотипово здорові, але є гетерозиготними носіями рецесивного гена. Імовірність народження хворої дитини складає 25 %.

Цьому типу успадкування властиві такі закономірності:

- якщо хвора дитина народилася у фенотипічно нормальних батьків, то батьки обов'язково гетерозиготи, четверта частина їх дітей буде уражена, половина – гетерозиготні і четверта частина – нормальні;
- якщо уражені сибси народилися від близько родинного шлюбу, то це доказ рецесивного успадкування захворювання;
- якщо вступають у шлюб хворий на рецесивне захворювання і генотипово нормальна людина, всі діти від цього шлюбу будуть гетерозиготними і фенотипово здоровими;
- якщо вступають у шлюб хворий і гетерозигота, у цьому випадку половина їх дітей будуть ураженими, а половина – гетерозиготними;
- якщо вступають у шлюб двоє хворих на одне і те ж рецесивне захворювання, то всі діти від цього шлюбу будуть хворими;
- чоловіки і жінки хворіють з однаковою частотою;
- гетерозиготні фенотипово нормальні, але є носіями однієї копії мутантного гена;
- уражені індивіди гомозиготні, а їх батьки – гетерозиготні носії.

При прояві рецесивних захворювань часто зустрічається кровна спорідненість батьків хворого. Необхідно мати на увазі, що наявність

віддаленої спорідненості буває невідомою членам сім'ї. Приходиться враховувати побічні міркування, наприклад, походження із одного і того ж малонаселеного пункту або належність до якої-небудь ізольованої етнічної або соціальної групи.

Рецесивна ознака проявляється тоді, коли у генотипі є обидва рецесивні алелі. Крім описаного варіанта, коли батьки мають генотипи Aa і Aa , можливі і інші варіанти вихідних генотипів. Обидва батьки – рецесивні гомозиготи; у цьому випадку (безумовно, рідкісному) всі діти будуть хворими. Один із батьків хворий, а інший – здоровий, але має у генотипі мутантний ген у гетерозиготному стані (aa і Aa). У цьому випадку спостерігається симуляція домінантного успадкування (теоретично можливе розщеплення 1:1). Проте найчастіше спостерігаються варіанти народження хворої дитини у фенотипово нормальних батьків і наявність хворих у бічних лініях родоvodu.

Наприклад, фенілкетонурія успадковується як рецесивна ознака.

1. Батьки гетерозиготні за геном фенілкетонурії. Який ризик народження дитини з цим захворюванням?

Складаємо родовід. Одержуємо $AA+2Aa+aa$, тобто 1:2:1 за генотипом, а через те що гетерозиготи Aa не хворіють, то розщеплення за фенотипом відбувається в пропорції 3:1, або 75% і 25%. Ризик народження хворої дитини – 25 %.

За аутосомно-рецесивним типом успадковуються: **муковісцидоз, фенілкетонурія, галактоземія, мукополісахаридози, гепато-церебральна дегенерація** (порушення обміну міді, внаслідок дефекту синтезу білка церулоплазміну). В результаті у хворих в крові вміст глюкози знижується, вона відкладається в печінці та підкіркових вузлах мозку (**хвороба нагромадження**). У хворих спостерігаються дегенеративні зміни, розлади рухових функцій, можливі технічні розлади.

Ксеродерма пігментна (дерматез Капоші) – хвороба, яка проявляється в підвищені чутливості до ультрафіолетових променів та виникненням злоякісних пухлин шкіри .

Первинний дефект – порушення темної репарації.

Муковісцидоз (кістофіброз підшлункової залози) – захворювання, при якому різко знижене виділення ферментів підшлункової залози, особливо ліпази. У хворих порушене травлення, розвивається цироз печінки.

Таласемія – одна із форм гемоглобінопатії.

Фенілкетонурія – хвороба нагромадження, пов'язана із відсутністю ферменту, який перетворює фенілаланін у тирозин.

Фруктозурія – викликана недостатністю ферменту, що розщеплює фруктозу.

Цистинурія – хвороба, при якій підвищується вміст у сечі цистину та деяких інших амінокислот.

За захворювання, які зумовлюються **зчепленням зі статтю геном** (локалізованим у Х-хромосомі), можуть бути як домінантними, так і рецесивними. При домінантному Х-зчепленому успадкуванні захворювання однаково проявляється як у чоловіків, так і в жінок і згодом може передаватися нащадкам. У цьому випадку жінка може передавати цей ген половині доньок і

половині синів (її генотип – $X^A X^a$, імовірність передавання X-хромосоми з домінантним мутантним геном – 50 %). Чоловіки ж передають цей ген з X-хромосомою всім донькам. Зрозуміло, що сини, які мають у своєму генотипі тільки одну материнську X-хромосому, цей ген від батька успадкувати не можуть.

Цьому типу успадкування властиві такі закономірності:

- майже всі уражені – чоловіки;
- ознака завжди передається через гетерозиготну матір, яка фенотипово здорова;
- уражений чоловік ніколи не передає захворювання своїм синам;
- всі доньки ураженого батька будуть гетерозиготними носіями;
- жінка-носій передає захворювання половині своїх синів, ні одна з доньок не буде хворою, але половина доньок – носії спадкового гена.

Більше 300 ознак обумовлені мутантними генами, розташованими в X-хромосомі. Прикладом такого захворювання є особлива форма рахіту, стійкого до лікування кальциферолами (вітамін D).

При рецесивному успадкуванні хвороб, які зчеплені з X-хромосомою, як правило, страждають чоловіки. Гетерозиготна мати (носій) передає мутантний ген половині синів (які будуть хворими) і половині доньок, які, залишаючись фенотипово здоровими, як і мати, також є носіями і передають рецесивний ген разом з X-хромосомою наступному поколінню. Прикладом такої хвороби є кольорова сліпота (дальтонізм), гемофілія.

В X-хромосомі розміщені рецесивні гени, які визначають:

1. Здатність відчувати запах синильної кислоти (HCN). Близько 18 % чоловіків і 4-5 % жінок не відчувають цього запаху.
2. Кілька типів курячої сліпоти.
3. Відсутність зубів і вусів у чоловіків у деяких районах Індії й Америки.
4. Іхтіоз у людини (шерхля шкіра, немов покрита риб'ячою лускою).
5. Гіпогамаглобулінемія, внаслідок чого знижений імунітет і опірність до багатьох інфекційних захворювань.
6. Рахіт, який пов'язаний з нездатністю засвоювати ергокальциферол (вітамін D₂), тому що в таких хворих у крові мало неорганічного фосфору. Це домінантне захворювання, яким хворіють не тільки чоловіки, а й жінки.
7. Темні зуби через дефект емалі. Це також домінантне захворювання, але описані випадки й аутосомно-домінантного успадкування.
8. М'язова дистрофія типу Дюшенна.
9. Деякі форми нецукрового діабету.
10. Альбінізм очей.
11. Недостатність ферменту глюкозо-фосфатдегідрогенази (ГбФД) в еритроцитах. Це спадкове захворювання зустрічається майже в 10% американських негрів. Ці люди за фенотипом цілком нормальні, але при контакті з пилком або речовинами кінських бобів, а також сульфаніламидами, нафталіном та деякими іншими речовинами у них руйнується велика кількість еритроцитів, розвивається анемія. Ця хвороба називається **фавізмом** (лат. *visia faba* – кінські боби).

Метод близнюків – один з найбільш ранніх методів вивчення генетики людини, який був запропонований у 1876 р. англійським антропологом і психологом Ф. Гальтоном. Він виділив серед близнюків дві групи: однайцеві (монозиготні) і двояйцеві (дизиготні). Встановлено, що в середньому на кожні 100 пологів припадає одне народження близнят. Демографи розраховали, що на Землі проживає близько 50 млн пар близнюків. Приблизно одну третину всіх близнюків складають однайцеві, а дві третини – двояйцеві близнюки. Кількість монозиготних близнюків у різних регіонах земної кулі величина відносно постійна, з невеликими коливаннями. Наприклад, в Італії – 0,37 %, в Данії – 0,38, в Японії – 0,40, в США – 0,39, в Австралії – 0,38 % відповідно. Із наведених даних видно, що фактори, які впливають на появу однайцевих близнюків майже не залежать від умов довкілля.

Частота народження дизиготних близнюків у різних країнах має значні коливання. Наприклад, в Данії – 1,02 %, в Італії – 0,86, в США – 0,61, в Австралії – 0,77, в Японії – 0,23, в Південній Африці – 2,23 % відповідно.

Таким чином, якщо в Японії на 10 000 народжень близнюків припадає 23 пари двояйцевих, то в Південній Африці – 223. Причини такої різниці невідомі, проте цей факт свідчить про вплив факторів довкілля.

Монозиготні близнюки (МБ) розвиваються із роз'єднаних бластомерів, які утворилися після дроблення однієї заплідненої яйцеклітини, і отже, мають однаковий генотип. МБ при нормальному ембріональному розвитку завжди однієї статі. У більшості випадків, у них є одна плацента, проте не завжди можна зробити висновок про зиготність близнюків на підставі наявності однієї чи двох плацент. Якщо розподіл відбувається протягом перших п'яти днів після запліднення, то кожний зародок буде мати власну плідну оболонку і плаценту. Цей варіант зустрічається приблизно у 25 % однайцевих близнюків. Якщо розщеплення відбувається на стадії морули (5–12-й день), тоді однайцеві близнюки матимуть одну плаценту. Якщо ж процес розщеплення запізнюється і відбувається після 13–15-го дня, то найчастіше повного роз'єднання монозиготних близнюків не відбувається і виникають різні вади.

Раніше, використовуючи цей метод проводили порівняння близнюків за зовнішніми морфологічними ознаками: колір волосся, очей, пігментація шкіри, форма носа, очей, губ, вушних раковин, візерунок пальців тощо, які спадково обумовлені. Якщо досліджувана ознака проявляється у обох близнюків пари, їх називають **конкордантними** (лат. *concordatio* – бути згідним, подібним). **Конкордантність** – це відсоток подібності у близнюків за досліджуваною ознакою, відповідно відсутність такої ознаки називається дискордантністю (табл. 6). Для точного визначення зиготності, крім морфологічних ознак використовують дослідження груп крові (за системою *ABO*, *Rh*, *MN*) і білків плазми крові.

Метод близнюків використовується у генетиці людини для оцінки впливу спадковості і факторів довкілля на розвиток нормальної або патологічної ознаки. Оскільки у монозиготних близнюків однакові генотипи, то наявні відмінності можуть бути викликані впливом факторів довкілля в період або як внутрішньоутробного розвитку, так і під час формування організму.

**Конкордантність деяких ознак людини в однойцевих (ОБ)
і двояйцевих (ДБ) близнят, %**

Ознаки	Конкордантність (%)	
	ОБ	ДБ
Нормальні		
Групи крові (AB0)	100	46
Колір очей	99,5	28
Колір волосся	97	23
Папілярні візерунки	92	40
Патологічні		
Клишоногість	32	3
Розщілина губи	33	5
Природжений вивих стегна	41	3
Паралітичний поліомієліт	36	6
Бронхіальна астма	19	4,8
Кір	98	94
Епідемічний паротит	82	74
Туберкульоз	37	15
Дифтерит	50	38
Епілепсія	67	3
Шизофренія	70	13
Гіпертонія	26,2	10
Ревматизм	20,3	6,1

Якщо ознака формується під впливом факторів довкілля, то різниця (дискордантність) між монозиготами і дизиготами буде незначною. Якщо ознака залежить від генотипу, то схожість між монозиготами буде більшою, у порівнянні з дизиготами. За цим принципом була встановлена генетична схильність до різних хвороб. Відомо, що деякі інфекційні хвороби (поліомієліт, туберкульоз) хоч і викликаються факторами вірусної або бактеріальної природи, однак прояв захворювання буде залежати від спадкової схильності.

Для оцінки ролі спадковості у розвитку тієї чи іншої ознаки проводять розрахунки за формулою:

$$H = \frac{\% \text{ подібності ОБ} - \% \text{ подібності ДБ}}{100 - \% \text{ подібності ДБ}}$$

де H — коефіцієнт спадковості (англ. *heredity* — спадковість), ОБ — одно- і ДБ — двояйцеві близнюки.

При H, що дорівнює одиниці, ознака визначається спадковим компонентом; при H, що дорівнює нулю, значну роль відіграє вплив довкілля. Коефіцієнт, який близький до 0,5, свідчить про приблизно однаковий вплив як спадковості, так і факторів довкілля щодо прояву ознаки.

Наприклад,

конкордантність монозиготних близнюків за шизофренією дорівнює 70 %, дизиготних — 13 %. Тоді:

$$H = \frac{70-13}{100-13} = 0,65, \text{ або } 65\%$$

Вплив довкілля визначається формулою $C = 100 \% - H$. Тоді, $C = 100 \% - 65 \% = 35 \%$. Отже, у наведеному випадку, переважає вплив спадковості, однак суттєву роль відіграють умови довкілля, при яких відбувається реалізація генотипу у фенотипі. У випадку аналізу груп крові, група крові у монозиготних близнюків співпадає у 100 % випадків, а у дизиготних – у 45 %, тобто ця ознака повністю визначається генотипом.

Дизиготні близнюки (ДБ) з генетичної точки зору також є близькими, як звичайні діти одних і тих же батьків, в яких загальними є близько 50 % генів. На відміну від МБ, ДБ можуть бути різностатевими. Загалом, можуть зустрічатися ДБ вільних братів і сестер, які мають тільки 25 % загальних генів. Якщо в період овуляції жінка вступала в статеві зв'язки з різними партнерами, в такому випадку яйцеклітини можуть бути заплідненими сперматозоїдами різних батьків. Такі випадки зустрічаються досить рідко в процесі судових експертиз щодо визначення батьківства, і такі близнюкові пари мають різних батьків. Дизиготні близнюки виникають внаслідок одночасного запліднення двох чи більше яйцеклітин. Це може відбутися завдяки одночасному утворенню двох яйцеклітин у двох фолікулах, або внаслідок того, що друге редукційне тільце такого ж розміру, як і нормальне яйце. ДБ – сибси (брати чи сестри), але народились в один час і вони мають 50% загальних генів.

МБ завжди однієї статі, а ДБ можуть бути як однієї статі, так і різностатевими. Якщо близнюки різностатеві, то, природно, вони дизиготні, якщо ж однієї статі, то диференціювати монозиготних і дизиготних близнюків досить важко. Двояйцевих близнюків частіше народжують жінки у віці 40-45 років, а також жінки, які пройшли лікування гонадотропними гормонами. Схильність до народження таких близнюків передається за материнською лінією. З генетичної точки зору, МБ повністю ідентичні. Частота народження МБ становить близько 4 випадків на 1000, і цей показник є досить стабільним у різних популяціях.

Метод близнюків використовується для об'єктивної оцінки ролі спадковості у розвитку ознаки.

Одним з варіантів цього методу є *метод розлучених близнюків*, що дозволяє відокремити генотипову подібність від фенотипової. У випадку, коли між МБ реєструються певні відмінності у фенотипі, то вони можуть бути пов'язані з різним впливом факторів довкілля (оскільки генотипи їх абсолютно ідентичні). Саме ця обставина дає можливість виявити вплив факторів довкілля, від яких залежить прояв досліджуваних особливостей у фенотипі. При використанні даного методу порівнюють подібність МБ, які зростали разом з близнюками, розлученими після народження або в різних умовах проживання. Метод дає можливість насамперед оцінити вплив різних умов середовища на однакові генотипи. Слід зауважити, що підбір таких пар є досить складним, оскільки повне розлучення близнюків в суспільстві зустрічається досить рідко.

Наступним варіантом методу близнюків є *метод близнюкових сімей*. Фактично мова йде про суміщення близнюкового та сімейного методів дослідження. Такий різновид досліджень дозволяє вивчати генокопії, тобто, неспадкові зміни фенотипу організму, при яких у фенотипі, внаслідок впливу факторів довкілля розвиваються ознаки, які пов'язані з певним геном або

набором генів. Наявність генокопій ускладнює аналіз, оскільки одна і та ж ознака може проявлятися як наслідок визначеного генотипу, а також, виникати в результаті специфічної дії зовнішнього середовища.

При близнюковому аналізі випадки дискордантності обумовлені будь-якими чинниками довкілля. У випадку, коли спостерігається генетична схильність, проте вплив факторів довкілля не дозволяє їй проявитися, і як наслідок, один з близнюків хворіє, а інший ні.

Проте, за наявності генокопій існує можливість появи іншого типу дискордантності. Генетичні фактори, в даному випадку, не відіграють значної ролі, однак у одного з близнюків виникає генокопія і ця пара, таким чином, може бути прикладом дискордантності. Ознаки можуть виникати як наслідок певного генотипу, так і впливу факторів довкілля.

Для встановлення ролі не генетичних факторів, природи конкордантності і дискордантності рекомендують використовувати метод сімей близнюків. У випадку, коли мова йде про хвороби, порівнюють показники захворюваності у родичів конкордантних і дискордантних пар близнюків. Запропонований метод також використовують для з'ясування материнського ефекту, тобто впливу матері на фенотип нащадків. В основі даного явища лежить цитоплазматична спадковість.

Мітохондріальні хвороби успадковуються з цитоплазмою яйцеклітини в зиготі. Кількість ДНК в мітохондріях є незначною, однак для деяких ознак є досить важливою та має певне значення.

Материнський ефект – це вплив материнського організму на плід в період внутрішньоутробного розвитку. Він проявляється при порівнянні дітей в сім'ях, в яких матері є монозиготними близнюками з сім'ями в яких монозиготними близнюками є батьки (чоловіки). Такі діти є вільними братами і сестрами, оскільки їх батько та мати є генетично ідентичними. У цих дітей стільки ж загальних генів, скільки у вільних братів та сестер, – близько 25 %. Якщо схожість дітей в родині, в якій мати є МБ, у порівнянні з схожістю дітей з сімей, де МБ є батько, тоді це свідчить про наявність материнського ефекту.

Для визначення впливу різних чинників довкілля на розвиток тієї чи іншої ознаки в експериментальних дослідженнях використовують метод **контрольних близнюків**. В експериментальну та контрольну групи входять по одному з близнюків з кожної пари. Якщо ж один з близнюків з кожної пари піддається дії впливу певного фактору, а інший є контролем, в такому випадку можна оцінити вплив фактору на мінливість ознаки.

Метод усиновлених дітей дозволяє з'ясувати, що найбільше впливає на розвиток ознак – генетична схильність чи дія факторів довкілля. В основі методу є порівняння схожості з біологічними та усиновленими батьками. Схожість з біологічними батьками пояснюється генетичним впливом, схожість з усиновленими – дією факторів довкілля. При використанні даного методу визначають кореляцію розвитку досліджуваної ознаки між біологічними батьками та їх дітьми, що перебувають на вихованні в інших сім'ях. Наявність подібності у розвитку ознаки за таких умов вказує на значний вплив генотипу щодо розвитку ознаки (у дітей і біологічних батьків є 50 % загальних генів).

Отже, метод близнюків використовують для перевірки ефективності терапевтичних заходів при різних захворюваннях, а також при вивченні експресивності і пенетрантності генів, які спричиняють спадкові хвороби. Цей метод дає цінну інформацію при вивченні морфологічних і фізіологічних ознак, ролі генотипу і модифікації у формуванні обміну речовин у людини тощо.

Цитогенетичний метод заключається у дослідженні структури і кількості хромосом у клітинах людського організму. Принципи цитогенетичних досліджень були сформовані у 20 – 30-х рр. ХХ століття на класичному об'єкті генетики – дрозофілі та деяких рослинах. Цитогенетичний метод (метод хромосомного аналізу) дозволяє записувати діагноз спадкового захворювання у вигляді каріотипічної формули.

Хромосомний набір людини містить велику кількість хромосом, основні відомості про які можна отримати при вивченні їх в метафазі мітозу і профазі - метафазі мейозу. Клітини людини для прямого хромосомного аналізу отримують шляхом біопсії кісткового мозку і гонад, або непрямим методом - шляхом культивування клітин периферичної крові (лімфоцити), коли отримують значну кількість метафаз. Непрямим методом досліджують також клітини амніотичної рідини або фібробласти, отримані при амніоцентезі або біопсії хоріона клітини абортусів, мертвонароджених та ін.

Частіше досліджують хромосоми в лімфоцитах периферичної крові із венозної, гепаринізованої крові. Останнім часом всі дослідження в цитогенетиці людини проводять із застосуванням методів диференційного забарвлення хромосом; розроблено нові методики забарвлення хромосом, які дозволяють відрізнити кожну хромосомну пару (диференційне фарбування хромосом). Існує декілька способів фарбування хромосом: Q, G, C, K. У вирішенні питань діагностики хромосомних хвороб різні методи диференційного фарбування хромосом застосовують у комбінації. Завдяки диференційному фарбуванню хромосом можна виявити незначні хромосомні ушкодження: невеликі делеції, транслокації та ін. Хромосомні зміни виявляють, досліджуючи каріотип дорослого організму, в клітинах амніотичної рідини і в клітинах хоріону для діагностики хромосомних захворювань плоду.

Цитогенетичний метод використовують для:

- вивчення каріотипів організмів;
- уточнення числа хромосомних наборів, кількості і морфології хромосом для діагностики хромосомних хвороб;
- складання карт хромосом;
- вивчення геномного і хромосомного мутаційного процесу;
- вивчення хромосомного поліморфізму в людських популяціях.

До стандартних цитогенетичних методів відносять:

- ФТА – культивування лімфоцитів;
- диференційне забарвлення хромосом.
- NOR – фарбування ядерце-утворюючих ділянок акроцентричних хромосом.

Дослідження статевого хроматину були проведені в 1949 році Барром і Бертрамом, які виявили в ядрах соматичних клітин статевий хроматин або

тільки Барра. Виявилось, що він є обов'язковим компонентом соматичних клітин у осіб, що мають не менше 2-х X-хромосом. За наявності декількох X-хромосом число тілець Барра завжди на 1 менше, ніж самих хромосом. Знаючи цю закономірність, можна ідентифікувати статеву належність особи та вивчити аномальну кількість X-хромосом. Зокрема, у чоловіків з дефектами статевого розвитку є клітини з "жіночим статевим хроматином", тоді як у клітинах деяких жінок з характерним інфантильним розвитком (синдром Шерешевського-Тернера) статевого хроматину немає, оскільки каріотип їх XO замість XX.

Для ідентифікації хромосом застосовують кількісний морфометричний аналіз. З цією метою проводять вимірювання довжини хромосоми у мікрометрах. Визначають також співвідношення довжини короткого плеча до довжини всієї хромосоми (центромірний індекс). Розроблено кілька методів виявлення структурної неоднорідності по довжині хромосом людини. Основу всіх методів складають денатурації і ренатурації ДНК хромосом.

Успіхи молекулярної цитогенетики людини дозволяють розробляти нові методи вивчення хромосом. Одним із останніх сучасних методів уточнюючої цитогенетичної діагностики є молекулярно-цитогенетичний метод гібридизації *in situ*, який дозволяє вирішувати медичні проблеми починаючи від локалізації генів до розшифрування складних перебудов між хромосомами. Його використовують для діагностики анеуплоїдій в інтерфазних ядрах. Роздільна здатність методу складає 5×10^4 п.о., тому він дозволяє досліджувати хромосомні сегменти довжиною від 5×10^4 (4) до 5×10^6 (6) п.о. Для хромосоми або її ділянки, що вивчається, синтезують комплементарну послідовність ДНК і приєднують до неї мітку. "Міткою" можуть бути різні речовини, зокрема радіоактивні і флуоресцентні (флуорохроми). "Помічену" послідовність ДНК називають зондом. Зонд "знаходить" комплементарну послідовність в хромосомному наборі і приєднується до неї. Потім надлишок видаляють і проводять визначення сигналу гібридизації. Відома модифікація цього метода, - флуоресцентна гібридизація. Метод використовують для визначення розташування генів, для розшифрування складних хромосомних перебудов (уточнення хромосомних фрагментів, виявлення хромосомного мозаїцизму, розташування місць розривів при транслокації тощо).

Біохімічні методи. Біохімічні методи використовуються для діагностики хвороб обміну речовин, причиною яких є зміни активності окремих ферментів. Відомо понад 1 000 спадкових захворювань обумовлених дефектами обміну речовин. За допомогою біохімічних методів відкрито близько 5 000 молекулярних хвороб, які є наслідком прояву мутантних генів. При різних типах захворювання вдається або визначити сам аномальний білок – фермент або проміжні продукти обміну.

Спадкові дефекти обміну речовин біохімічно можуть бути діагностовані за допомогою:

- визначення структури аномального білка (структурних білків або ферментів, таких, як аномальні гемоглобіни, несправжня холінестераза);

- визначення проміжних продуктів обміну, які з'являються внаслідок генетичного блоку прямої реакції обміну. Це найбільш поширений метод діагностики різних ензимопатій.

Згідно з класифікацією ВООЗ спадкові дефекти обміну поділяються на порушення:

- амінокислотного обміну;
- вуглеводного обміну;
- ліпідного обміну;
- стероїдного обміну;
- пуринового і піримідинового обмінів;
- аномалії обміну металів;
- обмін речовин в еритроцитах і порушення їх обміну та ін.

Для вивчення ферментативних порушень використовують методи ензимології. Важливе значення мають не тільки кількісні зміни активності фермента, але і якісні відмінності у функціонуванні нормального та зміненого фермента. Біохімічні методи використовують у випадку підозри на спадкові хвороби обміну речовин та інші форми з точно встановленим дефектом. Біохімічні методи дозволяють виявити нестачу певних сполук або надлишок їх попередників. До них відносять перш за все хроматографічні методи (хроматографія на папері, іонообмінних смолах, у тонких шарах, газорідна хроматографія, методи електрофорезу, імуноелектрофорезу та інші.

Біохімічні методи використовують для діагностики гетерозиготних станів у дорослих та в медико-генетичному консультуванні для встановлення ризику народження хворої дитини.

Раніше вдавалося діагностувати близько 10–15 гетерозиготних станів, сьогодні – понад 200. Виявлення гетерозиготних носіїв будь-якого захворювання можливо шляхом використання біохімічних тестів (фенілаланін – для виявлення фенілкетонурії, цукру – цукрового діабету), мікроскопічного дослідження клітин крові і тканин, визначення активності ферменту, зміненого внаслідок мутагенних факторів фізичного, хімічного чи біологічного походження.

Відомо, що захворювання викликані порушенням обміну речовин складають значну частину спадкової патології (фенілкетонурія, галактоземія, алкаптонурия, альбінізм). Так, гетерозиготні носії фенілкетонурії реагують на введення фенілаланіна у високих концентраціях амінокислоти в плазмі, у порівнянні з нормальними гомозиготами (хвороба обумовлена рецесивним алелем). Відомо, що серед здорових людей завжди зустрічається велика кількість носіїв патологічного гена. Незважаючи на те, що такі люди ззовні виглядають здоровими, однак ймовірність появи захворювань у їхніх дітей завжди існує. В зв'язку з цим, виявлення гетерозиготного носійства – одне з важливих завдань медичної генетики. Наприклад, якщо в шлюб вступають гетерозиготні носії будь-якого захворювання, ризик появи хворої дитини в такій сім'ї становить 25 %. Можливість зустрічі двох носіїв однакового патологічного гена є високою, у випадку, коли до шлюбу вступають родичі, оскільки вони можуть успадкувати один і той же рецесивний ген від свого

загального предка. Виявити гетерозиготного носія у жінки можливо у випадках, якщо:

- її батько має схильність до спадкових хвороб;
- у жінки народилися хворі сини;
- жінка має хворого брата чи братів;
- у двох доньок жінки народилися хворі сини чи один син;
- у здорових батьків народився хворий син, а у матері в родоводі зустрічаються хворі чоловіки.

Молекулярно-генетичні методи. Метод поліморфізму конформації одониткової ДНК використовують для аналізу: мутацій в певних нуклеотидних послідовностях людини, мікроорганізмів та їх асоціацій, ризосферних асоціацій різних рослин. Молекулярно-генетичне діагностування спадкових хвороб використовують для вивчення геному людини. Для визначення необхідних специфічних фрагментів ДНК застосовують блотгібридизацію за Саузерном. За допомогою блотгібридизації складають рестрикційну карту геному в ділянці досліджуваного гену та встановлюють наявність чи відсутність у генах певних дефектів. На сьогодні розроблено ефективні методи синтезу штучних ДНК зондів, які використовують в пренатальній діагностиці спадкових хвороб, різноманітні методи виявлення мутацій – сіквенс (виявляє заміни основ, делеції, вставки в досліджуваному фрагменті), блотгібридизації за Саузерном (виявлення мутацій шляхом рестриктного аналізу), алелоспецифічна гібридизація з синтетичними зондами (виявляє мутації в геномній ДНК), реєстрації змін електро-форетичної рухомості мутантних молекул ДНК, електрофорез тощо.

В 1992 р. експансія тринуклеотидних ЦТГ-повторів була виявлена в гені ДМ-1, картований на 19-й хромосомі, що викликає міотонічну дистрофію. Довжина послідовності ЦТГ-повторів досить різна. В нормальній популяції вона коливається від 5 до 30, а у хворих на міотонічну дистрофію кількість повторів – до сотень. Хвороба успадковується за аутосомно-домінантним типом, розпочинається у зрілому віці, і проявляється прогресуючою м'язевою дистрофією, затримкою розумових здібностей, ураженнями скелету та серцево-судинної системи. Наприкінці 90 рр. ХХ століття вченими було виявлено, що подібний механізм мутацій характерний для більшості спадкових захворювань нервової системи людини: хвороби Кеннеді, синдрому фрагільної Х-хромосоми тощо.

В 1993 р. ХХ ст. був ідентифікований ген, що відповідає за появу важкого захворювання нервової системи людини – хореї Гентингтона (ХГ). Хвороба проявляється у людини після 40 років розладами опорно-рухової системи, зниженням інтелекту та порушенням емоційно-вольової сфери. Успадковується захворювання за аутосомно-домінантним типом зі 100 % пенетрантністю. Ген локалізується в короткому плечі 4-ї хромосоми. Виявлено, що ген ХГ містить ділянку, в якій нуклеотидна послідовність представлена багатократними повторами трьох нуклеотидів ЦАГ (цитозин-аденін-гуанін) геномної ДНК. В нормі кількість таких повторів коливається від 11 до 34, а у хворих ХГ – 37-86 (в середньому 45). Хорею Гентингтона відносять до спадкових захворювань за

яких мутація гена перебуває в експансії (багатократному зростанні числа копій) тринуклеотидних ЦАГ-повторів.

Кінцевим результатом молекулярно-генетичних методів є виявлення змін в певних ділянках ДНК, гена або хромосоми. В основі цих методів є сучасні методики роботи з ДНК або РНК. В 70-80 рр. ХХ ст. у зв'язку з прогресом в молекулярній генетиці та успіхами у вивченні геному людини молекулярні підходи набули досить широкого значення. Початковим етапом цього аналізу є отримання зразків ДНК або РНК – для цього використовують всю ДНК клітини, тобто геномну ДНК або окремі її фрагменти. В останньому випадку їх необхідно ампліфікувати (розмножити) за допомогою полімерно ланцюгової реакції (ПЛР) – швидкого методу ферментативної реплікації визначеного фрагмента ДНК. Кожний фрагмент ДНК займає певне положення у вигляді дискретної смуги в конкретному місці геля. Довжину кожного фрагменту ДНК можна визначити шляхом порівняння відстані, яку пройшов фрагмент у порівнянні зі стандартним (контрольним) відрізком ДНК.

Метод дерматогліфіки (грец. *derma* – шкіра, *glyphe* – малювати) – це вивчення рельєфу шкіри на пальцях, долонях і підошвах. На відміну від інших частин тіла, тут є епідермальні виступи – гребені, які утворюють складні візерунки (рис. 40, 41, 42).

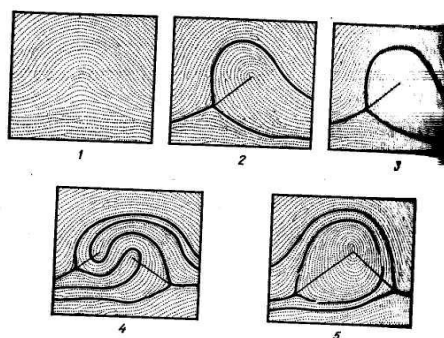


Рис. 40. Основні типи пальцевих візерунків

- 1 – дуга; 2 – петля;
- 3 – перехід від петлі до завитка;
- 4 – подвійна петля;
- 5 – завиток

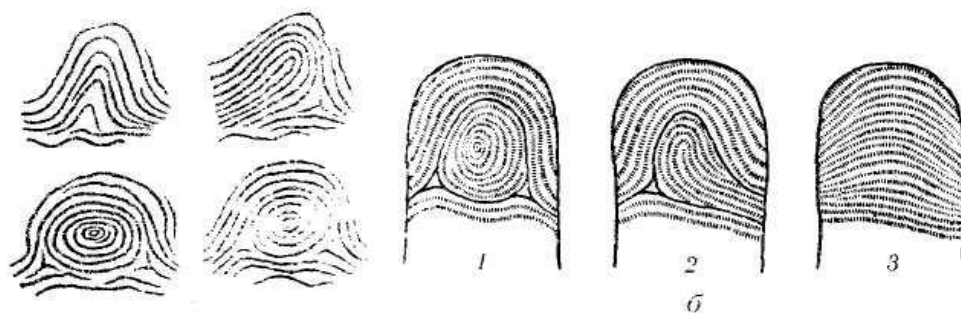


Рис. 41. Варіанти візерунків пальця
1 – концентричний узор; 2 – петля; 3 – дуга

На землі немає людей з однаковими малюнками на пальцях (крім монозиготних близнюків).

У 1892 р. Ф. Гальтон запропонував класифікацію цих візерунків, яка дала змогу використовувати метод для ідентифікації особи у криміналістиці. Таким чином, виділився один із розділів дерматогліфіки – **дактилоскопія** (вивчення візерунків на подушечках пальців). Інші розділи дерматогліфіки – **пальмоскопія** (малюнки на долонях) та **плантоскопія** (вивчення дерматогліфіки підошов).



Рис. 42. Дерматогліфіка як метод діагностики істинної вродженої нейрогенної гемігіноплазії тіла

Дактилоскопія. Гребені на шкірі пальців рук відповідають сосочкам дерми (лат. *papilla* – сосочок), тому їх називають також **папілярними лініями**, рельєф цих виступів повторює шар епідермісу (рис. 43).



Рис. 43. Дактилоскопія як метод діагностики

Міжсосочкові заглибини утворюють борозенки. На поверхні гребенів відкриваються вивідні протоки потових залоз, а у товщі сполучнотканинного сосочка знаходяться чутливі нервові закінчення. Поверхня, яка вкрита гребінчастою шкірою, відрізняється високою дотиковою чутливістю. Закладка візерунків відбувається між 10 і 19 тижнями внутрішньоутробного розвитку; у 20-тижневих плодів добре помітні форми візерунків розгалуження нервових волокон.

Дерматологічні дослідження мають велике значення у визначенні зиготності близнят, у діагностиці деяких спадкових хвороб, у судовій медицині, у криміналістиці для ідентифікації особи. Незважаючи на індивідуальну неповторність візерунків, виділяють три основних типи їх: *дуги А* (англ. *arch* – дуга), *петлі L* (англ. *lor* – петля) і *завиткові візерунки W* (англ. *whorl* – завиток).

Дугові візерунки зустрічаються рідше (6%), у цьому візерунку є лише один напрям папілярних ліній.

Петлеві візерунки найбільш поширені (близько 60%). Це замкнений з одного боку візерунок: гребені починаються також від краю візерунка, але, не доходячи до протилежного краю, згинаються у вигляді петлі і повертаються до того ж краю, від якого починались.

Завиткові візерунки займають середнє місце за поширеністю (34 %). Вони мають вигляд концентричних кіл, овалів, спіралей, знизу і зверху центральна частина візерунка облямована двома напрямками ліній.

Пальмоскопія. Рельєф долоні дуже складний, у ньому виділяють ряд полів, подушечок і долонних ліній. Центральну долонну ямку оточують шість підвищень – подушечок. Біля основи великого пальця – *тенар*, біля протилежного краю долоні – *гіпотенар*, навпроти, міжпальцевими проміжками знаходиться чотири міжпальцеві подушечки. Біля основи II, III, IV, і V пальців знаходяться пальцеві трирадіуси – місця, у яких сходяться три напрямки папілярних ліній.

У праворуких більш складні візерунки зустрічаються на правій руці, у ліворуких – на лівій. У жінок частота завиткових візерунків нижча, ніж у чоловіків, менший гребеневий рахунок, а частота петлевих і дугових – вища.

На формування дерматогліфічних візерунків можуть впливати деякі пошкоджуючі фактори на ранніх стадіях ембріонального розвитку. Так, при внутрішньоутробній дії вірусу корової краснухи у дитини спостерігається певне відхилення у візерунках, які подібні до таких при хворобі Дауна. Багато питань спадкової зумовленості дерматогліфіки і впливу факторів середовища на розвиток цих структур в ембріональному періоді залишаються нез'ясованими.

Популяційний або популяційно-статистичний метод дає можливість вивчати поширення окремих генів у популяціях людей. Одним з найбільш простих і універсальних методів є метод, запропонований у 1908 р. англійським математиком Дж. Г. Харді і німецьким лікарем В. Вайнбергом для ідеальної популяції. Виявлена ними така закономірність пізніше отримала назву закону Харді–Вайнберга. Популяційно-статистичний метод дає змогу визначити генетичну структуру популяцій (співвідношення між частотою гомо- і гетерозигот). Нові можливості для проведення генетичного аналізу відкриває використання електронно-обчислювальної техніки.

Популяційно-статистичний метод застосовують для вивчення:

- частоти генів у популяціях, включаючи частоту спадкових хвороб;
- мутаційного процесу;
- ролі спадковості і середовища у виникненні хвороб, особливо хвороб із спадковою схильністю;

- ролі спадковості і середовища у формуванні фенотипічного поліморфізму людини за нормальними ознаками;
- значення генетичних чинників в антропогенезі, зокрема в расоутворенні (Н.П. Бочков, 1978).

Термін **популяція** в генетиці (лат. *populus* – народ) – це сукупність осіб одного виду, які вільно схрещуються, займають певний ареал і певною мірою ізольовані від сусідніх популяцій, характеризуються загальним генофондом в ряді поколінь. Встановлено, що кожна популяція пристосована до умов довкілля тієї природно-кліматичної зони, яку вони заселяють. Таку зону називають ареалом розповсюдження популяції. Характерною рисою популяцій є їх постійна спадкова гетерогенність та внутрішня генетична єдність. Така єдність проявляється в здатності особин будь-якої популяції до панміксії в межах свого ареалу. У просторі, і в часі, популяція виступає в ролі цілісної генетичної системи, що здатна спадково змінюватись від батьків до нащадків, пристосовуючись до певних умов довкілля. При цьому, будь-які спадкові зміни в генетичній системі популяції можуть розглядатись як елементи еволюційних подій. Популяції характеризуються певними ознаками, які надають їм рангу елементарних еволюційних одиниць.

Отже, популяція – це найменша самовідновлююча сукупність організмів виду з самостійною генетичною системою, що заселяє територію певної природно-кліматичної зони, утворюючи екологічну нішу.

Вид – це сукупність особин, які подібні за основними морфологічними і функціональними ознаками, каріотипом, реакціями поведінки, мають спільне походження, вільно схрещуються, дають плодюче потомство та заселяють певний ареал.

Генофонд популяції – це сукупність генів усіх її особин. Мінливість генофонду виражається частотами генів або частотами генотипів. За частоту алельного гена приймають відношення його кількості у всіх особин до загальної суми всіх генів, що є в популяції.

Частота генотипу – це його частка у загальній сукупності особин популяції.

Частота фенотипу – це його частка у загальній сукупності особин популяції.

Закон Харді-Вайнберга – ідеальна популяція характеризується такими особливостями: безмірністю, вільним схрещуванням (панміксія), відсутністю мутацій за даним геном, відсутністю міграцій у популяції і з неї, відсутністю добору (за ознакою, яка кодується даним геном).

Незважаючи на те, що в природі ідеальних популяцій не існує, відкритий для таких популяцій закон має важливе значення в плані наукового пізнання. За рівнянням закону Харді-Вайнберга легко визначити структуру генотипу певної сукупності організмів за домінантними та рецесивними алельними генами. Наприклад, серед багатьох спадкових хвороб людини є хвороба Менкеса, яка успадковується за аутосомно-рецесивним типом. У таких хворих сеча має запах кленового сиропу, що обумовлено порушенням амінокислотного обміну в організмі, спостерігається ураження нервової системи. Прояв хвороби

спостерігається в середньому один на 50 000 чоловік. За допомогою формули закону Харді-Вайнберга можна визначити структуру генотипів обстеженої кількості людей з наявним мутантним геном. Якщо умовно позначити рецесивний мутантний ген хвороби Менкеса через a , а домінантний алель через A , формулу Харді-Вайнберга можна записати таким чином:

$$p^2AA + 2PqAa + q^2aa = 1$$

$$\text{або ж } A^2 + 2Aa + a^2 = 1$$

З 50000 людей тільки одна виявляється гомозиготною за рецесивним а-геном. Тому можна записати: $aa = a^2 = 1/50000$. Звідси

$$a = \sqrt{1/50000} = 1/224.$$

Тому, в даній популяції людей частота нормального, немутованого гена має бути: $A = 1 - 1/224 = 223/224$, а частота гетерозигот – $2Aa = 2 \times 223/224 \times 1/224$. Виконавши відповідні розрахунки, виявлено, що в певній популяції людей гомозиготних за нормальним, домінантним геном буде 99,109%, гомозигот за мутантним геном – 0,002%, гетерозигот – 0,889%.

Отже, частота особин, які хворіють на синдром Менкеса, є незначною, всього 0,002%, однак частота гетерозигот 0,89% є істотною. Описаним способом можна встановити структуру генотипів обстеженої популяції виду щодо гомозигот та гетерозигот за певною парою алельних генів. Знаючи частоту гетерозигот за певним аутосомним геном, можна прогнозувати ймовірність народження гомозиготних за мутантним геном нащадків.

Природні популяції організмів переважно генетично гетерогенні, тобто складаються з особин з різними генотипами. Така генетична неоднорідність популяцій в першу чергу пояснюється явищем існуючого множинного алелізму і постійним виникненням нових (здебільшого рецесивних) алелей генів у мутаційному процесі. Саме мутації призводять до фенотипової мінливості організмів. Відомо, що мутаційний процес діє на кожну популяцію незалежно від способу розмноження її особин. Показником генетичної мінливості може бути середня частота особин, гетерозиготних за певними локусами, тобто **гетерозиготність** (H) популяції, яку вираховують відношенням гетерозигот до загальної кількості досліджених генотипів. Спочатку визначають частоти особин, гетерозиготних за кожним локусом, а потім вираховують середнє арифметичне, яке приймають за середню гетерозиготність популяції. Як правило, гетерозиготність призводить до кращої життєздатності особин.

Поліморфність (P) – це частота поліморфних (з алельними варіантами) генних локусів із числа всіх досліджених в популяції.

До факторів динаміки популяцій належать: добір, мутаційний процес, порушення панміксії, ізоляція, дрейф генів. Спонтанний мутаційний процес відбувається безперервно; мутації торкаються всіх ознак організмів. Нагромадження мутантних алелей створює комбінативну мінливість, яка призводить до генетичної гетерогенності, тобто генетичного поліморфізму природних популяцій. Отже, мутаційний процес служить систематичним постачальником елементарного еволюційного матеріалу.

Метод гібридизації соматичних клітин. Соматичні клітини містять увесь обсяг генетичної інформації. Це дає можливість вивчати багато питань

генетики людини – генетичні закономірності усього організму. Соматичні клітини людини отримують із різних органів (шкіра, кістковий мозок, клітини крові, тканини ембріонів), найчастіше використовують клітини сполучної тканини (фібробласти) і лімфоцити крові. Відомо, що соматичні клітини людини швидко розмножуються на поживних середовищах, легко клонуються і дають генетично однорідне потомство, клони мають здатність зливатися і давати гібридне потомство, легко піддаються селекції на спеціальних поживних середовищах, клітини людини досить добре і тривалий час зберігаються при заморожуванні.

Культивування окремих соматичних клітин людини поза організмом, одержання їх клонів, гібридизація та селекція допомагає отримувати достатню кількість матеріалу для дослідження, який не завжди можна взяти у людини без шкоди для її здоров'я.

Використання методу гібридизації соматичних клітин дає можливість вивчати метаболічні процеси в клітині, виявляти локалізацію генів у хромосомах, досліджувати генні мутації, механізми первинної дії генів і взаємодію генів, вивчати мутагенну і канцерогенну активності хімічних речовин та мутагенної дії факторів навколишнього середовища. За допомогою методу гібридизації соматичних клітин можна встановити групу зчеплення генів у тварин і людини, краще зрозуміти природу спадкових захворювань та вирішувати проблеми диференціювання і розвитку.

Відомі такі методи генетики соматичних клітин: 1) просте культивування; 2) гібридизація; 3) клонування; 4) селекція.

Просте культивування – розмноження клітин на живильних середовищах з метою отримання в достатній кількості матеріалу для цитогенетичних, біохімічних, імунологічних та інших досліджень.

Гібридизація соматичних клітин – це злиття клітин двох різних типів, отриманих від різних людей, а також клітин людини з клітинами щура, миші, морської свинки, китайського хом'ячка, мавпи та ін. При злитті утворюються **гетерокаріот** (гібридна клітина з ядрами різних типів клітин). Цей метод дає змогу встановити групи зчеплення, послідовність розташування генів, створювати генетичні карти хромосом людини.

Клонування – отримання з однієї клітини (клону) багатьох клітин. Всі клітини будуть з однаковим генотипом.

Селекція – відбір клітин з певними властивостями при культивуванні на селективних, живильних середовищах.

Математичний метод застосовується для обробки результатів експериментів, при вивченні мінливості ознак, для оцінки ступеня надійності висновків, отриманих при математичному аналізі результатів дослідження.

Медико-генетичне консультування – спеціалізований найпоширенішим вид медичної допомоги та профілактики спадкових хвороб. Суть методу полягає у визначенні прогнозування народження дитини зі спадковою патологією.

Показники для медико-генетичного консультування є:

- народження дитини з вадами розвитку;

- встановлення або підозра на спадкову хворобу у родині;
- затримка фізичного розвитку;
- розумова відсталість у дитини;
- повторні спонтанні аборти, мертвонародження, викидні;
- близькоспоріднені шлюби;
- вплив шкідливих факторів довкілля у перший триместр вагітності;
- проблемне протікання вагітності.

Питання для самоперевірки

1. Вкажіть основні методи генетики людини.
2. Охарактеризуйте групи генів, які локалізовані у статевих хромосомах людини.
3. Що дає змогу встановити генеалогічний метод?
4. В чому суть методу складання родоводів?
5. Які ознаки аутосомно-домінантного успадкування?
6. Що таке пенетрантність?
7. Які ознаки успадковуються за аутосомно-домінантним типом?
8. Які ознаки успадковуються за аутосомно-рецесивним типом?
9. Які захворювання зумовлюються зчепленим зі статтю геном?
10. Охарактеризуйте захворювання при домінантному Х-зчепленому успадкуванні.
11. Охарактеризуйте захворювання при рецесивному Х-зчепленому успадкуванні.
12. Близнюковий метод і його значення у моно- і дизиготних близнюків.
13. Дерматогліфіка як науковий метод медичної генетики.
14. Охарактеризуйте розділи дерматогліфіки.
15. Охарактеризуйте біохімічні методи для діагностики хвороб обміну речовин.
16. У чому полягає метод популяційної статистики та мета його застосування?
17. Охарактеризуйте цитогенетичний метод.
18. Які методи генетики соматичних клітин вам відомі?

З історії науки

- В 1750 р. французький лікар П. Мопертюї описав успадкування полідактилії.
- В 1814 р. Дж. Адамсон описав деякі типи успадкування у дітей нормальних батьків, які були у кровному шлюбі.
- У 1876 р. швейцарський офтальмолог Горнер описав дальтонізм.
- Генетика людини як наука з'явилась внаслідок праць Ф. Гальтона (1822–1911). Він досліджував спадковість розумових здібностей у людей, таланту, обдарованості. В 1876 р. Ф. Гальтон запропонував близнюковий метод. Він

виділив серед близнят дві групи: однойцеві (монозиготні) і дwoйцеві (дизиготні).

- У 1892 р. Ф. Гальтон запропонував класифікацію візерунків на пальцях, яка дала змогу використовувати метод ідентифікації особи у криміналістиці.

- Широкі дослідження щодо вивчення особливостей дерматогліфіки проведені Т.Д. Гладковою (1966), а в спадковій зумовленості шкірних візерунків – І.С.Гусевою (1970, 1980).

- В 1900 р. К. Ландштейнер відкрив систему груп крові АВО, що дало можливість початку вивчення успадкування поліморфних ознак у людини.

- Лондонський лікар А. Гаррод (1857–1936) почав вивчати проблему порушення обміну речовин у людини при спадковому захворюванні алкаптонурії. В 1908 р. Дж. Харді – математик із кембріджського університету – і В. Вайнбер – лікар із Штутгарда – незалежно один від одного заклали основи популяційної генетики, сформулювали закон, який носить їх ім'я.

- У 20-30 рр. ХХ ст. ряд дослідників (Р. Фішер і Дж. Холдейн в Англії; С. Райт в США; Г. Дальберг у Швеції; Л. Хогбен і Ф. Бернштейн у Німеччині) внесли великий вклад в теорію генетики і еволюції в розробку статистичних методів вивчення людини.

- У 1912–1923 рр. К. Бріджес під керівництвом Т. Моргана працював над дослідженнями, присвяченими хромосомній теорії спадковості, вивчав хромосомні механізми визначення статі, сформулював теорію генетичного балансу, з якою пов'язане визначення статі у тварин.

- О.Ф. Захаров (1928–1986), радянський генетик, розробив оригінальну методику диференціального забарвлення хромосом людини.

- Англійський генетик Д.Б. Холдейн (1892–1964) проводив визначення частоти виникнення мутацій у людини, картування хромосом людини. Увів поняття про генетичний тягар у популяціях.

- Професор медико-генетичного інституту С.Г. Левіт в 1930–1937 рр. проводив дослідження з вивчення генетики цукрового діабету.

В ці роки радянські дослідники удосконалили методи вивчення хромосом і культивування лейкоцитів людини (А.Г. Андреас, М.С. Навашин, Г.К. Хрущов, П.І. Живаго та ін.) почали вивчати хромосомний комплекс людини, підійшли до відкриття хромосомних аберацій в розвитку спадкових хвороб, які були зроблені в 50-ті роки минулого століття вченими Франції й Англії.

- Великий внесок у загальну генетику людини зробили М.П. Дубінін, основні праці якого стосуються питань загальної та еволюційної генетики, та з О.С. Серебровський, який відкрив подрібнюваність гена, виявив явище ефекту положення гена (разом з Б.М. Сидоровим). Автор фундаментального посібника з генетики Д.Д. Ромашов, основні напрямки наукового дослідження якого – популяційна генетика, вивчав генетичну структуру популяцій, роль випадкових факторів у змінах її генофонду, разом з М.П. Дубініним розробив теорію генетико-автоматичних процесів; О.О. Малиновський, який вивчав генетичні кореляції в еволюції виду, зокрема значення плейотропії (множинна дія гена); В.П. Ефроїмсон зробив розрахунок частоти мутування генів у людини (1932),

вивчив генетичний поліморфізм у популяціях людини та його значення для спадково зумовленого і набутого імунітету; М.П. Бочков, основні праці якого присвячені проблемам вивчення частоти хромосомних та деяких генних хвороб, зробив розрахунки частоти мутацій у людини; С.М. Давиденков описав типи успадкування багатьох генетично зумовлених хвороб нервової системи; Б.М. Сидоров одержав дані про структуру інертних районів Х та Y хромосом і кросинговеру між ними. Вперше Сидоров отримав Х-хромосому з прикріпленням до неї сегменту Y-хромосоми.

Цікаво знати, що...

- Загальна кількість шлюбів між родичами варіює від 1 % до 10 %. Кількість шлюбів між двоюрідними сибсами в різних країнах така (%): Австрія – 0,53; Португалія – 1,4; Іспанія (сільське населення) – 4,67; Японія (міське населення) – 7,12; Індія (Каста Парієв) – 12,9; Бразилія (сільські райони) – 19,55; острів Фіджі – 29,7.

- В деяких мусульманських групах в Індії 40 % шлюбів близькоспоріднені.

- Спостерігаючи за нащадками від близькоспоріднених шлюбів, була встановлена велика кількість захворювань у дітей, які народились від них. Так, серед ескімосів і лише на Алясці зустрічається артрогрипозний синдром. 17 випадків цього синдрому виявлено у 7 родин. Він обумовлений аутосомно рецесивним геном, частота якого складає біля 4 %. У 29 чоловіків із 14 ескімоських і індійських родин виявлена спадкова метгемоглобінемія. Частота цього гена складає в середньому 4 %, а серед груп індіців – 7 %. У 12 ескімоських родин виявлено 15 випадків адреногенітального синдрому.

- При алькаптонурії спостерігається 30–42 % близькоспоріднених шлюбів між батьками, при фенілкетонурії – 5–15 %, атаксії Фрідрайха – 10 %, амавротичної ідіотії – 15 %, 20 % альбіносів є нащадками від близькоспоріднених шлюбів.

- В США 22,5 % дітей від шлюбу між двоюрідними сибсами померли в ранньому віці проти 16% серед дітей від батьків які не були родичами; у Франції – 9,3% і 3,9% відповідно, в Японії 4,6 % і 1,5 %.

- У Швеції, гетерозиготне носійство мутантного гена амавротичної ідіотії складає 1:200, а серед євреїв (ашхеназі) ця цифра ще вища – 1:50. В середньому серед населення земної кулі вона не перевищує 1:500000. Серед білого населення Південної Африки спостерігається висока концентрація мутантного гена порфірії (1:100). Припускається, що він був завезений сюди голландцем-порфіриком і завдяки великій плодючості колоністів, що емігрували в Африку, швидко розповсюдився серед цього ізолята.

- В інших випадках накопичення мутантного гена пов'язано з природним відбором. Так, у Південній Сахарі висока частота серпоподібно-клітинної анемії обумовлена тим, що гетерозиготні носії гена не хворіють на тропічну малярію.

- Дослідження статевого хроматину внесло розуміння інтерсексуальних станів. До них відноситься синдром тестикулярної фемінізації, при якому у фенотипічно нормальної жінки виявляється відсутність статевого хроматину в клітинах слизової порожнини рота і нормальний чоловічий хромосомний комплекс ХУ. У цих жінок немає матки, піхва неглибока або її немає, є піхвова грижа, менструації немає, молочні залози розвинені нормально, жінка безплідна. При лапаротомії замість яєчників виявляються сім'яники. Цих жінок відрізняє надмірна діловитість, нейровегетативна нестійкість. Психіка має чисто жіночий характер.

- Дослідження статевого хроматину має велике значення для встановлення статі плода при захворюваннях, зчеплених зі статтю. Крім того, він допомагає встановити стать у новонароджених з дефектами статевих органів. Це необхідно як для своєчасної корекції вказаних дефектів, так і для правильного виховання цих дітей. Є вказівки про застосування методу вивчення статевого хроматину для посмертного визначення статі тканини в судово-медичній експертизі.

- Особливий інтерес викликає вивчення статевого хроматину при різних доброякісних і злоякісних пухлинах. Це питання ще повністю не вивчено, але деякий досвід уже є і можна зробити певні висновки. Зокрема, всі пухлини жіночих статевих органів за вмістом статевого хроматину діляться на 3 групи.

I група – пухлини чоловічої (ядерної) статі – тілець Барра мало – 1–19 %. Це найбільш злоякісні пухлини. Хворі швидко помирають, особливо при застосуванні чоловічих статевих гормонів. Дають швидше метастазування.

II група – проміжної ядерної статі – статевого хроматину 20–39 %. Прогноз також поганий, гормони протипоказані.

III група – клітини жіночого ядерного типу. Статевий хроматин виявляється в 40–70% клітин. Хворі третьої групи дають найбільший відсоток виживання, успішно лікуються гормонами, довго немає метастазів. Їм не рекомендується кастрація, якщо процес не поширений на яєчники.

Література

1. Айала Ф., Кайгер Дж.: В 3 т. – Современная генетика. – М.: Мир. 1987. – Т. 1. – 269 с.
2. Атраментова Л.А. Генетика человека: Учебное пособие. – Харьков, 1990. – 89 с.
3. Барна І.В., Барна М.М. Збірник задач і розв'язків з біології. Навч. посібник у 4-х частинах. – Тернопіль: Мандрівець. – 1998. – Ч. IV. – 80 с.
4. Бердишев Г.Д., Криворучко І.Ф. Медична генетика: навч. посібник. – К.: Вища школа, 1993. – 336 с.
5. Бочков Н.П. Генетика человека. – М.: Медицина, 1979. – 382 с.
6. Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.П. Медицинская генетика. – М.: Медицина, 1984. – 366 с.
7. Бужієвська Т.І. Основи медичної генетики. – К.: Здоров'я, 2001. – 136 с.

8. Лекції з медичної біології: Навч. Посібник / В.О. Корольов, В.М. Яригін, В.В. Синельщикова та ін.: За ред. В.О. Корольова, В.М. Яругіна. – К.: Вища шк., 1993. – 175 с.
9. Пішак В.П., Мешишен І.Ф., Пішак О.В., Мислицьки В.Ф. Основи медичної генетики.: - Чернівці: Мед академія, 2000. – 248 с.
10. Ростовцев В.Н. Генетика и диагноз. – Минск: Изд-во Университетское, 1986. – 192 с.
11. Слюсарев А.О., Жукова С.В. Біологія: Підручник / Пер. з рос. В.О. Мотузний. – К.: Вища шк., 1992. – 422 с.

РОЗДІЛ V СПАДКОВІСТЬ І ПАТОЛОГІЯ

Розвиток організму є складним, добре скоординованим поєднанням таких процесів як поділ клітин, їх взаємодія, генна регуляція та диференціація. Будь-який вплив, що порушує ці процеси, може викликати *вади розвитку* зародка.

Серед чинників, що зумовлюють вади розвитку організму, розрізняють ендогенні (спадкові) та екзогенні (зовнішні). Внаслідок їх впливу майже половина всієї кількості зародків не доживає до народження. У більшості з них, аномалії виявляються на дуже ранніх стадіях, і такі зародки не можуть імплантуватися в стінку матки. Інші зародки імплантуються, але не можуть закріпитися у стінці матки настільки, щоб вагітність була успішною.

Таким чином, найбільш аномальні зародки спонтанно абортуються навіть до того, як жінка дізнається про свою вагітність.

Згідно з дослідженнями вчених, 13 із 34 зародків у віці від 1 до 17 діб мали ті чи інші аномалії. Майже 90 % плодів, абортіваних до місячного віку, були аномальними. Це свідчить, що розвиток багатьох зародків людини порушується рано і вони гинуть.

У період, коли плід знаходиться в утробі матері, дефекти розвитку легень, кінцівок або рота не є загрозою для виживання і народження дитини, адже в цей час її розвиток не залежить від цих органів. Проте ці дефекти можуть серйозно загрожувати життю дитини після її народження.

Приблизно 5 % новонароджених мають виражену вродливість, яка може бути безпечна для життя або ж становити собою тяжкі відхилення від норми.

1. Чинники виникнення аномалій розвитку організму. Поняття про тератогени та їх дію

Основні поняття теми: вади розвитку, тератогени, тератологія, тератогенез, критичні періоди.

Фактори середовища, які здатні викликати порушення розвитку, каліцтва називаються *тератогенними* (потвора, вродок). У різні періоди розвитку ембріон виявляється чутливим до тих чи інших фізичних факторів і хімічних речовин які потрапляють в організм матері.

Забруднення довкілля мутагенами обумовлює зростання числа уражених генів, збільшується генетичний тягар у популяції людей. Це велика ймовірність росту частки людей із спадковими захворюваннями і ризиком виникнення хвороб екзогенного походження.

Серед загальної кількості захворюваності населення спадкова становить 15–20 %. На сьогоднішній день відомо до 4 тис. спадкових захворювань і кількість їх зростає.

У структурі захворюваності, інвалідності та смертності дітей раннього віку вроджена (не зумовлена спадковістю) і спадкова патологія займають одне з

провідних місць. За даними медичних досліджень, 20 % причин смертності дітей становлять вроджені аномалії розвитку.

Наука про вроджені аномалії називається *тератологією* (грец. *teras, teratos* – виродок, виродливість), а чинники, відповідальні за їх виникнення, – *тератогенами* (створювачами чудовиськ, монстрів).

Існує багато різних тератогенів – хімічних і біологічних, які здатні порушувати процеси ембріогенезу, спричинюючи аномалії розвитку. Механізм виникнення вад розвитку називається *тератогенезом*.

Вивчення дії тератогенів почалося у 20-х роках XIX століття у Франції і пов'язане з дослідженнями Е.Ж. Сент-Ілера та його сина Ісидора. Вони стали однією з перших дослідницьких груп, що почала експериментувати на зародках тварин з метою вивчення реакції організму на різні втручання. Загалом зусилля вчених були спрямовані на виявлення помилок в ембріогенезі, які призводили до народження нащадків з аномаліями розвитку. Експерименти проводилися на тваринах і полягали у спробах шляхом штучної зміни зовнішніх умов викликати аномалії розвитку зародка. І хоча у більшості випадків ці дослідження не були успішними, вони підготували ґрунт для більш тонкого аналізу аномалій розвитку тварин. Так, Дарест (1877) провів тисячі дослідів і простежив, як виникають аномалії у курей, починаючи з ранніх стадій розвитку, а Лоран Шабрі (1886) з'ясував, що порушення на ранніх стадіях розвитку впливають на структуру дорослого організму.

На сьогодні відомо, що тератогени діють упродовж *критичних періодів*. Для розвитку будь-якого органу найбільш критичним періодом є час його росту і утворення специфічних для нього структур. Різні органи мають свої критичні періоди, хоча період між 15 і 60 добами – критичний для багатьох з них. Серце формується між 3-ім і 4-им тижнями, мозок і скелет чутливі до шкідливих впливів, починаючи з 3-го тижня після зачаття і впродовж усієї вагітності.

Основними цитологічними механізмами дії тератогенів є порушення процесів детермінації, проліферації і міграції клітин унаслідок відхилень в функції геному, а, можливо, змін у структурі та функціях рецепторів клітинних мембран.

Виникнення тієї чи іншої аномалії розвитку спричиняє вплив тератогенного чинника певної природи, а також видові, індивідуальні, вікові та інші особливості організму, на який діє тератоген. Одну й ту ж ваду може викликати дія різних чинників і, навпаки, різні аномалії розвитку виникають внаслідок дії одного й того ж чинника.

Причини народження дітей із вродженими аномаліями розвитку можуть бути різні. Дитина з вродженою патологією може народитися у неповнолітніх матерів (3 %) або у жінок, які старші за 30 років (20 %). Причому 7,1 % дітей з аномаліями розвитку народжуються від жінок вік яких перевищує 35 років. У віковій групі жінок, старших за 40 років, ризик появи аномальних нащадків у 16 разів вищий, ніж у матерів віком 20–24 роки.

З ризиком народження аномальних дітей пов'язаний також порядковий номер вагітності та пологів жінки. Так, у групі матерів, які мали перші чи другі пологи, частота реєстрації уроджених вад розвитку становить 6,1 і 6,3 %, тоді як

у групі матерів, котрі мають треті пологи і більше, частота народження дітей з вадами розвитку зростає втричі і становить 20,4 %. Отже, вік матері є фактором ризику, що призводить до вияву патологічної дії тих чи тих агентів (тератогенів). Тератогенний ефект може спричинити навіть дія механічних чинників, до яких відносять тиск, струси, механічні травми тощо.

Природа тератогенів різна – фізична, хімічна та біологічна. Згідно із сучасною класифікацією тератогени об'єднуються у чотири основні групи (класи).

До першої групи тератогенів належать іонізуюче випромінювання та деякі лікарські препарати. Ці тератогени викликають генні мутації, спричиняючи розрив хромосом і змінюючи структуру ДНК. Такі аномалії розвитку, як ахондропластична карликовість (детермінується аутосомним домінантним геном, який викликає розвиток вкорочених кінцівок при нормальному тулубі) або синдром Роберта (аутосомна рецесивна хвороба, при якій у дитини спостерігається виражена редуція кінцівок, розщеплене піднебіння і сильне відставання у розумовому розвитку) (рис. 44, 45), є прикладами мутації за одним-єдиним геном. Інші вроджені захворювання зумовлені наявністю зайвих хромосом. Це, наприклад, синдром Дауна (наявність зайвої хромосоми у 21-й парі) і синдром Клайнфельтера (наявність зайвої X-хромосоми). Слід відзначити, що іонізуюче випромінювання навіть у малих дозах, не викликаючи патологічних зрушень в організмі, спричинює мутагенний вплив на статеві клітини.



Рис. 44. Розщілина верхньої губи

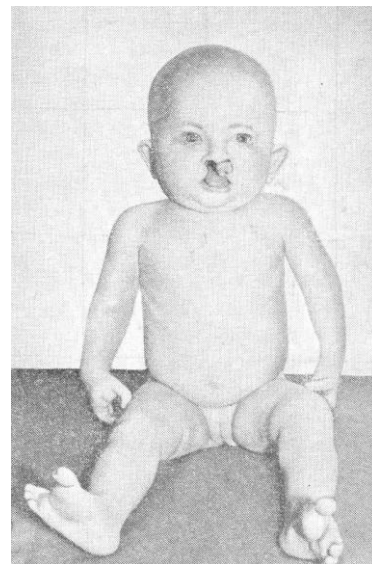


Рис. 45. Вроджені вади розвитку: розщілина верхньої губи, піднебіння, немає пальців на руках, частково на ногах

Друга група тератогенів представлена вірусами. Н. Грегг (1941) документально підтвердив, що у жінок, які перехворіли на краснуху (німецький

кір) у першій третині вагітності, в одному із шести випадків народжувалися діти з катарактою, хворобами серця і глухотою. Це перші наукові дані про те, що мати не повністю захищає плід від впливу зовнішнього середовища. Зазначимо, що чим раніше вірус краснухи вражає вагітну жінку, тим більший ризик, що постраждає зародок. Очевидно, що перші п'ять тижнів є критичними, тому що в цей час формуються серце, органи зору і слуху. Цитомегаловірус і вірус простого герпеса також є тератогенними. Інфікування раннього зародка цитомегаловірусом майже завжди є фатальним, а зараження більш пізніх зародків може призвести до сліпоти, глухоти, церебрального паралічу і затримки розумового розвитку.

Хромосомні аберації у соматичних клітинах можуть викликати віруси віспи, вітрянки, грипу, гепатиту, епідемічного паротиту тощо. Встановлено зростання хромосомних аберацій унаслідок зараження людини шигелою (збудником дизентерії). Вакцинація людей і тварин може бути причиною індукованого мутагенезу.

Мікроорганізми рідко бувають тератогенними, проте два з них, які належать до **третьої групи тератогенів**, можуть мати шкідливий вплив на людський зародок. *Toxoplasma gondii* – найпростіший організм, який переноситься кроликами і кішками (міститься також у їх фекаліях), – може проникнути у зародок через плаценту та викликати ураження мозку та очей у плода. *Treponema pallidum* – збудник сифілісу – може вбити ранній плід і викликати уроджену глухоту при дії на плід старшого віку.

Четверта група тератогенів представлена деякими лікарськими препаратами і хімічними сполуками, що зустрічаються у природі. Зокрема, хінін, алкоголь та наркотичні речовини (марихуана, опіати тощо), які добувають із рослин, можуть бути причиною вроджених вад розвитку. Так, хінін може спричинити вроджену глухоту. Алкоголь, спричинюючи хімічний індукований тератогенез, зумовлює виникнення кожної десятої ембріональної патології. За умови вживання вагітною алкоголю у кількості, більшій ніж 50-85 г на добу, може бути відставання в розумовому і фізичному розвитку дитини. Із десяти розумово неповноцінних дітей п'ятеро народжуються від батьків-алкоголіків.

Тератогенний ефект етанолу виражається у затримці росту й недоумкуватості, незвичному характері обличчя з типовими короткими очними щілинами і гіпоплазією верхньої щелепи, в аномаліях положення і функції суглобів, вадах розвитку серця, гідроцефалії, анцефалії, мікроцефалії і розумовій неповноцінності. (рис. 46, 47, 48, 49). Вважається, що останні три ознаки є наслідком сповільненого росту головного мозку.



Рис.46. Вроджені вади розвитку лицевого і мозкового черепа.

Негативно впливають на стан здоров'я майбутньої матері й дитини компоненти тютюнового диму. Зокрема, тератогенна дія нікотину виявляється у затримці розвитку плоду. Припускають, що наявність у повітрі окису вуглецю, котрий має високу спорідненість з гемоглобіном матері й особливо з гемоглобіном дитини, знижує кисневу ємність крові, що є основною причиною затримки росту плоду.

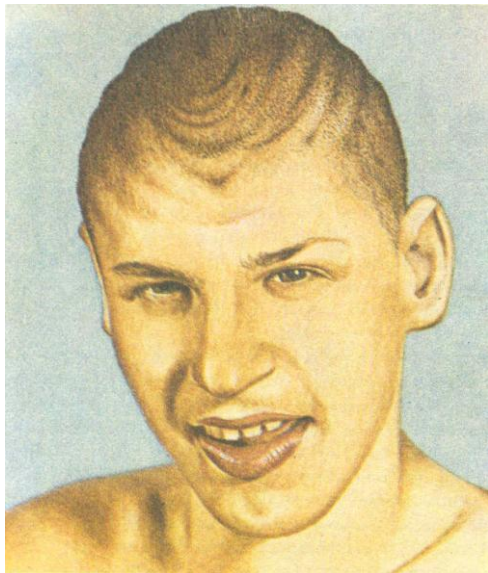


Рис. 48. Мікроцефалія. Надлишок шкіри на голові

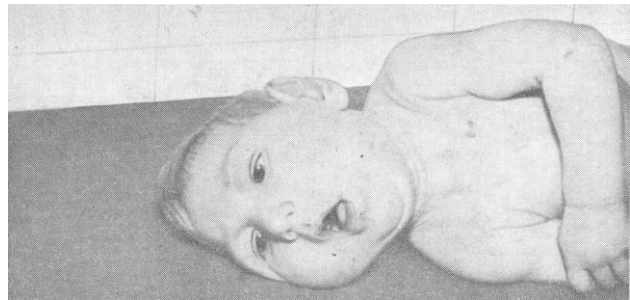


Рис. 47. Мікроцефалія

У жінок, які випалюють 20 і більше цигарок на день, часто народжуються діти із затримкою росту. Тютюнопаління також значно зменшує кількість і рухливість спермій у сім'яниках чоловіків, які викурюють близько 4-х цигарок на день (В.Кулікаускас, 1985). Крім цього, доведено, що ранні викидні у матерів, які палять, зустрічаються у 1,7 разів частіше, ніж у тих, котрі не мають такої шкідливої звички. Тютюнопаління під час вагітності є частою причиною передчасного відшарування плаценти, раннього розриву плідних оболонок, сідничного передлежання та ризику народження дітей з вадами обличчя ("вовча паща", "заяча губа"). Загрозливим для здоров'я новонародженого є і "пасивне куріння": у сім'ях, де є курці, аномалії розвитку дітей трапляються майже вдвічі частіше, ніж у родинях, де їх немає.

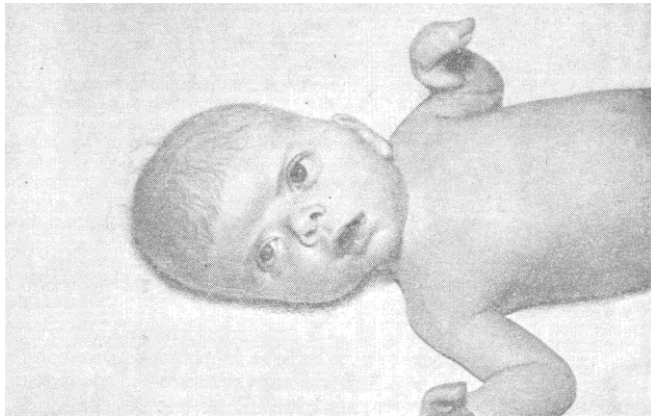


Рис. 49. Синдром Аперта: дефект розвитку черепа і пальців на руках, які зрослися

У вагітних жінок, що страждають на залежність від героїну (опіати), відзначається висока частота ускладнень, таких, як передчасний розрив плідних оболонок, затримка росту плоду, сідничне передлежання. Протягом перших днів у дітей, яких вони народили, відзначається висока смертність, особливо якщо матері приховують свою залежність, і тим самим перешкоджають ранній діагностиці синдрому лікарняної абстиненції у новонароджених. Крім того, існує ризик народження дітей з низькою масою тіла, обумовлений недоношеністю або затримкою внутрішньоутробного росту.

Сучасне індустріальне суспільство щороку "постачає" в довкілля сотні нових штучних речовин. Пестициди й органічні речовини, які містять ртуть, викликають порушення неврологічного характеру й аномалії у поведінці дітей, матері яких під час вагітності споживали їжу, що містила ці речовини. Підтвердженням цього є трагедія, яка трапилася у 1965 році з жителями японського селища Мінамата. Ртуть, яку одна з японських фірм скинула в озеро, потрапила в рибу, яку споживали місцеві жителі, в тому числі й вагітні жінки. Вроджені вади розвитку у народжених ними дітей – враження головного мозку і сліпота – стали відомі як хвороба Мінамати. До токсичних забруднювачів довкілля відносять також сполуки свинцю. Потрапляючи в організм людини, вони призводять до спонтанних викиднів, народження мертвої дитини, постнатальних вад розвитку.

До 1961 року існувало дуже мало відомостей щодо появи вроджених аномалій розвитку спричинених лікарськими препаратами. Два дослідники незалежно один від одного (Дж. МакБрайд, 1961; Р. Ленц, 1962) зібрали дані, які свідчать про те, що досить слабкий транквілізатор талідомід індукує появу у великій кількості синдрому вроджених вад, які до того часу зустрічалися досить рідко. Цей засіб, який тисячі людей вживали як снодійне, в Західній Європі у 50-х роках минулого століття випускала одна із західнонімецьких фармацевтичних фірм. Найбільш вираженою аномалією у дітей, народжених від жінок, що приймали талідомід, була **фокомелія** – стан, при якому довгі кістки

кінцівок або нерозвинені (амелія), або дуже різко редуковані (меромелія). В результаті такі діти мали кінцівки, які нагадували плавці тюленя (рис. 50).

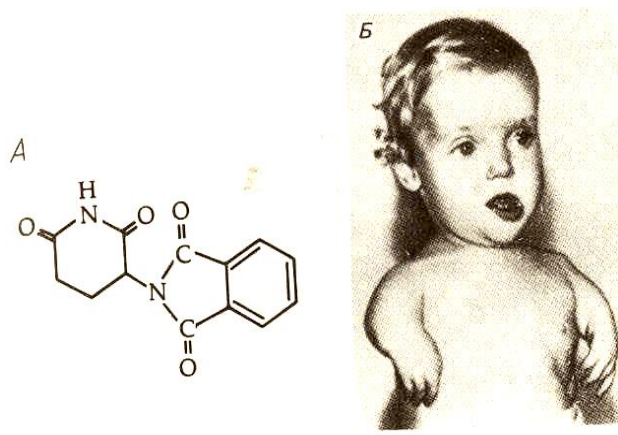


Рис. 50. Структура талідоміда і його тератогенний ефект

А. Хімічна структура талідоміда.

Б. Фокомелія у новонародженої дитини, мати якої вживала талідомід протягом двох перших місяців вагітності. (фото W. Scott).

До інших аномалій, спричинених вживанням талідоміду, належать різні вади розвитку серця, відсутність вушних раковин, деформований кишечник. За даними досліджень, аномалії розвитку були виявлені у більш ніж 7 000 дітей, що народилися у жінок, які вживали цей препарат.

У 80-х роках минулого століття вчені виявили новий тератоген – 13-цис-ретиноеву кислоту (РК). Ретиноеві кислоти є аналогами вітаміну А і можуть імітувати вплив вітаміну на диференціацію епітелію, проте вони менш токсичні, ніж високі дози самого вітаміну А. Ці аналоги стали доступні для споживання у 1982 році у вигляді препарату "аккутан". Фармацевти попереджали, що його не слід вживати вагітним жінкам. Леммер із групою дослідників (1985) вивчив групу жінок, які з необачності користувалися цим препаратом і вирішили зберегти вагітність. Із 59 дітей 26 народилися без помітних дефектів, 12 були спонтанно абортовані і 21 дитина народилася з вираженими вродженими аномаліями: відсутність вух або їх дефекти, відсутність або зменшення щелеп, розщеплене піднебіння, аномальну артеріальну дугу, неповноцінний тимус і вади ЦНС.

Тератогенну дію має також препарат хлорідин, який використовують для лікування і профілактики малярії, токсоплазмозу і деяких інших протозойних хвороб. Він може спричинити утворення мозкових гриж, мікроцефалію і аномалії будови кінцівок.

Антибіотик актиноміцин Д, не викликаючи токсичної дії на організм матері, порушує процес формування органів (органогенез) і тканин (гістогенез) ектодермального походження, особливо очей і мозку.

У наш час відомо близько 50 000 штучних хімічних речовин, які застосовуються на практиці, і приблизно від 2 000 до 5 000 нових з'являються щороку. Проблема моніторингу тератогенного ефекту цих препаратів на

сьогодні є надзвичайно важливою. Поки що сьогодні немає єдиної думки про те, як потрібно випробовувати ці речовини на тератогенність, проте очевидно, що зазначена проблема є не тільки медичною, але й етичною. Оскільки людство виробляє все більше і більше синтетичних речовин для споживання і лікування, агресивно втручається в довкілля, саме тому, потрібно подбати про усунення ризику для здоров'я і життя як дорослих людей, так і дітей.

2. Фактори ризику, що ускладнюють перебіг вагітності і народження здорової дитини

Основні поняття теми: перинатальний, неонатологія, неонатальний період, гестаційний вік, критичні періоди гестації, стадія орогенезу, стадія органогенезу і плацентажії, тератогенний календар, фетальний період, гестози, петрифікати.

За даними останнього перепису населення, в Україні проживає 12,5 млн. жінок, які потенційно можуть народжувати. Для поліпшення здоров'я матері і дитини в Україні існує низка важливих документів, серед яких Закон «Про державну допомогу сім'ям з дітьми», довгострокова Програма поліпшення становища жінки, сім'ї, охорони материнства і дитинства, Програма імунопрофілактики, Програма промислового виробництва продуктів харчування, Програма «Діти України» та ін.

Необхідними умовами народження здорової дитини є планування вагітності, стан загального і репродуктивного здоров'я батьків (як матері, так і батька). Крім того, вагітність повинна бути бажаною: майбутню дитину потрібно очікувати з любов'ю.

Стан здоров'я дитини залежить від умов внутрішньоутробного розвитку, перебігу вагітності, пологів, адаптації у перші дні життя. Значно підвищують ризик недоношеності, народження дитини з патологією, попередні аборти. Практика акушерства доводить, що жінка, яка вже народжувала, після двох-трьох абортів не може народити здорову дитину. Щорічно в Україні робиться близько 700 тисяч абортів (67 на 1 000 жінок дітородного віку), що у 1,5 рази перевищує кількість пологів. Порівняємо: в Нідерландах і Голландії на 1 000 жінок кількість абортів становить 5,6, у Канаді – 10,2, у США – 27.

В Україні кожного року близько 40 тис. жінок не доношують вагітність. За останні 10 років у п'ять разів зросла кількість дітей, які мають глибоку недоношеність, а дітей із вродженими вадами розвитку – втричі.

Кількість інвалідів, зареєстрованих в органах соціального забезпечення, становить 4 % усього населення України. З 10 тис. українців 40, 9 є інвалідами з дитинства, у тому числі віком до 16 років. Серед причин дитячої інвалідності на першому місці – хвороби нервової системи та органів чуття (41,9 %), на другому – психічні розлади (30,6 %), на третьому – вроджені аномалії розвитку (8,2 %). Станом на 2009 рік в Україні проживає понад 25 тис. дітей, які страждають на дитячий церебральний параліч, близько 29 тис. – з відставанням

у розумовому розвитку, близько 10 тис. глухих і 1,5 тис. сліпих. Понад 10 тис. дітей мають вроджені аномалії розвитку.

Вроджені аномалії розвитку, а також більшість захворювань центральної нервової системи, дихальної, імунної та системи травлення у дітей формуються у **перинатальний** (внутрішньоутробний) та **неонатальний** (перший місяць життя) періоди.

Упродовж останніх 20 років сформувалася нова галузь медицини – **неонатологія**, яка вивчає фізіологію і патологію новонародженої дитини з урахуванням особливостей внутрішньоутробного розвитку плоду та новонародженого. Перші 28 днів після народження охоплюють неонатальний період, тобто період новонародженості.

Перинатологія вивчає фізіологію внутрішньоутробного розвитку плоду, перебіг вагітності і пологів, адаптацію немовлят у перші шість днів життя (рис. 51). Як відомо, вагітність жінки триває 9 місяців.

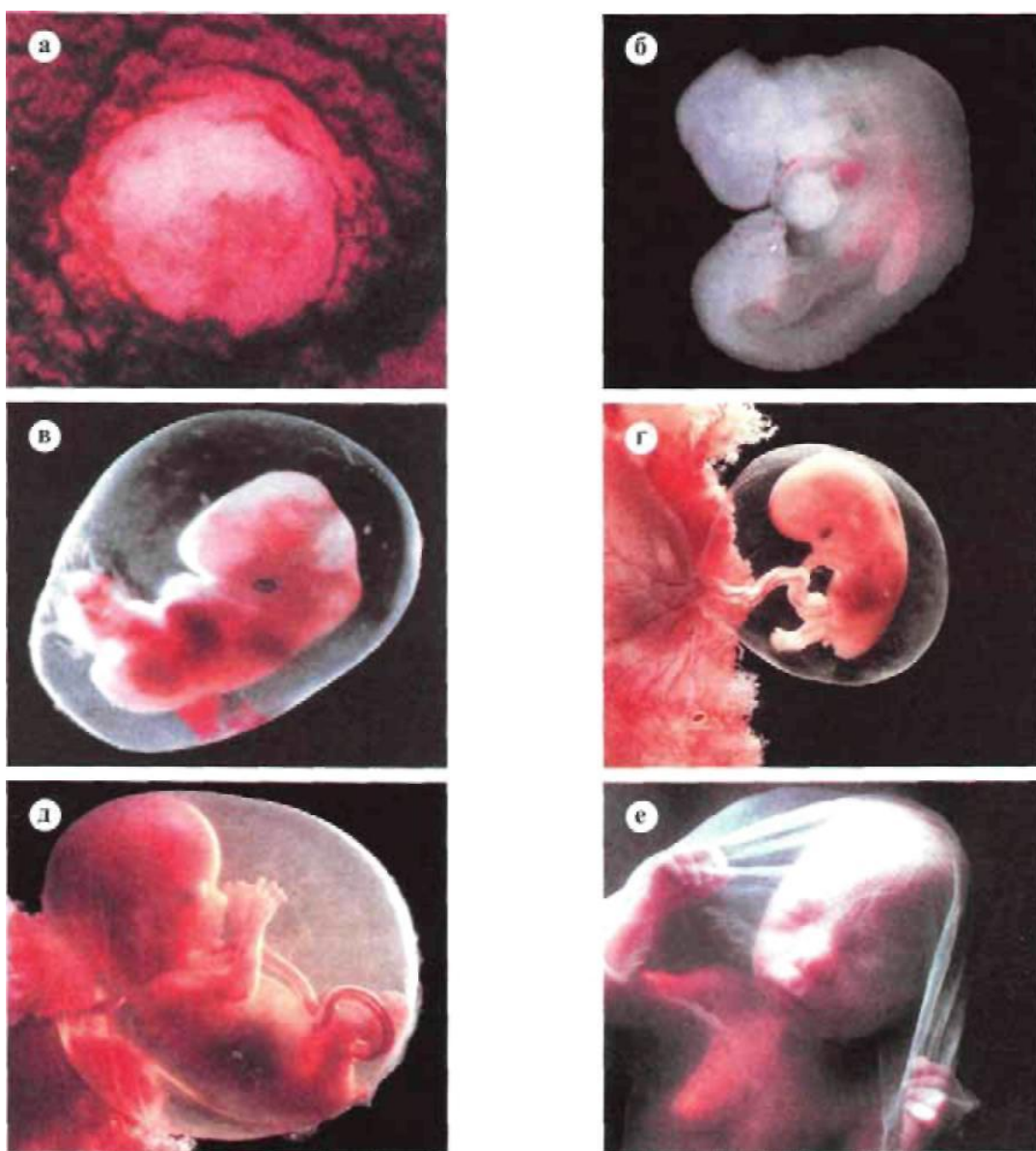


Рис.51. Ембріогенез: а – імплантація зиготи у стінку матки; б – чотири тижні; в – шість тижнів; г – сім тижнів; д – три місяці; е – чотири місяці

Вік внутрішньоутробного розвитку плоду підраховують від моменту зачаття у тижнях і називають *гестаційним*. Будь-які несприятливі впливи, які діють на жіночий організм, можуть призвести до порушення у будові й дозріванні статевих клітин, що є причиною виникнення в них мутацій або появи аномалій розвитку новонародженої дитини.

Період внутрішньоутробного розвитку, тобто гестації, починається з моменту запліднення яйцеклітини і триває близько 280 - 286 днів. Спеціалісти умовно поділили його на три періоди, кожен з яких має свою специфіку. Перший період триває до 16 днів вагітності (перші три тижні), другий починається з 17-го і закінчується 75-м днем (перші три місяці), третій – починається з 76-го дня і триває до народження дитини.

У перший період (стадія *прогенезу*) відбувається запліднення, рух заплідненої яйцеклітини по маткових трубах до порожнини матки. Потім настає *імплантація* (лат. *implantatio* — садження, пересаджування) — процес прикріплення зародка до стінки матки і проникнення його в тканини її слизової оболонки, який здійснюється на 7-8 добу після запліднення. У жінок з гострими і хронічними гінекологічними захворюваннями, а також у тих, хто мав попередні аборти, ендокринні захворювання, імплантація заплідненої яйцеклітини може не відбутися. У передімплантаційний період гине і відторгається майже 70 % яйцеклітин, тобто цей період можна виділити як *перший критичний період гестації*.

Із 16-го дня вагітності настає стадія *органогенезу* і *плацентації*, тобто формування внутрішніх органів і систем зародка і плоду, яка триває до 75-го дня вагітності. Органогенез починається з процесів диференціювання нервової трубки і системи кровообігу з наступним формуванням інших органів і систем організму. Формування *плаценти* (лат. *placenta* — пиріг, коржик) — позазародкового органа, який забезпечує постійний зв'язок між організмом матері і плоду, відбувається між 8 і 11 тижнем гестації. Через плаценту здійснюється живлення плоду, його дихальна і видільна функції, надходження захисних тіл (антитіл).

Цей період вважається *другим критичним періодом* вагітності, оскільки саме в цей час під впливом різних несприятливих чинників формуються вроджені вади плоду і новонародженого. Тому в цей період для вагітної жінки дуже небезпечним є вживання медикаментозних препаратів, вплив шкідливих хімічних і фізичних факторів.

У результаті дії несприятливого фактора на організм матері порушується нормальний процес закладки та диференціації органів і систем майбутньої дитини. У більшості випадків це призводить до розвитку вад у зародка чи плоду, несумісних з життям, абортациї або викидня.

Перенесені гострі вірусні інфекційні захворювання (краснуха, герпес, ГРЗ) у перші 75 днів гестації можуть призвести до самовільного переривання вагітності, формування вроджених вад розвитку центральної нервової системи, серця. Механізми розвитку порушень нервової системи різні: пряма руйнівна дія збудника на нервові клітини, вибіркоче пригнічення росту та диференціації нейронів, запальні процеси у мозкових оболонках тощо.

Застосування антибіотиків тетрациклінового ряду викликає порушення у закладанні й формуванні зубів. Застосування гормональних препаратів у цей період зумовлює порушення формування статевої диференціації плоду і новонародженого. Небезпечним є використання антигістамінних препаратів, сульфаніламідів.

Різні порушення обміну речовин, нестача, а іноді й надлишок деяких вітамінів, інфекційні хвороби вагітної жінки здатні викликати тяжкі порушення розвитку зародка і плоду. Зокрема, нестача вітамінів групи В є причиною морфологічних каліцтв і порушень у будові внутрішніх органів. Існують критичні періоди у закладанні, формуванні та розвитку тих або інших органів чи систем організму зародка (з 1 по 9 тиждень ембріогенезу) і плоду (період розвитку плоду починається з 9-го тижня вагітності й триває до народження дитини). Це так званий **тератогенний календар**, згідно з яким визначаються строки високого ризику виникнення аномалій розвитку для кожної функціональної системи організму. Так, для розвитку мозку найвищим ступенем ризику є 3–11 тиждень гестації, серця – 2–7 тиждень, очей – 4–7 тиждень, кінцівок – 4–8 тиждень, зубів – 6–12 тиждень, шлунково-кишкового тракту – 10–11 тиждень.

Між часом дії патогенних факторів на зародок чи плід існує закономірність: чим раніше діє фактор, тим пагубніша його дія. Так, за допомогою клінічних досліджень встановлено, що під час першої половини вагітності, а особливо першої її третини, організм майбутньої дитини є найбільш вразливим до дії несприятливих чинників.

Голодання або нестача в їжі матері таких важливих інгредієнтів як вітаміни та білок, можуть призвести до виникнення аномалій розвитку зародка чи навіть до його загибелі.

Одним із чинників, який згубно діє на організм матері й розвиток плоду, є іонізуюче випромінювання. Непряма дія радіації на плід (через організм матері) пов'язана із загальним порушенням фізіологічних функцій матері, а також зі змінами, які відбулися в тканинах і судинах плаценти. Найбільшу чутливість до опромінення мають клітини нервової системи і кровотворних органів ембріона.

З 12 тижня вагітності починається **фетальний** період внутрішньоутробного розвитку плоду, який поділяється на ранній (76–180 днів) і пізній (181–280 днів). Це **третій критичний період** у розвитку плоду.

Протягом раннього фетального періоду (до 28 тижнів) плід функціонально ще не зрілий, триває його ріст і розвиток внутрішніх органів. У цей період вплив негативних факторів на плід може спричинити самовільне переривання вагітності, передчасні пологи, формування малих аномалій розвитку, народження хворої, недоношеної дитини. З-поміж ускладнень у перебігу вагітності особливо необхідно виділити інфекції групи TORCH (Т – токсоплазма, R – *rubella* (вірус краснухи), С – цитомегаловірус, Н – вірус герпеса).

Отже, основними збудниками інфекцій цієї групи є токсоплазма, вірус краснухи, цитомегаловірус, герпес-вірус, а також мікоплазми, хламідії тощо.

TORCH інфекції призводять до пошкодження центральної нервової системи плоду і новонародженого, недоношеність, безпліддя, мертвонароджуваність. Зокрема, при вродженій краснусі спостерігаються різноманітні ураження очей, найчастіше катаракта (помутніння кристалика). Можуть виявлятися також вади розвитку серця, наднирників, кишечника, аномалії скелета. Під час інфікування вірусом герпесу, крім ураження нервової системи, спостерігаються серцево-судинні порушення, зумовлені змінами серцевого м'яза, виразки на шкірі, слизовій оболонці рота та рогівці ока тощо.

Специфічними ознаками внутрішньоутробного токсоплазмозу плоду є порушення нервової системи, недорозвинення очей (мікрофтальм – зменшення розмірів очного яблука), атрофія зорового нерва, катаракта, запалення судинної оболонки ока, сліпота, послаблення слуху або глухота, порушення процесів окостеніння, ендокринні розлади, що виявляються у дитини вже після народження.

У вагітних жінок TORCH-інфекції проявляються симптомами респіраторних захворювань, грипозоподібного стану або загрозою переривання вагітності. Під їх впливом активізуються хронічні вогнища інфекції в організмі, що значно підвищує ризик патології плоду і народження хворої дитини.

Небезпечним для здоров'я дитини є внутрішньоутробне інфікування плоду через організм матері збудником сифілісу – блідою трепонемою. Для раннього вродженого сифілісу характерні різні висипання на шкірі та слизових оболонках, часті переломи кісток, запалення судинних оболонок очей новонародженого. Пізній вроджений сифіліс виявляється у патологічній зміні зубів, помутнінні рогівки, глухоті. Можуть спостерігатися деформації кісток: вип'ячування чолових кісток, викривлення трубчастих кісток, западання носа.

Ускладнюють перебіг вагітності захворювання серцево-судинної системи, нирок, легень, шлунково-кишкового тракту майбутньої матері. Особливо високий ризик для плоду виникає у вагітних із цукровим діабетом, тяжкими захворюваннями нирок. Згубний вплив на розвиток плоду мають алкоголь, нікотин, наркотики, неконтрольовані статеві контакти. Все це може спричинити аномалії чи затримку внутрішньоутробного розвитку дитини, передчасне народження, мертвонароджуваність.

Ознаками, які свідчать про патологію, є маловоддя або багатоводдя, патологія плаценти – *петрифікати*, що викликають порушення кровообігу в плаценті, TORCH-інфекцію. Усе це можна встановити за допомогою ультразвукової діагностики (УЗД) вагітної.

Останнім етапом у розвитку плоду є пізній фетальний період. Він починається з 28 тижня гестації і триває до народження дитини. У цей період плід уже функціонально зрілий, життєздатний у разі передчасних пологів. Він уже спроможний формувати реакцію запалення, тому під дією TORCH інфекцій дитина може народитися недоношеною та інфікованою.

Відповіддю на інфікування в цей період можуть виступити запальні процеси, що розвиваються у диференційованих тканинах мозку. Саме вони викликають набряки мозку, підвищене кровопостачання судин, крововиливи, розширення порожнин шлуночків мозку, тромбози дрібних і середніх судин,

формують ділянки руйнування нервової тканини з утворенням порожнин і кіст, розростання сполучної тканини тощо.

Симптоми ураження нервової системи виявляються у неонатальний період. До тяжких порушень нервової системи належать такі вади розвитку нервової системи як мікроцефалія (аномально зменшений черепний відділ голови), гідроцефалія (водянка мозку), спинномозкові та черепно-мозкові грижі різних розмірів і локалізації.

Локалізоване ураження нервової системи може виявлятися у вигляді косоокості, ністагму (мимовільний рух очних яблук по горизонталі чи вертикалі), асиметрії обличчя, розладів фонації та ковтання, парезів кінцівок (неповного паралічу) тощо. Симптоми ураження нервової системи у цих випадках зумовлені бактеріальними чи вірусними менінгоенцефалітами.

Негативно впливають на розвиток плоду такі стани як гестози (нефропатії вагітних), гіпертонічна хвороба, пороки серця вагітних, цукровий діабет та інша ендокринна патологія. Так, у випадку порушення функції залози внутрішньої секреції у матері може відбутися гіпертрофія (надмірне збільшення) відповідної залози плоду.

Підвищують ризик народження хворої дитини хронічні вогнища інфекцій – хронічний пієлонефрит, кольпіт (запалення слизової оболонки піхви) тощо. Особливо слід звернути увагу на грибкові ураження статевих органів вагітної, які значно підвищують можливість народження дитини з грибовою інфекцією. Одним із прикладів такого захворювання, яке досить часто зустрічається, є кандидоз (молочниця), збудником якого є гриби роду *Candida*.

Необхідно також мати на увазі, що статеві клітини (овоцити) у жінки, вік якої перевищує 35 років, більш чутливі до мутаційних змін під дією несприятливих впливів зовнішнього середовища порівняно з жінками молодшого віку. Тому вагітним жінкам віком понад 35 років бажано обстежитися на визначення α -фетопротеїну для встановлення вроджених аномалій розвитку плоду.

З метою забезпечення оптимальних умов для внутрішньоутробного розвитку плоду в Україні розроблено комплекс профілактичних і лікувальних заходів, які об'єднуються спільною назвою – антенатальна (допологова) охорона плоду. Основні заходи, спрямовані на забезпечення нормального розвитку плоду і охорону здоров'я новонародженої дитини проводяться в жіночій консультації. Проте, навіть за умови доброї організації роботи її персоналу, головна роль у формуванні та збереженні здоров'я новонародженої дитини належить жінці – майбутній матері.

3. Роль спадковості та навколишнього середовища у генезі хвороб

Основні поняття теми: дефекти обміну речовин, лікарські хвороби, спадкові хвороби, пенетрантність, генні мутації, моногенні, полігенні хвороби, сімейні хвороби, транзиції, делеції, інверсії, трансверсії, міссенс-мутації,

нонсенс-мутації, аберації, дефішенсі, дуплікації, інверсії, транслокації, транспозиції, інверсії-вставки.

Нинішня екологічна ситуація в Україні може характеризуватися як кризова: забруднення навколишнього природного середовища досягло рівня, коли воно негативно впливає на здоров'я людини. Без знання біологічних зв'язків між організмом людини і довкіллям та розуміння їх взаємодії неможливо розкрити поліетіологічні синдроми захворювань, застосувати ефективні заходи щодо запобігання та лікування.

У зв'язку з негативним впливом довкілля на здоров'я людини особливого значення набуває збереження повноцінної спадковості. Доведено, що генетична програма зазнає змін під впливом мутагенів. У США щорічно синтезується до 200 000 нових хімічних сполук, частина з яких токсична для людини. У лікарському арсеналі налічується понад 50 000 ліків, з'явився новий термін – **лікарські хвороби** – захворювання внаслідок неконтрольованого вживання ліків.

Забруднення довкілля мутагенами обумовлює зростання числа уражених генів, збільшується генетичний тягар у популяції людей. Це велика ймовірність збільшення відсотка людей із спадковими захворюваннями і ризиком виникнення хвороб екзогенного походження. Звідси стає актуальною проблема не тільки екологічної, але і генетичної катастрофи.

Серед загальної кількості захворюваності населення спадкова становить 15–20%. На сьогоднішній день відомо до 4 000 спадкових захворювань і кількість їх зростає.

Встановлено, що через генетичні порушення 1 із 130 зародків гине в перші дні, 25 % припиняють своє існування в більш пізні строки вагітності. Із 40 новонароджених один з'являється мертвим, 40 % дитячої смертності зумовлено спадковими дефектами, 5–12 % новонароджених мають вроджені генетичні дефекти, які зумовлені дефектом хромосом або мутаціями окремих генів. Кожна людина має 5–10 потенційно шкідливих генів, які передаються нащадкам разом з нормальними.

У людини описано 2 000 генних мутацій, які призводять до **дефекту обміну речовин**.

З генетичного погляду, всі хвороби залежно від дії спадкових факторів та факторів середовища поділяють на 4 групи:

- ✓ До 1-ї групи відносяться **спадкові хвороби**. Прояв патологічної дії мутації, як етіологічного фактора, практично не залежить від довкілля. До захворювань цієї групи відносяться хромосомні та генні спадкові хвороби з повним їх проявом (синдром Дауна, нейрофіброматоз, гемофілія, фенілкетонурія, муковісцидоз, ахондроплазія тощо). Хвороба може проявлятися не тільки у дитячому, а й у будь-якому віці, наприклад, середній вік початку хвороби Гентингтона 38-40 років.
- ✓ Хвороби 2-ї групи зумовлені **етіологічним фактором**, проте для пенетрантності (частота фенотипічного прояву гена серед носіїв цього гена) мутантних генів необхідна наявність відповідного фактора довкілля. До

таких хвороб належать деякі форми подагри, діабету, фармако- і екогенетичні хвороби. Ці хвороби можна віднести і до груп хвороб із спадковою схильністю. Так, наприклад, при гама-глобулінемії спостерігається дефект ділянки ДНК, де запрограмована структура білка γ -глобуліну. У дитини не виробляється білок (захисні антитіла), і такі діти хворіють стафілококовими інфекціями (отит, риніт, пневмонія тощо).

- ✓ У третій групі хвороб етіологічними факторами є вплив середовища, проте частота виникнення та прояв залежать від спадкової схильності. До таких хвороб відносять атеросклероз, гіпертонічну хворобу, туберкульоз, екзему, псоріаз тощо. Вони виникають під дією чинників довкілля.
- ✓ До 4-ї групи хвороб відносяться хвороби, які не пов'язані зі спадковістю. Сюди відносяться травми, інфекційні хвороби, опіки, психічні розлади тощо. Генетичні фактори можуть впливати тільки на перебіг патологічних процесів.

Внаслідок дії бактерій, отрут, вірусів, погіршення харчування тощо порушується білковий, ліпідний, полісахаридний обмін, проте не зачіпаються спадкові структури клітини. При враженні ДНК дефект гена передається дочірним клітинам, які будуть утворювати змінені білкові молекули, що призведе до захворювання. При подальшому розмноженні клітин дефект не зникне, а буде передаватися від покоління до покоління.

Спадковими називають хвороби, етіологічними чинниками яких є мутації, які спричиняються впливом променевої енергії, хімічних речовин, біологічних факторів.

Ультрафіолетові промені відносяться до електромагнітних коливань, але іонізації вони не спричиняють, їх дія на організм пов'язана з утворенням у тканинах збуджених молекул та атомів. Залежно від довжини хвилі УФ-промені мають різну мутагенну активність. Для одержання мутацій широкого застосування набули γ -промені, промені Рентгена та нейтрона. Іонізуюче випромінювання викликає переважно хромосомні перебудови, які супроводжуються різкими змінами структури і функції організмів.

Мутагенну активність проявляють чотири умовних групи хімічних факторів зовнішнього середовища: пестициди, промислові отрути, харчові домішки, ліки.

Кожний із хімічних мутагенів може спричинити як хромосомні розриви, так і генні мутації. Але, на відміну від фізичних мутагенів, переважно індукують генні мутації, їх дія триваліша, мутації з'являються не зразу, а через певний час. До хімічних мутагенів відносять і деякі лікарські препарати, які викликають широкий спектр мутацій – від точкових до пошкодження всього хромосомного набору.

Хромосомні аберації у соматичних клітинах можуть викликати віруси віспи, вітрянки, грипу, гепатиту тощо. Через зміни в генетичному апараті соматичних клітин виникають вроджені захворювання, злоякісні новоутворення, схильність до різних захворювань тощо.

Термін **спадкові хвороби** не адекватний терміну вроджені хвороби, які можуть бути обумовлені спадковими і неспадковими факторами. До

неспадкових факторів відносяться всі вроджені вади, які виникають внаслідок тератогенної дії зовнішніх факторів, вроджені інфекції (сифіліс, краснуха та ін.).

Термін **сімейні хвороби** також не є синонімом терміну спадкові хвороби. Сімейні хвороби можуть бути спадковими і неспадковими. Цей термін не говорить ні про що, крім того, що захворювання зустрічається серед членів однієї родини, а саме поняття родини включає родичів від двох до декількох поколінь. Хвороба може бути обумовлена впливом однакових патогенних факторів, які діють в родині: погане харчування, несприятливі умови життя, одна й та ж професія (шахтарі, ткачі).

Спадкові захворювання можуть проявлятися у вигляді **морфологічних** (заяча губа, вовча паща, короткопалість, брахідактилія, 6-палість рук, ніг); **фізіологічних** (гемофілія – незгортання крові, дальтонізм); **біохімічних** (брак тих чи інших ферментів) порушень.

Спадкові хвороби, залежно від рівня ураження спадкових структур, поділяються на дві великі групи: **генні** та **хромосомні**.

Залежно від рівня організації спадкових структур розрізняють **хромосомні, моногенні, полігенні** хвороби.

За кількістю залучених локусів у мутаційний процес генів розрізняють **моногенні** і **полігенні** хвороби. Група хромосомних хвороб визначається хромосомними і геномними мутаціями.

Генними (точковими) мутаціями називають зміни структури молекули ДНК чи РНК на ділянці одного гену. Розрізняють два основних типи точкових мутацій:

а) мутації зі зсувом рамки зчитування, які пов'язані з випадінням або вставкою одної чи декількох основ;

б) заміна основ.

За характером змін у послідовності нуклеотидів генні мутації поділяються на:

а) **транзиції** - заміна одної пуринової основи на іншу пуринову, чи піримідинової – на іншу піримідинову в межах одного і того самого полінуклеотидного ланцюга молекули нуклеїнової кислоти ($A \leftrightarrow G$, $T \leftrightarrow C$);

б) **перестановки** сусідніх нуклеотидів;

в) **випадіння (делеції)** одного або декількох нуклеотидів;

г) **вставки (інсерції)** одного чи декількох зайвих нуклеотидів;

д) **трансверсії** – заміна у полінуклеотидному ланцюгу пуринової основи на піримідинову або навпаки ($A \leftrightarrow T$, $G \leftrightarrow C$, $A \leftrightarrow C$, $G \leftrightarrow T$).

Заміни одного нуклеотиду на інший у триплеті поділяють на:

➤ **нейтральні** – змістове значення кодону не змінюється у зв'язку з виродженістю коду (завдяки йому одна й та сама амінокислота може кодуватись двома чи більшим числом триплетів);

➤ **міссенс-мутації** призводять до того, що зміст відповідного триплету (кодону) змінюється. У цьому випадку заміна у кодоні одного нуклеотиду на інший супроводжується амінокислотною заміною у полінуклеотидному ланцюгу. Ступінь фенотипового прояву такої мутації залежить від того,

яка саме амінокислота стала на місце традиційної, якої вона полярності, і в якому саме місці поліпептиду така заміна трапилася;

- **нонсенс-мутації** виникають тоді, коли заміна одного нуклеотиду у кодоні перетворює цей кодон на один з трьох можливих термінуючих (або нонсенс-) триплетів. Такі некодуєчі триплети (у складі іРНК – це UAG, UAA, UGA) як правило локалізовані у кінці транскрипту, і оскільки до них немає тРНК, які припиняють трансляцію.

Спадкові хвороби, які зумовлені генними мутаціями називаються **молекулярними**.

Хромосомні перебудови. Хромосомні перебудови (аберації) представляють собою переміщення генетичного матеріалу, що призводить до змін структури у межах каріотипу. У такі перебудови можуть бути залучені ділянки однієї хромосоми або різних не гомологічних – хромосом. У відповідності з цим критерієм виділяють аберації **внутрішньо-хромосомні** і **міжхромосомні**.

Внутрішньо-хромосомні перебудови поділяють на:

- **дефішенсі** (кінцеві нестачі);
- **делеції** – випадіння частин хромосоми, які не захоплюють теломеру;
- **дуплікації** – подвоєння частини хромосоми;
- **інверсії** – зміни розміщення генів у хромосомі в наслідок повороту ділянки хромосоми на 180 °.

Міжхромосомні перебудови поділяються на:

- **транслокації** – переміщення частини однієї хромосоми на іншу, не гомологічну їй;
- **транспозиції** – зміни локалізації невеликих ділянок генетичного матеріалу в одній хромосомі, так і між не гомологічними хромосомами;
- **інсерції** – вставки невеликих зайвих ділянок генетичного матеріалу.

З точки зору цитологічних картин аберації поділяють на **хромосомні** і **хроматидні**. Така класифікація пов'язана виключно з часом виникнення перебудов – до чи після реплікації хромосом. Зміни структури однієї з пари гомологічних хромосом або двох і більше, які входять до різних пар гомологів, краще за все вивчати у профазі мейозу – під час кон'югації. Хромосомні перебудови призводять до різних фенотипових змін, які пояснюються локалізацією точок розривів в середині або поряд тих чи інших генів.

З метою виявлення дефішенсі, делеції та інших хромосомних аберацій використовують метод диференційного фарбування хромосом. Він базується на тому, що деякі барвники, наприклад барвник Гімза, диференційно зафарбовують різні ділянки хромосом, тому хромосоми набувають характерної смугастої структури.

Будь-яка з цих видів мутацій може призвести до спадкових хвороб. У свою чергу, будь-яка генна хвороба може бути спричинена різними мутаціями. Наприклад, у гені муковісцидоза описано понад 200 таких хвороб, що викликають мутації таких типів: делеції, міссенс, нонсенс і т. ін. Більш як 30 патологічних мутацій відомо для фенілкетонурії.

Питання для самоперевірки

1. Охарактеризуйте ендогенні і екзогенні чинники, що зумовлюють вади розвитку організму.
2. Які основні цитологічні механізми дії тератогенів?
3. Назвіть причини народження дітей із вродженими аномаліями розвитку.
4. Охарактеризуйте групи тератогенів.
5. Як діє іонізуюче опромінення на вагітну жінку?
6. Які віруси можуть викликати хромосомні аберації у соматичних клітинах?
7. Охарактеризуйте 4 групу тератогенів.
8. Як компоненти тютюнового диму, опіати, алкоголь впливають на здоров'я майбутньої матері?
9. Охарактеризуйте стадію прогенезу.
10. Що вивчає перинатологія?
11. На якій стадії спостерігається формування внутрішніх органів і систем зародка і плоду?
12. Чим небезпечний третій критичний період у розвитку плоду?
13. До яких порушень призводять інфекції TORCH?
14. Як впливають гістози на розвиток плоду?
15. Охарактеризуйте спадкові захворювання.
16. Які ви знаєте генні мутації?

Цікаво знати, що...

- В Україні під вплив наслідків аварії на ЧАЕС потрапило 3 мільйони 427 тисяч осіб, у тому числі 1 мільйон 260 тисяч дітей. У персоналу атомної станції і пожежників, які гасили графіт, що горів, спостерігалася променева хвороба. У перші тижні після вибуху найбільшу небезпеку становив радіоактивний йод (переважно йод-131), який нагромаджувався в щитоподібній залозі.

- У багатьох людей, особливо дітей, щитоподібна залоза зазнала впливу високих доз радіації. Період напіврозпаду йоду-131 становить 8 діб, тому його дія була нетривалою. До довго живучих радіонуклідів належить цезій-137, період напіврозпаду якого становить близько 30 років.

- Більш як 36 тисяч гектарів території України забруднено радіонуклідами з щільністю за цезієм-137 понад 1 кюрі на квадратний кілометр. Особливостями формування доз опромінення населення, яке проживає на забруднених територіях, є довгострокова дія радіонуклідів і внутрішнє опромінення за рахунок довготривалих процесів розпаду цезію, стронцію, плутонію. Зростає питома вага споживання радіонуклідів з “брудною їжею”.

- Групу найбільшого ризику складають діти, матері яких з різними термінами вагітності перебували в зоні катастрофи, оскільки ембріон і плід дуже чутливі як до радіації, так і до психофізіологічних чинників, обумовлених стресом.

- Основними захворюваннями, які визначаються як такі, що пов'язані з наслідками аварії на ЧАЕС, переважно є онкологічні, захворювання системи кровообігу і нервової системи.

- Стан здоров'я потерпілих від аварії свідчить про тенденцію до його погіршення. Якщо в 1987–1988 рр., за даними МОЗ України, здоровими були визнані 47 % дорослих і 53% дітей, то в 1990–1993 рр. – 32–28 % дорослих і 31–27 % дітей. У 1997 р. ці цифри знизилися до 15 %. Смертність населення, потерпілого від аварії на ЧАЕС, збільшилася в 3 рази, захворюваність – 16 разів.

- Останніми роками показник дитячої смертності на забруднених територіях перевищує загальнодержавний індекс у 1,5–1,8 разів.

- Найпоширенішими серед дитячого населення потерпілих районів є функціональні і патологічні зміни щитоподібної залози. Найбільше занепокоєння викликає зростання кількості захворювань на рак щитоподібної залози. Число дорослих, в яких діагностований рак щитоподібної залози, збільшилося в 10 разів, дітей – у 300 разів (1998 р.) і, як вважають, пік даної патології ще попереду.

- Незадовільна екологічна ситуація, яка склалася в Україні, особливо посилилася з зв'язку з катастрофою на Чорнобильській АЕС. Демографічна ситуація в Україні набула форми гострої кризи. З 1991 р. смертність стала переважати над народжуваністю. Зросла кількість осіб з генетичними порушеннями в результаті поєднання дії хімічних і фізичних мутагенів.

- Збільшився генетичний вантаж у популяціях (число осіб з патологічними рецесивними генами і гетерозиготному стані). Обтяжена спадковість стала суттєвим чинником, що негативно впливає на здоров'я населення.

Література

1. Айала Ф., Кайгер Дж.: В 3 т. – Современная генетика. – М., Мир. 1987. – Т. 1. – 269 с.
2. Атраментова Л.А. Генетика человека.: Учебное пособие. – Харьков, 1990. – 89 с.
3. Бердишев Г.Д., Криворучко І.Ф. Медична генетика: навч. посібник. – К.: Вища школа, 1993. – 336 с.
4. Бочков Н.П. Генетика человека. М.: Медицина, 1979. – 382 с.
5. Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.П. Медицинская генетика. М.: Медицина, 1984. – 366 с.
6. Бужієвська Т.І. Основи медичної генетики. – К.: Здоров'я, 2001. – 136 с.
7. Лекції з медичної біології: Навч. Посібник / В.О. Корольов, В.М.Яригін, В.В. Синельщикова та ін.: За ред. В.О. Корольова, В.М.Яругіна. – К.: Вища шк., 1993. – 175 с.
8. Пішак В.П., Мещишен І.Ф., Пішак О.В., Мислицьки В.Ф. Основи медичної генетики.: – Чернівці: Мед академія 2000 – 248 с.

9. Слюсарев А.О., Жукова С.В. Біологія: Підручник / Пер. з рос. В.О.Мотузний. – К.: Вища шк., 1992. – 422 с.
- 10.Штерн К. Основы генетики человека. М.: Медицина. 1965. – 690 с.

РОЗДІЛ VI СПАДКОВІ ХВОРОБИ

Відомо 4 000 спадкових хвороб людини, які проявляються у вигляді синдромів або комплексів патологічних ознак. Спадкові хвороби людини умовно поділяють на:

- хвороби крові, кровотворних органів, дефекти білків плазми (гемолітична анемія, анальбумінемія, абеталіпопротеїнемія, гемофілія);
- хвороби сечовидільної системи (нирковокам'яна хвороба, синдром Баттлера-Олбрайта, синдром Фанконі, синдром Альпорта);
- спадкові дефекти неферментних білків (міопатія Дюшенна, міопатія Беккера).

Спадкові захворювання виникають внаслідок змін спадкового апарату клітин (мутацій), які спричиняються променевою енергією, хімічними речовинами (у тому числі і лікарськими препаратами) і біологічними факторами (вірусами, транспозонами, токсинами глистів тощо), ряд мутацій спричинюється генетичними рекомбінаціями, помилками біосинтезу нуклеїнових кислот і білків).

Розрізняють *геномні* (зміна геномного набору хромосом), *генні* (зміна структури гена) мутації.

Геномні мутації – це зміни плоїдності, зазвичай збільшення (поліплоїдія): триплоїдія (у людини 69-хромосом – $3n$), тетраплоїдія (92 хромосоми – $4n$) тощо. У 1979 р. Лазюк описав триплоїдну дитину у (69-хромосом – $3n$), яка прожила кілька днів.

Сумісними з життям є гетероплоїдія – збільшення або зменшення не всього набору хромосом, а будь-якої пари. При цьому порушується збалансований набір хромосом, що веде до розвитку захворювань.

Генні мутації спричинюються зміною структури ДНК. Це призводить до порушення синтезу: структурних, регулюючих, транспортних білків або білків ферментів. Майже половина спадкових хвороб – це наслідок генних мутацій.

Більшість спадкових моногенних захворювань пов'язані з дефектами обміну речовин: амінокислотного, вуглеводного, ліпідного, стероїдного, пуринового і піримідинового; обміну речовин у сполучній тканині, кістках і м'язах; структури гена і порфірину; обміну речовин в еритроцитах і порушення їх структури.

Відомо, що через генетичні порушення 1 із 130 зародків гине вже в перші дні, 25 % припиняють своє існування у більш пізні строки вагітності. З 40 немовлят 1 з'являється – мертвим, 40 % дитячої смертності зумовлено спадковими дефектами, 5–20% народжених мають природжені генетичні вади. Кожна людина має 5–10 потенційно шкідливих генів, які передаються від батьків до нащадків разом з нормальними генами. Якщо припустити, що кожна хвороба зумовлена порушенням функцій кількох генів, то можна вважати, що у кожної здорової людини – 1 % генів зчеплено мутацією.

Уся патологія обміну речовин, за винятком травматичного або інфекційного ушкодження відповідних органів, має генетичну природу і певний тип успадкування. Залежно від виду гена, функціональних особливостей мутантних алелів і умов існування індивідуума (схеми 1, 2).

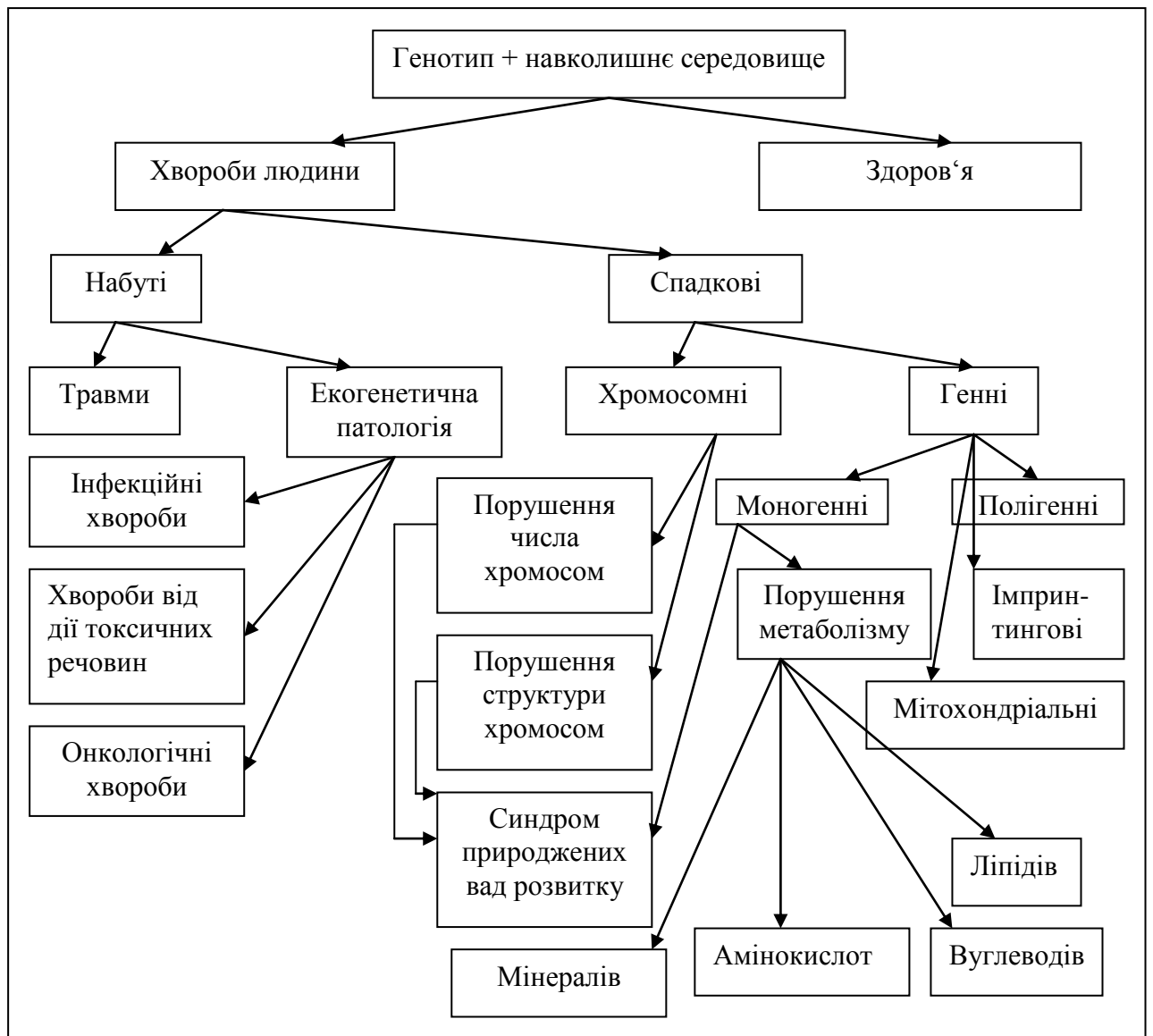


Схема 1. Результати взаємодії генотипу та навколишнього середовища. Набуті та спадкові хвороби людини

Розрізняють патологію вуглеводного, амінокислотного, жирового і мінерального обмінів. Відповідно до функції ушкодженого гена виділяють ензимопатії, дефекти рецепторних білків, білків-переносників необхідних речовин, дефекти системи виділення продуктів метаболізму тощо. Усі процеси перебувають під жорстким контролем генотипу організму.

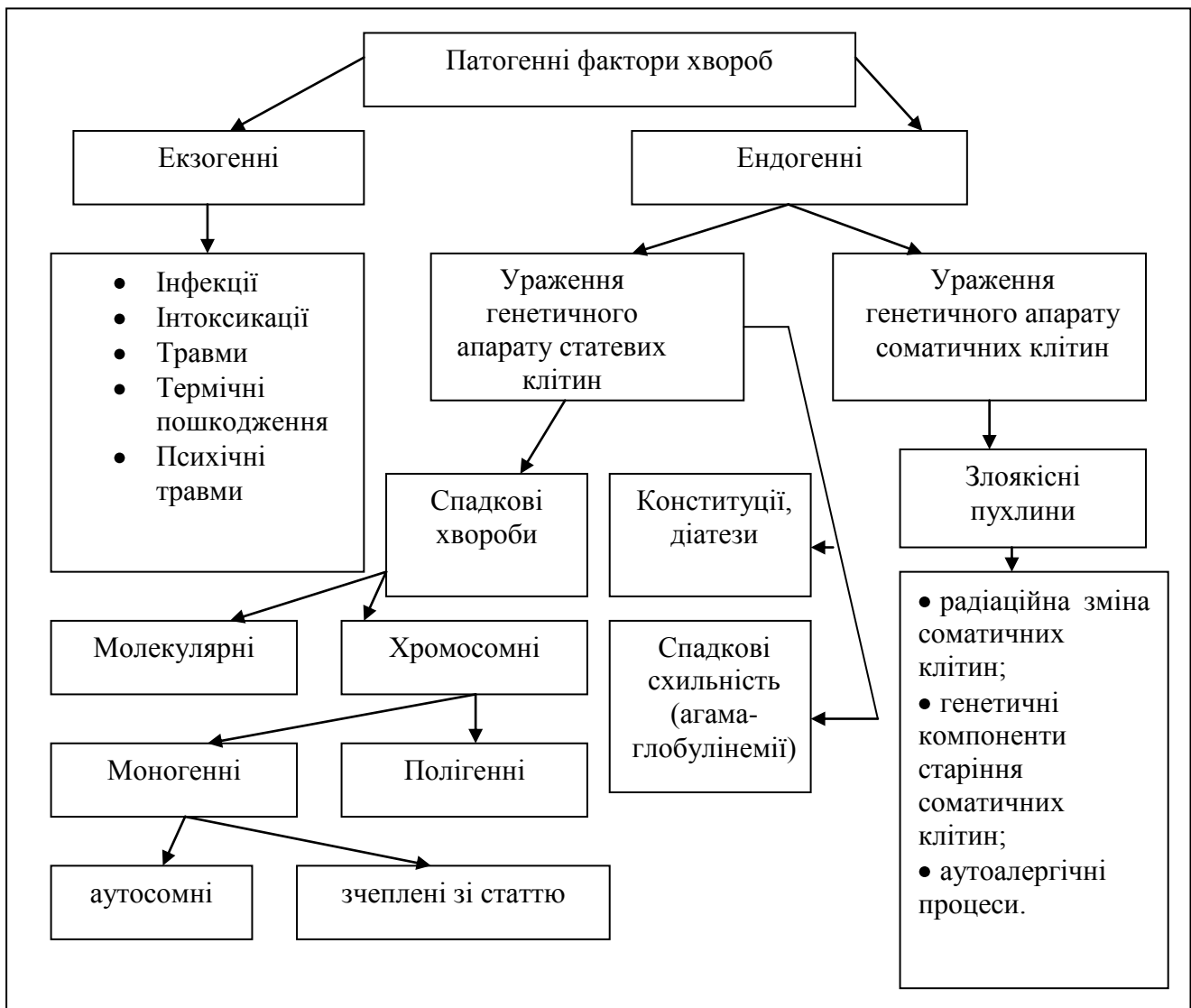


Схема 2. Патогенні фактори хвороб

Разом з ушкодженням структурних генів, що мають інформацію про будову білка, можливі мутації регуляторних генів (супресори, репресори, модифікатори) або їх регуляторних ділянок (промотори, оператори, активатори, енхансери та ін.).

1. Молекулярні хвороби

Основні поняття теми: алкаптонурія, фенілкетонурія, альбінізм, галактоземія, целіакія, галактоземія, цукровий діабет, мукополісахаридоз, адреногенітальний синдром, гемоглобінопатії, синдром Гурлера, хвороба Тея-Сакса, хвороба Німана-Піка, хвороба Гоше, хвороба Герса, хвороба Вільсона-Коновалова, акаталазія, міопатія Дюшенна, міопатія Беккера, мітохондріальні хвороби, хвороби геномного імпринту.

Більшість спадкових моногенних захворювань – це **дефекти обміну речовин**, які виникають через порушення амінокислотного обміну

(гемоглобінопатії, фенілкетонурія); вуглеводного (галактоземія, синдром Гурлера); ліпідного (хвороби Тея-Сакса, Німана-Піка, Гоше); стероїдного (адреногенітальний синдром); пуринового і піримідинового; обміну речовин у сполучній тканині, кістках і м'язах (синдром Марфана); структури гема і порфірину; обміну речовин в еритроцитах і порушення їх структури. Крім того, виділяють ще такі групи як аномалії обміну металів; захворювання, які характеризуються дефектом транспорту різних речовин; захворювання, спричинені аномаліями будови і функції ферментів і білків плазми крові.

Моногенні хвороби зумовлені дією мутагенного гена, і розвиток їх пов'язаний з первинним продуктом одного гена. Розрізняють аутосомні-домінантні, аутосомні-рецесивні, зчеплені з X-хромосою хвороби.

Аутосомно-домінантний варіант успадкування обумовлюється передачею в ряді поколінь домінантного алеля гена, розташованого в аутосомі. Хвороби з домінантним типом успадкування переважають у гетерозиготи, оскільки гомозиготи за домінантним успадкуванням вмирають у ранньому дитинстві.

За домінантним типом успадковуються такі хвороби: **хорея Гентінгтона, міотонія Томпсона, туберкульозний склероз, полікістозна хвороба нирок дорослих, міопатична дистрофія, ахондроплазія, еліптоцитоз** та ін.

Аутосомно-рецесивний варіант успадкування зумовлений передачею в ряді поколінь рецесивного алельного гена, розташованого в аутосомі. Рецесивні гени у гетерозиготному стані не визначають помітної фенотипової ознаки і проявляються лише в гомозиготному стані. Рецесивне спадкове захворювання може з'явитись в осіб, до яких передається відповідний ген від батьків.

До аутосомно-рецесивних хвороб відносять: **дитячу амавротичну ідіотію, пентозурію, порушення згортання крові, уроджений нефроз, порушення всмоктування вітаміну B₁₂, несприйнятність фруктози, дистрофічна карликовість, синдром карликовості з аномаліями м'язів, печінки, мозку, очей** та інші.

Особливістю успадкування спадкових хвороб, зчеплених зі статтю, є те, що мутагенні гени локалізовані в статевих хромосомах, а саме, розташовані в X-хромосомі.

В X-хромосомі локалізовані гени, які визначають такі захворювання як гемофілія, дальтонізм, вітаміно-D-резистентний рахіт, гіпоплазія зубів, фолікулярний кератоз.

Порушення нормальних метаболічних перетворень в організмі мають назву ензимопатії, або спадкові порушення обміну речовин. Близько 0,5 % новонароджених мають спадкові порушення обміну речовин, 6,5 % випадків дитячої інвалідності внаслідок нервово-психічних захворювань. Порушення активності ферментів може бути спричинено зменшенням синтезу того чи іншого ферменту, зміною швидкості розпаду або порушення нормальної структури.

Розрізняють явні та приховані ензимопатії. До прихованих ензимопатій відносяться дефекти тих ферментів, які беруть участь в обміні екзогенних

хімічних речовин. Так, фермент глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа бере участь у метаболізмі багатьох лікарських препаратів (плазмоциду, аскорбінової кислоти, сульфаніламідних препаратів, антибіотиків). Дефіцит цього ферменту в еритроцитах призводить до порушення структури їх мембран і явища гемолізу еритроцитів.

До явних ензимопатій відносяться дефекти ферментів, які беруть участь в обміні амінокислот, вуглеводів, ліпідів.

До симптомів, або ознак, які дають змогу виявити у хворого спадковий дефект обміну речовин, відносяться такі: алалія (брак або недорозвинення мовлення внаслідок органічного ураження мовних зон кори головного мозку у внутрішньоутробному або ранньому періоді розвитку дитини); атаксія, альбінізм, гінгівіти, гіперглікемія, психотонічні стани, рухова розгальмованість, діарея, жовтяниця, катаракта, кома, шкірна висипка і патологія волосся, порушення ходи, глухота, прогресуючі деформації скелета, відставання у фізичному і психічному розвитку, рахіт, незвичайний колір і запах сечі, нирково-кам'яна хвороба у дітей, недоумкуватість, цироз печінки, екзема, несприйнятливості окремих харчових продуктів і лікарських препаратів.

1.1 Порушення метаболізму амінокислот

У переважній більшості випадків порушення метаболізму амінокислот – це аутосомно-рецесивна патологія.

Алкаптонурія – перша з ензимопатій, описаних у людини. Проявляється темною сечею відразу після народження дитини. У подальшому внаслідок накопичення в тканинах гомогентизинової кислоти темнішають склери й слизові оболонки. У віці 10-12 років розвиваються охронозний артрит і захворювання серцево-судинної системи. Внаслідок генетичного дефекту гомогентизиноксидази порушується метаболізм фенілаланіну і тирозину. Успадковується алкаптонурія за АР-типом.

Серед молекулярних хвороб найкраще вивчені гемоглобінопатії, які викликані зміною молекули гемоглобіну. Відомо, що молекула гемоглобіну складається з 4 поліпептидних ланцюгів – 2-х α і 2-х β . Якщо відбувається заміна одного триплету в ДНК на інший, то відповідно буде замінена одна амінокислота в поліпептиді на іншу, що призведе до зміни будови гемоглобіну.

Наприклад, у гемоглобіні здорових людей – гемоглобін А, у β -ланцюзі на 6 місці стоїть амінокислотний залишок глютамінової кислоти. Якщо на цьому місці буде стояти валін, то виникає серпоподібно-клітинний гемоглобін S. Внаслідок цього змінюється конфігурація білкової молекули, що різко змінює властивості гемоглобіну, змінюється механічна й осмотична стійкість еритроцитів, збільшується їх гемоліз. Це призводить до зменшення швидкості кровотоку, виникає закупорка капілярів, що часто призводить до смерті хворих через інфаркт міокарда, мозку та інших органів.

У гомозиготному стані такі діти мало життєздатні, у них є дефекти внутрішніх органів, через це вони рано вмирають. У гетерозиготному стані

вони зовнішньо, за фенотипом, мало відрізняються від здорових людей, але при зниженні атмосферного тиску кисню (висотні польоти у негерметизованих літаках, сходження на гори) у них може раптово виникнути гемолітичний або тромботичний криз, який може призвести до смерті.

Фенілкетонурія – це хвороба, спричинена порушеннями амінокислотного обміну. В організмі людини амінокислота фенілаланін під впливом ферменту фенілаланінгідроксилази перетворюється в тирозин, а останній через ряд проміжних продуктів обміну – в тироксин, меланін та адреналін. При відсутності фенілаланінгідроксилази фенілаланін не може перетворитися в тирозин, він накопичується в тканинах і перетворюється в інші продукти (фенілпілпіровиноградну кислоту, фенілоцтову кислоту і фенілетиламін), які є кетокислотами. Фенілаланін і кетокислоти є токсичними продуктами для нервової системи, особливо для головного мозку в період його формування. Внаслідок цього у дитини спостерігається розумова відсталість у вигляді імбецильності та ідіотії. Нестача тирозину призводить до зменшеного утворення адреналіну й меланіну. Тому в таких дітей спостерігається зменшення пігментації волосся, райдужки і схильність до артеріальної гіпотензії.

Причини ураження мозку при фенілкетонурії є складними. Крім токсичного впливу фенілаланіну і кетокислот відбувається компенсаторне зменшення й інших амінокислот, внаслідок чого затримується розвиток мозку. Чутливість нервової тканини до впливу продуктів порушеного обміну фенілаланіну особливо висока у перші два роки життя дитини, коли у зв'язку з підвищеною проникністю гемато-енцефалічного бар'єра ці продукти легко переходять з крові у спинномозкову рідину. З ростом дитини проникність гемато-енцефалічного бар'єра знижується і загроза токсичного ураження мозку зменшується.

Уперше фенілкетонурію описав норвезький лікар І. Фелінг у 1934 р., який за допомогою $FeCl_3$ виявив у сечі двох розумово відсталих дітей фенілпіровиноградну кислоту. Зараз ця хвороба вивчена достатньо. Діти народжуються нормальними, добре набирають масу, але вже на другому півріччі життя у них виявляють відставання у психічному розвитку. Діти стають сонливими, в'ялими, не фіксують погляд на речах, не прагнуть до спілкування, мають послаблену увагу, може з'являється блювота, різні форми дерматиту.

Більшість цих дітей мають світле волосся та блакитні очі. Пізніше спостерігається відставання і в фізичному розвитку, затримується прорізування зубів, розвиток мовлення. Прогресування психічного дефекту відбувається до 4 років. Поруч із психічною відсталістю в них виникають судоми, які мають характер нападів при великій чи малій епілепсії. Рідше спостерігаються довольні рухи типу хореоатетозу, тремор. Виявляється підвищення м'язового тону, рідше – гіпотонія. Часті пірамідні розлади у вигляді парезів. Уражені вегетативні розлади у вигляді пітливості, акроціанозу.

Альбінізм зумовлений браком нормального пігменту меланіну шкіри, який у нормі міститься в меланоцитах, та ферменту тирозинази, яка перетворює тирозин на меланін. Альбінізм буває поширений (загальний) і місцевий.

При **поширеному альбінізмі** меланіну бракує у шкірі, волоссі, райдужній оболонці ока. Це супроводжується світлобоязню, послабленням гостроти зору, інколи ністагмом. Сонячне проміння у таких хворих спричинює запальні зміни шкіри, ластовиння. Інколи альбінізм супроводжується й іншими розладами: глухотою у поєднанні з німотою, епілепсією, олігофренією. В той же час серед альбіносів є видатні люди.

Місцевий альбінізм захоплює звичайно частину шкіри і волосся, але ніколи не пошкоджує очей. Місцевий альбінізм важко відрізнити від вітиліго. Альбінізм часто зустрічається у тварин.

У генетичному відношенні поширений і місцевий альбінізм – це різні захворювання. Поширений альбінізм успадковується за аутосомно-рецесивним, а місцевий – за домінантним типом. Альбінізм не підлягає лікуванню. Такі особи повинні уникати сонячного проміння.

Аргінінемія проявляється судомами, блюванням невдовзі після народження дитини. Згодом додаються гепатоспленомегалія, мікроцефалія, парепарез, відставання в розумовому і фізичному розвитку. У крові й лікворі підвищується концентрація аргініну. Носійство вірусу папіломи Шоупа, що синтезує аргіназу, призводить до зниження вмісту аргініну в крові. Успадковується аргінінемія за АР-типом.

Целіакія – спадкова патологія, що спостерігається досить часто (1:3000). Вона пов'язана з дефіцитом ферментів, які розщеплюють **глюдин** – частину білка глютену, котрий входить до складу пшениці, жита ячменю, вівса, тобто всіх зернових культур. Патологія проявляється після введення прикорму у вигляді каш, хліба, причому здебільшого наприкінці першого року життя. Внаслідок токсичної дії глютамінпептиду у хворих гине війчастий епітелій кишок. Порушується всмоктування всіх поживних речовин. Спостерігаються ентеропатія, дегідратація, часті випорожнення рідкої консистенції, гіпотрофія. Целіакія успадковується за АР-типом.

Подібно до фенілкетонурії, розвивається більшість молекулярних спадкових хвороб. Механізм багатьох із них добре вивчений. А тому сучасна класифікація молекулярних спадкових хвороб будується за принципом порушення того чи іншого виду обміну: хвороби порушення обміну амінокислот, хвороби порушення обміну ліпідів, вуглеводів, мінерального обміну, пігментного обміну тощо (рис. 52, 53, 54).

АД-тип успадкування цих захворювань майже не трапляється. Основна маса синдромів успадковується за типом АР (глікогенози, галактоземії, гіпербілірубінемії тощо). До генетично неоднорідної групи порушень вуглеводного обміну зараховують цукровий діабет.

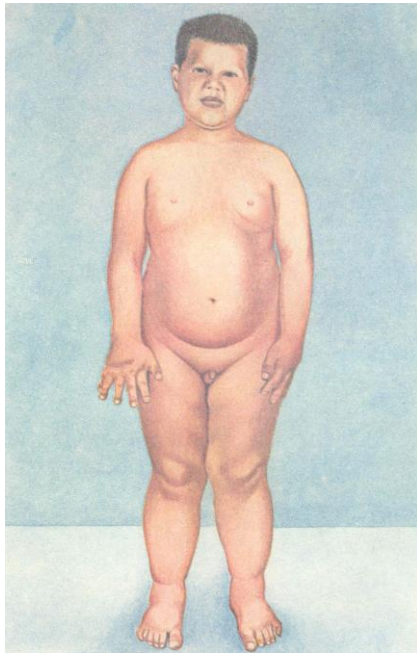


Рис. 52. Синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бідля. Ожиріння, шість пальців на кінцівках, пігментна дегенерація сітківки, затримка психічного розвитку

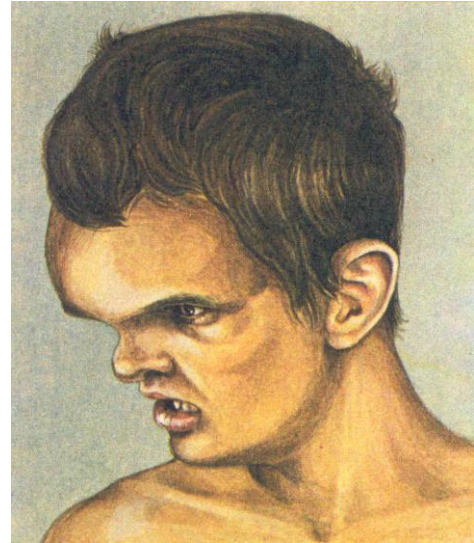
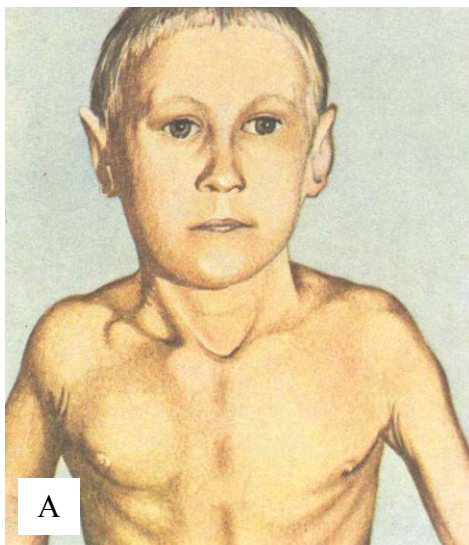
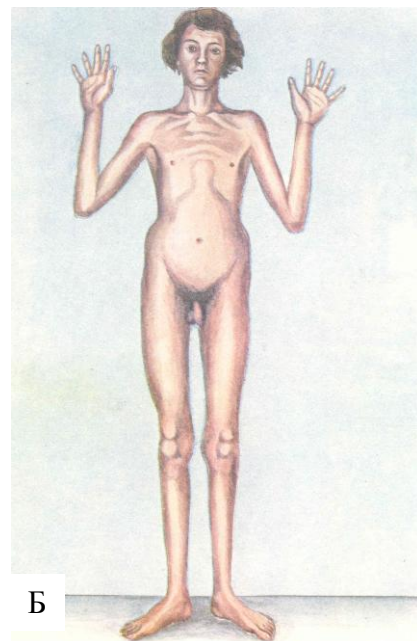


Рис. 53. Хвороба Хенда-Шюллера-Христіана. Порушення обміну холестерину. Ураження кісток черепа, екзофтальм



А



Б

Рис. 54. Обличчя хворого (А) та загальний вигляд хворого при синдромі Марфана (Б). Високий ріст, худі тулуб і кінцівки, довгі тонкі пальці, деформована грудна клітка

Галактоземія. Галактоза – це складова частина молочного цукру (лактози). В організмі вона за допомогою ферменту галактозо-1-фосфатуридилтрансферази перетворюється в галактозо-1-фосфат, який далі перетворюється в глюкозо-6-фосфат, що входить до метаболічного циклу глюкози. При галактоземії у дитини виявляється недостатність вказаного

ферменту, відбувається накопичення в організмі галактозо-1-фосфату, який токсично впливає на тканини організму. У дитини розвивається цироз печінки, уражуються нирки, внаслідок чого вони нездатні реабсорбувати амінокислоти з первинної сечі, що призводить до аміноацидурії. З галактози утворюється дульцитол, який накопичується в кришталику ока і призводить до ранньої катаракти.

У дітей через несприйняття материнського молока спостерігаються диспепсичні розлади, вони худнуть, з'являється жовтяниця, затримується психічний розвиток. Ці діти вмирають в перші місяці життя, якщо не буде своєчасно призначене необхідне лікування. Якщо дитина залишається живою, то у неї виявляється мікроцефалія, знижується тонус м'язів, з'являються судоми, гепато- і спленомегалія, розвивається анемія.

Аглікогеноз (гіперглікемічні судоми) супроводжується різкою гіпоглікемією, судомами вранці, відсутністю глікогену в печінці.

Первинний біохімічний дефект – ушкодження ферментів, відповідальних за синтез глікогену: глікогенсинтетази й уридиндифосфат-глюкозоглікоген-трансферази. Судомних станів уникають шляхом частих годувань, у тому числі вночі. Аглікогеноз успадковується за АР-типом.

Синдрому Беквіта-Відемана властивий гігантизм плоду і гіпоглікемія. Описані всі можливі типи успадкування (переважно АД). Обговорюється роль імпринтингу в походженні цього синдрому. Проявляється синдром від народження макросомією, макроглюсією, пупковою грижею, борозенками на мочках вушних раковин. Спостерігаються гіпоглікемія, гіперліпідемія, гіперхолестеринемія, гіпокальціємія. Розвивається помірна розумова відсталість.

Гіпоглікемія новонароджених відзначається їх гіпертрофією. Такі діти нагадують своїм виглядом тих, хто народився від матерів з цукровим діабетом. Клінічні прояви включають судоми, гіпоглікемію, м'язову гіпотонію. Успадковується це порушення за АР-типом, патогенез його невідомий. Гіпоглікемія ідіопатична, сімейна, проявляється до дворічного віку, причому частіше у хлопчиків. Спостерігаються слабкість, пітливість, підвищений апетит, тремор, судоми, можлива кома. Провокує гіпоглікемію лейцин. Припускають, що дефекти інсулінази сповільнюють розпад інсуліну.

Цукровий діабет – генетично гетерогенна патологія, яка може бути наслідком аутоімунних процесів, зумовлених порушенням генів з системи HLA, мутаціями в структурній та регуляторній ділянках гена інсуліну, дефектами рецепторів клітинних мембран, наявністю інгібіторів інсуліну в крові, посиленням руйнування інсуліну, іншими генетичними дефектами та різноманітними їх поєднаннями.

При порушенні синтезу і деградації глікозамін-гліканів вони відкладаються в клітинах організму, розвивається **мукополісахаридоз** (рис. 55, 56).

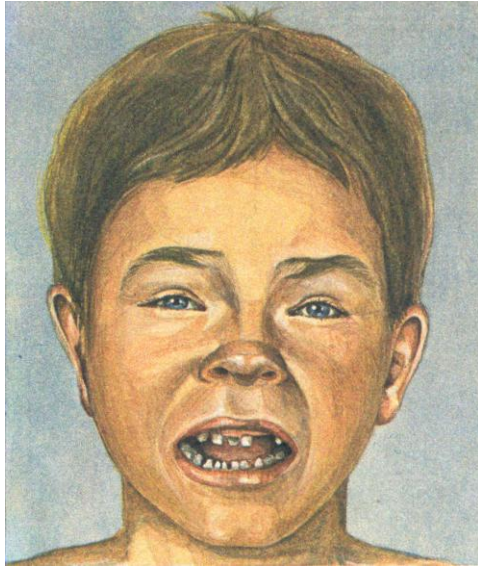


Рис. 55. Обличчя хворого при мукополісахаридозі. Синдром Сан-Філіппо

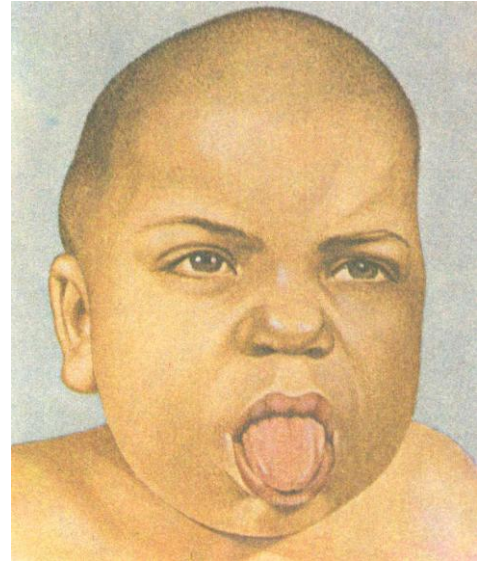


Рис. 56. Обличчя хворого при мукополісахаридозі. Синдром Гунтера

Захворювання вперше було описано Гурлером у 1919 р. і було визначене як *гаргоїлізм*, тому що голова хворих нагадує гаргоїлів – потворних фігур на Паризькому соборі. В наступні роки було встановлено, що це збірна група захворювань, при яких порушується обмін одного з гліканів.

Ця група спадкових захворювань сполучної тканини характеризується ураженням опорно-рухового апарату, внутрішніх органів, очей, нервової системи. Вже через кілька місяців після народження у дитини відзначаються такі зміни: гіпертелоризм, екзофтальм, збільшення черепа, навислий лоб, запале перенісся, широкий ніс, товсті губи (гаргоїлізм). Розвиваються пахові й пупкові грижі. Звертають на себе увагу короткі шия, кінцівки; деформація хребта і грудної клітки, контрактури суглобів. Виявляються також гепатоспленомегалію, вади серця. Різні форми мукополісахаридозів зумовлені порушенням метаболізму глікозаміногліканів на рівні різних ферментів.

Одним із мукополісахаридозів є *синдром Гурлера*. У хворих через дефект ферменту α -ідуронідази відбувається накопичення гепарину і дерматансульфату. Захворювання звичайно діагностується на другому році життя дитини. Воно виявляється розумовою відсталістю і скелетними змінами: кіфозом, випинанням лоба, плоским носом, гіпертелоризмом, потовщенням губ, дрібними зубами, збільшеним язиком, деформованими вушними раковинами, густим жорстким волоссям, коротким тулубом, деформованою грудною кліткою, збільшенням поперекового і грудного кіфозу, потовщеними і розширеними епіфізами довгих кісток. Пальці рук при синдромі Гурлера набувають напівзігнутого положення, відзначається деяка скутість хворих. У них збільшений живіт, часті пупкові грижі, гепатоспленомегалії (збільшення

розмірів селезінки і печінки). Спостерігаються серцеві вади, помутніння рогівки, нерідко – вроджена глаукома.

Спадкові порушення пуринового і піримідинового обміну залежно від рівня ушкодження метаболічного ланцюга можуть перебігати або дуже важко з народження – знижується життєздатність, інтелект, з'являються значні неврологічні ураження (синдром Леша-Найгана) або нагадувати хвороби людей похилого віку (подагра).

Синдром Леша-Найгана – вроджена патологія, яка виникає внаслідок підвищення концентрації сечової кислоти у дітей, що пов'язано, насамперед з дефектами ферменту гіпоксантин-гуанінфосфорибозилтрансферази. Синдром проявляється спастичним церебральним паралічем, затримкою фізичного і розумового розвитку, аутоагресією, а також змінами, характерними для подагри: підвищенням рівня сечової кислоти в крові, гематурією, урикурією, нефропатією, гострим артритом. При народженні хлопчики, які мають таку патологію візуально виглядають здоровими. Перші ознаки захворювання виникають з другого місяця життя дитини, що пов'язано з затримкою розвитку опоро-рухових навиків, пізніше, виникають паталогії рухів – екстрапіримідні хорєатетодні рухи, гіперрефлексія, клонус стоп та спастичність кінцівок. Діти з такими вадами кусають і жуять свої пальці, нігті, губи, слизову оболонку щік, що призводить до травм.

Адреногенітальний синдром (АГС) – група гетерогенних захворювань, зумовлених генетичними дефектами метаболізму андрогенних гормонів, що належить до спадкових дефектів обміну стероїдів. Описані 5 форм цієї патології залежно від рівня ушкодження біохімічного ланцюга: дефіцит 21- α -гідроксилази або 11- β -гідроксилази, або 17- α -гідроксилази, або 20, 22-десмолази, або 3- β -ол-стероїд-дегідрогенази. Отже, ця ендокринна патологія, як і низка інших спадково зумовлених ендокринопатій, є **ензимопатією**. Перші два дефекти зустрічаються найчастіше. Захворювання починається в період внутрішньоутробного розвитку.

Гіпофізарна карликовість (пангіпопітуїтарна карликовість) пов'язана з недостатністю всіх тропних гормонів гіпофіза і проявляється пропорційно затримкою росту, зниженням тиреотропної та адренокортикотропної функцій. Можлива повна затримка росту, відсутність статевого дозрівання, прояви різних ступенів олігофренії. Описані спорадичні АР-, ХР- форми успадкування.

До спадкових порушень обміну ліпідів належать хвороби **Тей-Сакса**, Німана-Піка, Гоше – це лізосомні захворювання. Через дефекти лізосомних ферментів, які беруть участь у метаболізмі ліпідів, останні накопичуються всередині клітин і спричиняють їх загибель.

Ліпіди – це складні сполуки ненасиченого аміноспирту сфінгозину, жирних кислот і вуглеводів. Найпростішим ліпідом є **церамід** (сполука сфінгозину з жирною кислотою). При наступному сполученні цераміду з глюкозою, галактозою та іншими речовинами утворюються більш складні ліпіди: сфінгомієлін, галактоцереброзид, глюко-цереброзид, гангліозид тощо. Перетворення одного ліпиду в інший здійснюється за допомогою відповідного ферменту. Дефект того чи іншого ферменту призводить до накопичення

всередині клітин відповідного ліпиду, що називається *ліпідозом* або *сфінголіпідозом*.

Хвороба Тея-Сакса – це спадкове захворювання центральної нервової системи. Найбільш поширена форма його спостерігається у немовлят, які при народженні виглядають здоровими і, як здається, в перші кілька місяців життя розвиваються нормально. Пізніше, розвиток сповільнюється, і виникають симптоми хвороби Тея-Сакса, які вперше з'являються у 4-6 місяців, коли зовнішньо здорова дитина раптово припиняє посміхатися, повзати або перевертатися, втрачає здатність брати та утримувати речі в руці, не реагує на зовнішній світ, збільшується розмір селезінки, настає параліч, спостерігається прогресуюча психічна деградація і повна сліпота. Смерть настає у віці до 5 років. При хворобі Тея-Сакса здійснюється накопичення всередині клітин гангліозиду (сполуки кераміду з глюкозою, галактозою і N-ацетилнейраміною кислотою) (рис. 57).

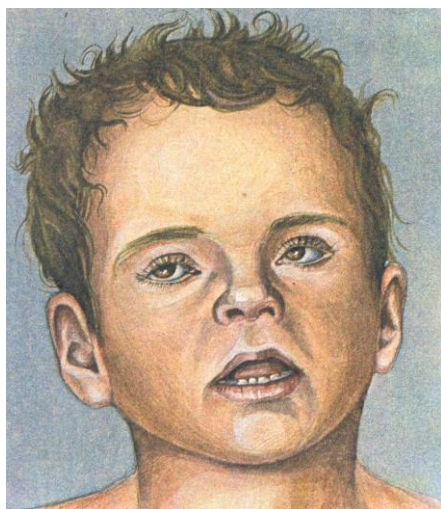


Рис. 57. Хвороба Тея-Сакса

Успадковується хвороба Тея-Сакса за АР-типом. Здебільшого хворі й гетерозиготні носії трапляються серед євреїв-ашкеназі. Припускають, що гетерозиготи більш стійкі до туберкульозу.

Пізня форма **амавротичної ідіопатії Куфса** (**цериїдінофусциноз дорослих**) проявляється у віці 15–20 років. Спостерігається повільне прогресування органічної деменції. Зміни з боку органа зору не властиві, проте в окремих випадках виявляють пігментний ретиніт. У термінальній стадії захворювання характерні епілептичні напади, паралічі, нерухомість.

При **хворобі Німана – Піка** в клітинах головного мозку і внутрішніх органах накопичується сфінгомелін (сполука кераміду з холіном і фосфорною кислотою). В одних випадках захворювання розвивається в дитячому віці, а в других – у зрілому й похилому. Виявляється органічною неврологічною симптоматикою (інфантильністю) і спленомегалією.

При **хворобі Гоше** у клітинах головного мозку і внутрішніх органах накопичується глюкоцереброзид (сполука кераміду з глюкозою). Виділяють гостру, підгостру і хронічну форми захворювання.

При гострих формах захворювання спостерігається м'язова ригідність (твердість), порушення зору, психічна деградація, остеопороз кісток, стоншення кортикального шару їх, деформація стегон за типом “пляшок” або колб Ерленмейера. Часті переломи кісток через розростання клітин Гоше у кістковому мозку. Зменшення кісткового мозку призводить до гіпохромної анемії, тромбопемії, що супроводиться носовими та іншими кровотечами. Через гепатоспленомегалію у дітей різко збільшений живіт. На очному дні так само,

як і при хворобі Німана – Піка, виявляється вишнево-червона пляма. Такі діти звичайно вмирають на першому році життя від виснаження.

Хвороба Мак-Ардла – спадкове захворювання, описане лікарем Ардлем у 1951р., передається за рецесивним типом успадкування, виникає від народження або в ранньому дитячому віці. Характеризується порушеннями розпаду м'язового глікогену і фосфору м'язів, міопатій, на відміну від печінкового розпаду, який здійснюється нормально.

При **хворобі Герса** одним із типів **глікогенозу**, при якому спостерігається порушення розпаду печінкового глікогену, що пов'язано з дефектним ферментом фосфорилазою глікогену.

Різні ферменти мають свій оптимум активності при відповідному рН середовища. Цим пояснюється різноманітність спадкових порушень обміну речовин при одній і тій самій формі ензимопатій.

Особлива увага приділяється генетичним порушенням холестеролового обміну, які супроводжуються зниженням холестеролу в організмі, що призводить до народження дитини з синдромом Сміта – Лемлі – Опітца (дефект 7-дегідрохолестеролредукатази), до порушень стероїдного обміну, мієлінізації нервової системи, до розумової відсталості та ін.

При дії на клітини організму ультрафіолетових променів іонізуючої радіації або хімічних речовин у молекулі ДНК можуть утворюватися зв'язки між двома азотистими основами (утворюються димери тиміну та інших азотистих основ). У нормі ці порушення усуваються репаративними системами клітин. Проте при неповноцінності репаративних систем указані димери не усуваються. Чим більше димерів утворюється в клітині, тим менше життєздатною вона стає, а це сприяє виявленню багатьох хвороб (так звані хвороби репарації ДНК). До таких хвороб відноситься пігментна ксеродерма (сухість шкіри), анемія Фанконі, прогерія (раннє старіння), синдром Блюма, атаксія – телеангіектазія тощо.

Під впливом ультрафіолетового опромінення виникають зміни в молекулі ДНК у вигляді утворення міцних хімічних зв'язків між піримідиновими азотистими основами (Т, Ц) одного ланцюга. При цьому порушуються водневі зв'язки між двома ланцюгами ДНК і утруднюється реплікація ланцюгів. Під час опромінювання рентгенівськими або γ -променями відбувається розрив подвійного ланцюга ДНК, головним чином за рахунок продуктів радіолізу води до водню і гідроксилу (H^+ і OH^-). Чим більше невиправлених дефектів утворюється в клітині, тим менш життєздатною стає вона. Це прискорює її старіння і спричинює виникнення ряду хвороб репарації. У процесі репарації можуть виникати помилки відновлення.

1.2 Порушення обміну металів

Найбільш відома патологія порушення обміну металів – це гепатолентикулярна дегенерація (**хвороба Вільсона-Коновалова**), захворювання, яке починається у віці 12 – 20 років. У хворого спостерігається слабкість, біль у животі, жовтяниця, тремор, м'язова ригідність, гіперкінези,

дисфагія, дизартрія, псевдобульбарні симптоми. По зовнішньому краю рогівки з'являється кільце зелено-бурого кольору (кільце Кайзера-Флейшера). Розрізняють абдомінальну, ранню ригідно-аритмо-гіперкінетичну, тремтлячоригідну та екстрапірамідно-коркову форми захворювання. Абдомінальну форму часто сприймають за вірусний гепатит, що завершується цирозом печінки. Гепатолентикулярна дегенерація супроводжується деменцією, успадковується за АР-типом. Вона пов'язана з мутацією в гені, розташованому на хромосомі 13, котрий бере участь в обміні міді в організмі. Цей дефект призводить до накопичення міді в крові та відкладання цього металу в клітинах печінки, головного мозку, нирок, селезінки, райдужної оболонки, рогівки, в кришталіку ока.

Генетичний дефект обміну міді зумовлює ще одне важке захворювання – синдром Менкеса, що проявляється судомою, порушенням терморегуляції, жовтяницею, відмовою від їжі, летаргією в період новонародженості, зниженням гострота зору. У таких дітей волосся кучеряве, ламке, гіпопігментоване, виявляються симптоми недосконалого остеогенезу. В основі захворювання лежить дефект всмоктування і транспорту міді з кишок, що залежить від наявності мідь-вмісного ферменту – цитохромоксидази. У печінці знижується вміст міді, а в сироватці крові – рівень церулоплазміну. Успадковується синдром Менкеса за Х-зчепленим рецесивним типом (ХР-типом).

1.3 Фармакогенетичні ензимопатії

Ферменти, що метаболізують ліки, в організмі людини проходять дві стадії – пренатального розвитку та постнатального визрівання. У зв'язку з незрілістю білок синтезуючого апарату гепатоцитів у перші місяці після народження кожному генетично здорову дитину слід розглядати як організм, котрий страждає на тимчасову фармакогенетичну ензимопатію.

Фармакогенетична ензимопатія може проявлятися незвичайними побічними ефектами, симптомами отруєння, стійкістю різного ступеня до ліків. Подібні явища є результатом мутації гена, що кодує ферменти чи модифікує його дію, або інших порушень в регуляторних ділянках геному. Відомі рецептор-залежні форми зміненої генетично зумовленої реакції на лікарські засоби. Цю патологію, звичайно, виявляють випадково, в разі призначення певної лікарської терапії. Після визначення у пробанда схильності до побічних, незалежно від дози, реакцій на певний препарат слід цілеспрямовано обстежити всіх його родичів для встановлення прихованої фармакогенетичної ензимопатії.

Брак N-ацетилтрансферази, що здійснює ацетилювання лікарських засобів. Це зумовлює гіперчутливість до *гідразиду ізонікотинової кислоти* (ГІНК), його повільну інактивацію. Ензимопатія ГІНК призводить до поліневритів, епілептичних нападів. Аapresин в умовах цієї патології здатний спричинити важкий стан, що нагадує червоний вовчак. Донор N-ацетилтрансферази – пантотенова кислота, на котру бідна страва новонароджених.

Акаталазія – перша описана в літературі фармакогенетична ензимопатія, що характеризується надчутливістю до етанолу і стійкістю до метанолу. Якщо бракує каталази, не відбувається гідролізів перекисів, не функціонує механізм запобігання утворенню метгемоглобіну, під дією окислювачів відбувається гемоліз; підвищується чутливість щодо γ -променів. В японських і корейських сім'ях з акаталазією пов'язана **хвороба Такахара**, котра проявляється гангреною тканин порожнини рота, сепсисом. У Німеччині описаний випадок пародонтозу у 4-річної дитини, зумовленого акаталазією. Як замісну терапію за такої патології використовують капсули з каталазою рослинного походження. АР-тип успадкування.

Брак глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ) проявляється гемолітичними кризами у відповідь на введення в організм примахіну, стрептоциду, фенацетину, фенілгідразину тощо. На цю патологію в світі страждають близько 200 млн осіб, здебільшого чоловіки. Ген рецесивний і розташовується в Х-хромосомі, тому патологія успадковується за ХР-типом. Проте продукт гена входить до складу мембрани еритроцитів, що мають клональне походження (з однієї клітини). У жінок відбувається випадкова гіперспіралізація однієї з Х-хромосом, і це призводить до гемізіготності за одним з алелів Г-6-ФДГ в різних клітинах гетерозиготних жінок. Якщо більшість еритроцитів походить із стовбурової клітини з активною Х-хромосою, котра несе мутантний алель гена Г-6-ФДГ, то жінка є чутливою до зазначених вище ліків. У неї спостерігається гемоліз, головний біль, жовтяничність шкіри. Після припинення прийому препаратів пацієнтка одужує.

Особи з браком Г-6-ФДГ чутливі щодо деяких продуктів і нелікарських речовин: конячих бобів (фавізм), червоної смородини, агрусу, нафталіну.

Брак редуктази глутатіону проявляється при отруєнні грибами й після видалення жовчного міхура. Цей фермент входить до складу мембрани еритроцитів, бере участь у метаболізмі деяких важких металів, талію. Таке порушення може спричинити гіперчутливість щодо талію (назофарингіт, ураження нервової системи, галюцинації, алопеція).

Непереносимість лікарських засобів може бути також пов'язана з генетичним дефектом білків плазми крові (переважно альбуміну), що транспортують ліки в органи у зв'язаному стані. Терапевтичну дію справляють тільки вільні лікарські засоби. Зв'язок з альбуміном є формою накопичення, у цьому процесі ліки (сульфаніламід, саліцилова кислота, синтетичний вітамін К) конкурують з білірубіном.

Генетично зумовлена стійкість до лікарських засобів може бути ферментативною рецепторною. Остання є результатом мутацій в генах, що кодують специфічні клітинні рецептори або регулюють експресію цих генів (у разі резистентності до атропіну, морфіну, кумаринових протизсідальних препаратів, кальциферолу). Спадкову схильність слід відрізнити від звикання, за якого відбувається індукція ферментів, які метаболізують ліки.

У зв'язку з тимчасово фармакогенетичною ензимопатією новонародженого, а також відповідно до частоти й важкості патологічних реакцій у відповідь на лікарську терапію всі лікарські засоби поділені на 3

групи: 1) такі, що показані для застосування в неонатальний період (бензилпеніцилін, метициліну натрієва сіль, оксациліну натрієва сіль, ампіцилін, еритроміцин, олеандоміцину фосфат, цефалоридин, цефалексин, клафоран, ністатин, кофеїн, церукал, фенобарбітал, вікасол, седуксен, натрію оксибутират, пірацетам); 2) такі, що вимагають обережності при застосуванні (атропіну сульфат, аміназин, анальгін, дигоксин, строфантин, Д-пеніциламін, теофілін, еуфілін, гентаміцин, амікацин, лінкоміцину, гідрохлорид); 3) засоби, протипоказані в неонатальний період (борна кислота, левоміцетин, тетрацикліни, канаміцин, мономіцин, налідиксова кислота, сульфаніламід, наркотичні анальгетики – група морфіну).

1.4 Спадкові дефекти неферментних білків

До групи спадкових дефектів неферментних білків відносять спадкові нервово-м'язові хвороби, надзвичайно гетерогенні за своєю природою; це міопатії та міодистрофії, що розвиваються внаслідок ушкодження м'язових структур або нервових елементів.

Міопатія Дюшенна – характерна раннім проявом клінічних симптомів: дитина стає малорухливою, не бере участі в забавах; у віці 3–5 років важко піднімається сходами, протягом наступних 5–10 років повністю втрачає здатність рухатися. Розвивається псевдогіпертрофія м'язів гомілок внаслідок заміщення м'язових структур сполучною тканиною, страждають серцеві м'язи. У сироватці крові вже на початку клінічних проявів хвороби зростає рівень активності креатинкінази та креатинфосфокінази. Але це – вторинна біохімічна ознака, яка свідчить про порушення мембрани м'язових клітин.

Міопатія Беккера. В основі цієї спадкової хвороби лежить мутація гена дистрофіну, яка розташована в іншій його частині і коротша. Тобто міопатії Дюшенна і Беккера – це різні алельні форми генетичної патології.

Муковісцидоз або **фіброз кістозний** (підшлункової залози) – спадкова хвороба, що зумовлена мутацією в гені трансмембранного регуляторного білка, який відповідає за транспорт натрію, хлору та води крізь мембрани клітин.

Клінічні прояви (фенотип) кожної, особливо інфекційної та алергічної патології, залежить від імуногенетичної програми індивідуума. Захисні імунні сили організму реалізуються в ході життєдіяльності 2×10^{12} клітин, роботи 4-х специфічних органів (тимусу, кісткового мозку, селезінки та лімфатичних вузлів).

В-лімфоцити у відповідь на зустріч організму з антигеном синтезують специфічні антитіла, імуноглобуліни G, M, A, E та D (залежно від будови важкого ланцюга молекули). Кожна молекула імуноглобуліну складається з чотирьох поліпептидних ланцюгів: 2 легких (має по одній варіабельній та константній частині) і 2 важких (по одній варіабельній та три константні частини). Гени, які кодують імуноглобуліни, утворюють 3 групи зчеплення (дві для легких ланцюгів та одна для важкого ланцюга) на різних хромосомах. Узгоджена експресія цих генів забезпечує специфічність та своєчасність імунних реакцій організму. В молекулі імуноглобуліну варіабельні ділянки (V)

двох ланцюгів (легкого – L, важкого – H) створюють “пастки для антигенів”, акцепторні закінчення. Константні (C) ділянки двох важких (H) ланцюгів утворюють ефекторний кінець молекули, від якого залежить частка специфічного комплексу антиген + антитіло: аглютинація, лізис, зв’язування комплементу та ін.

Гіпоплазія тимуса (синдром Ді Джорджі) характеризується вродженою відсутністю виличкових та парацитоподібних залоз, проявляється з народження судомами (гіпаратиреоз), підвищеною схильністю до вірусних та грибкових інфекцій, аномаліями розвитку кісткової системи, вродженими вадами серця і судин, ротової порожнини, внутрішніх органів, аплазією або гіпоплазією виличкової залози, недостатністю Т-клітинного імунітету.

Синдром Віскотта – Олдріча – імунодефіцит з тромбоцитопенією та екземою. Клінічно проявляється з народження: тромбоцитопенічна пурпура, рідкі випорожнення з домішками крові, згодом приєднуються пневмонія, отит, дерматити, екзема, можливе виникнення злоякісних пухлин, що нагадує ретикулоендотеліоз. Провідним є геморагічний синдром, генетичний блок на рівні В-лімфоцитів, успадковується за ХР-типом.

Атаксія-телеангіектазія (синдром Луї-Бара) – комплексне захворювання імунної, нервової та ендокринної систем з частим ушкодженням шкіри та печінки. Одним із симптомів цієї патології є резистентний до інсуліну цукровий діабет, схильність до злоякісних пухлин ретикулярного типу, успадковується за ХР-типом.

1.5 Мітохондріальні хвороби

Генетична програма організму записана послідовністю нуклеотидів в ДНК, що локалізується не тільки в хромосомах ядра, але й у цитоплазмі кожної клітини – в хромосомі мітохондрій. Гени, розташовані в ДНК мітохондрій, успадковуються не за законами Менделя, а шляхом прямого розподілу мітохондрій між новими клітинами разом з цитоплазмою під час мітозу. **Мітохондрії** – це енергетичні системи клітин, ДНК яких називають М-хромосомою, або 25-ою хромосомою (рис. 58).

Енергетичні потреби клітин забезпечуються за допомогою гліколізу чи окислювально-відновлювальних процесів. Останні здійснюються за рахунок роботи 60 генів (5 комплексів) дихального ланцюга мітохондрій, тільки 13 з яких локалізуються в М-хромосомі, інші – ядерні гени; між усіма генами існує тісний, добре скорегований взаємозв’язок.

Будь-яке порушення в генах дихального ланцюга супроводжується розвитком спадкової патології, а саме, мітохондріальних хвороб. Мутації в генах, розташованих в ядерних хромосомах, є також причиною мітохондріальних хвороб, що успадковуються за законами Менделя. Якщо ушкоджені гени М-хромосом, - виникають хвороби з цитоплазматичною (материнською) успадкованістю, бо велику цитоплазму з мітохондріями мають лише яйцеклітини. Тобто, в цьому випадку хворобу передають тільки жінки, однак хворіють особи обох статей. Можливі спорадичні випадки

мітохондріальних хвороб, нові мутації в ядерних чи мітохондріальних генах. Ушкодження генів мітохондрій соматичних клітин може відбуватися в окремих тканинах чи органах і викликати патологію з переважним ураженням певного органа.

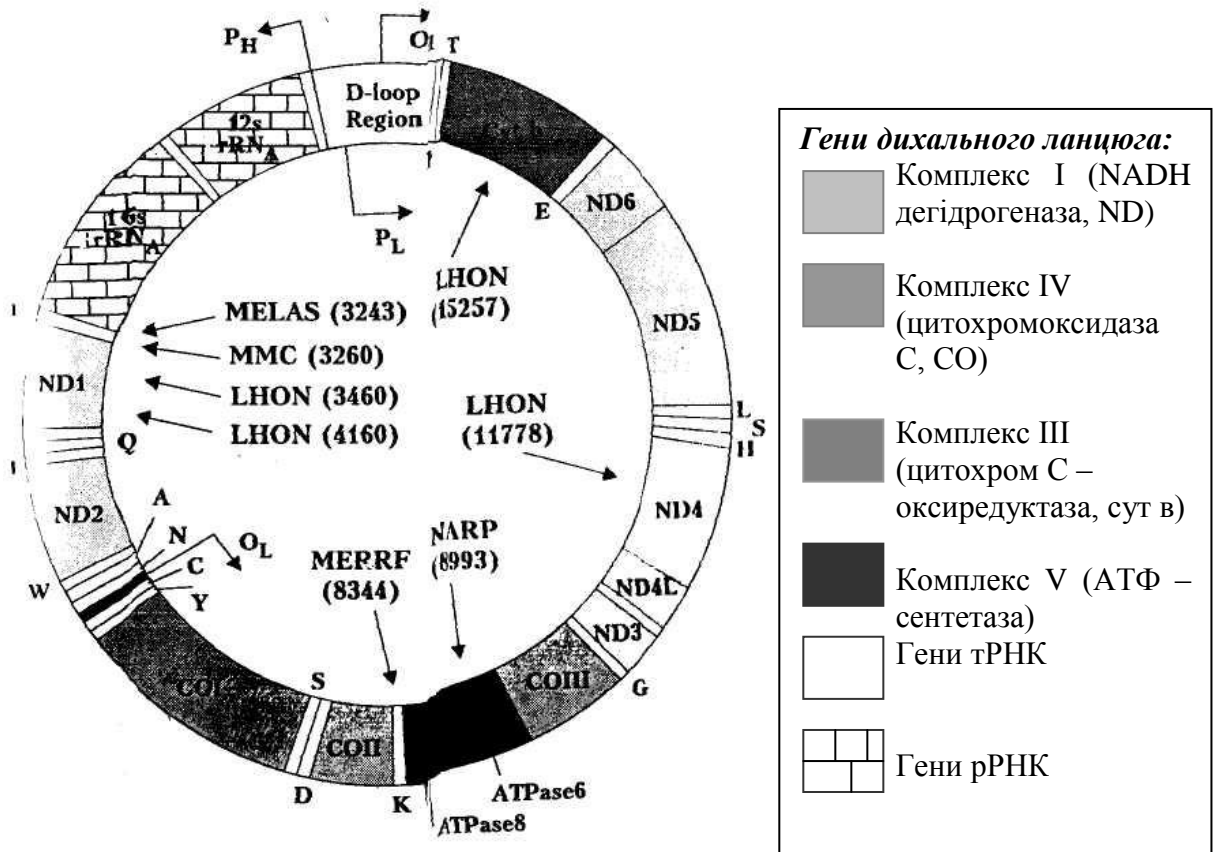


Рис. 58. Схема мітохондріальної хромосоми

Генетична класифікація мітохондріальних хвороб базується на їх розподілі по групах за умовами успадкування:

1. Дефекти ядерної ДНК, різні мутації, що зумовлюють: а) дефекти транспорту субстрату; б) дефекти утилізації субстрату; в) дефекти ферментів циклу Кребса; г) дефекти процесів окислювання-фосфорилювання; д) дефекти дихального ланцюга; е) дефекти постачання білків.

2. Дефекти мітохондріальної ДНК: а) спорадичні масштабні перебудови; б) точкові мутації в структурних генах; в) точкові мутації в генах, що взаємодіють зі структурними генами.

3. Дефекти міжгеномних сигналів: а) аутосомно-домінантні множинні делеції мітохондріальної ДНК; б) аутосомне-рецесивне пригнічення функції мітохондріальної ДНК.

4. Набуті пошкодження мітохондріальної ДНК під впливом дії шкідливих чинників: а) токсинів, наприклад 1-метил-4-феніл-1, 2, 3, 6-тетрагідропіридин; б) ліків, наприклад зидовудин, і в процесі старіння.

Серед мітохондріальних хвороб за материнським типом успадкування розрізняють синдроми: MERRF (мітохондріальна енцефаломіопатія з лактат-ацидозом та нападаподібним перебігом, точкова мутація в гені лейцинової тРНК); MELAS міокардіопатія, атаксія-сліпота (точкова мутація в гені АТФ-ази 6); LHON (Вебера спадкова атрофія зорових нервів, декілька точкових мутацій в генах I комплексу дихального ланцюга (*NADH dehydrogenase*)). Всі описані мутації змінюють гени, що розташовані в мітохондріях.

Головними клінічними та біохімічними ознаками мітохондріальних хвороб є міопатії (енцефаломіопатії, кардіоміопатії), втрата зору за рахунок пігментного ретиніту, чи атрофії зорового нерва, порушення метаболізму пірувату та лактату, ферментів комплексів дихального ланцюга.

2. Хромосомні хвороби

Основні поняття теми: хвороба Дауна, синдром Патау, синдром Едварса, синдром Клайнфельтера, синдром Шерешевського-Тернера, синдром полісомії за X-хромосою у жінок, синдром дисомії за Y-хромосою, синдром Нунан, синдром Вольфа-Хірихорна, синдром часткової трисомії, поліфакторні спадкові захворювання, синдром Лангера-Гідіона, пухлина Вільмса, синдром Прадера-Віллі, синдром Ангельмана, синдром Міллера-Дікеа.

Хромосомні спадкові захворювання зумовлені зміною кількості хромосом або їхньої структури. До них належать зміни плоїдності, зокрема потроєний набір хромосом ($3n$) або кількості хромосом будь-якої пари (анеуплоїдія) – моносомія чи трисомія. Структурні зміни хромосом можуть виявлятися відривом частини хромосоми (делецією), переміщенням однієї частини хромосоми на іншу (транслокацією), поворотом хромосоми на 180° (інверсією), утворенням хромосоми тільки з одного плеча (короткого або довгого) — так званої ізохромосоми. При багатьох із зазначених хромосомних змін ембріон і плід нежиттєздатні. Сумісним із життям є трисомія за окремими аутосомами і статевими хромосомами, а також відносно невеликі структурні зміни хромосом. Однак і при цих змінах хромосом відзначається ряд дефектів в організмі. Хромосомні хвороби найчастіше не успадковуються.

Серед хромосомних захворювань у популяції новонароджених переважають трисомії аутосом, трисомія статевих хромосом, моносомії статевих хромосом.

Хромосомні аномалії зустрічаються у 1 % новонароджених. Вони є причиною 45–50 % множинних уроджених вад розвитку, близько 36 % випадків глибокої розумової відсталості, 50 % аменорей, 10% безпліддя у чоловіків.

Генетичною основою хромосомних хвороб є відхилення від нормального вмісту в клітинах організму кількості хромосом або їх структури унаслідок геномних або хромосомних мутацій.

До таких захворювань належать зміни плоїдності, наприклад, потроєний набір хромосом ($3n$) або кількості хромосом будь-якої однієї пари (анеуплоїдія) – моносомія чи трисомія. Структурні зміни хромосом можуть виявлятися

відривом частини хромосоми (делецією), переміщенням однієї частини хромосоми на іншу (транслокацією), поворотом хромосоми на 180° (інверсією), утворенням хромосоми тільки з одного плеча (короткого чи довгого) – так званої ізохромосоми.

Майже всі хромосомні захворювання супроводжуються множинними порушеннями скелета і психіки, уродженими вадами зовнішніх і внутрішніх статевих органів, сповільненим ростом. Порушуються функції нервової, ендокринної та інших систем, знижується генеративна функція, зростає смертність серед осіб з хромосомними аномаліями (табл. 6).

Таблиця 6

Хромосомні хвороби

Назва хвороби	Стать	Частота серед ембріонів, %	Частота серед новонароджених, %	Число хромосом	Група хромосом	Основні патологічні ознаки
Хвороба Дауна	Ч. Ж.	0,16	0,16	47	Трисомія 21-хромосоми	Олігофренія, конституціональні дефекти
Синдром Трисомії (17 або 18)	Ч. Ж.	0,2	0,2	47	Трисомія 71 або 18 хромосоми	Численні дефекти
Синдром Трисомії (13/14 або 15)	Ч. Ж.	0,15	0,007	47	Трисомія однієї з хромосом 13, 14, 15	Численні дефекти
Синдром Трисомії 1-20, 22 хромосом	Ч. Ж.	2,8	0	47	Трисомія однієї з хромосом 1-20, 22	Ембріональна летальність
Синдром Клайнфельтера	Ч.	0,1	0,1	47	XX У	Євнухїдизм, знижений інтелект
Трисомія X.	Ж.	0,1	0,1	47	XXX	Зрідка розумова відсталість, безпліддя
Синдром Шерешевського-Тернера	Ж.	0,1	0,02	45	X0	Карликовість, безпліддя
Тетрасомія	Ж.	Одиничні випадки		48	XXXX	Ідіотизм
Синдром Штейна-Левенталя	Ж.	Одиничні випадки		46; 45/46/ 47 та ін.	Мозаїцизм, X/0/XX/XXX та ін.	Безпліддя

Хвороба Дауна. Найбільш поширене хромосомне захворювання – це хвороба Дауна, яка вперше була описана англійським лікарем Л. Дауном у 1866

р. У 1959 р. французький вчений І. Лежен виявив у каріотипі хворих зайву 21-у аутосому. Було встановлено, що хвороба може бути зумовлена не тільки трисомією 21-ї хромосоми, але й транслокацією 21-ї хромосоми на інші, частіше на 13-у або 22-у, а також мозаїцизмом, коли одна частина клітин має 46 хромосом (нормальний каріотип), а друга – 47. Тепер встановлено, що трисомія при хворобі Дауна спостерігається в 94 % випадків, транслокація – в 4 %, мозаїцизм – в 2 % (рис. 59).

Частота народження дітей, хворих на хворобу Дауна, за сумарними даними багатьох авторів становить 1,15–5/1000. Причини народження дітей з хворобою Дауна остаточно не з'ясовані. Припускається, що причиною захворювання можуть бути перенесені матір'ю перед заплідненням інфекційні захворювання (гепатит, токсоплазмоз тощо).

Встановлено також, що із збільшенням віку матері ризик народження дитини з хворобою Дауна збільшується. Так, емпіричний ризик народження дитини з хворобою Дауна жінкою в 19 років становить – 1 : 1640, у віці 40–41 – 1 : 84, а після 45 років – 1 : 31 (Г. І. Лазюк, 1979). Особливо великий ризик народження дитини з хворобою Дауна в сім'ї, де чоловікові більше 50 років, а жінці більше 40.

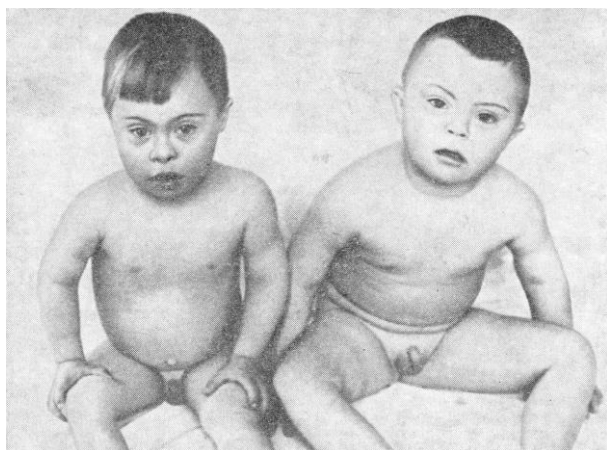


Рис. 59. Діти з синдромом Дауна

У перші дні життя дитини діагностика хвороби Дауна є важкою, однак у більш старшому віці вона діагностується легко. У хворих спостерігаються характерні зміни обличчя і голови. У них невелика кругла голова, зі скошеною потилицею, пократим вузьким лобом, плоским обличчям, монголоїдним розрізом очних щілин, який іде до середини і вниз, з епікантом, товстими губами, широким сплющеним язиком з глибокою поздовжньою борозною, виступаюча нижня щелепа. Вушні раковини зменшені у вертикальному напрямку, з прирослою мочкою. У маленьких дітей різко виражена м'язова гіпотонія, внаслідок чого в лежачому положенні живіт набуває положення жаб'ячого, відмічається розхитаність суглобів, куряча або лійкоподібна грудна клітка. Характерні зміни кінцівок: укорочення і розширення кисті і ступні (акромікрія). Через гіпоплазію середньої фаланги викривлений мізинець (клинодактилія). На ньому є тільки одна згинальна борозна, а на долоні – одна поперечна борозна (чорирьохпальцева). На райдужній оболонці є світлі плями

(плями Брушфільда), які з віком стають менш помітними, розвивається катаракта. Відзначається неправильний ріст зубів, високе піднебіння, рум'янець на щоках. Волосся на голові м'яке, рідке, пряме, з низькою межею росту на потилиці. Порушені і внутрішні органи, особливо серце, шлунково-кишковий канал, зокрема стеноз або атрезія дванадцятипалої кишки. Діти відстають в моторному і психічному розвитку (табл. 7, 8, 9).

Таблиця 7

Найбільш поширені зовнішні ознаки синдрому Дауна (за Г.І. Лазюком)

Вада чи ознака	Поширення, % від загального числа хворих
Мозковий череп та обличчя	98,3
брахіцефалія	81,1
монголоїдний розріз очних щілин	79,8
епікант	51,4
плоска спинка носа	65,9
вузьке піднебіння	58,8
деформація вушних раковин	43,2
Кістково-м'язова система	80,0
короткі та широкі кисті	64,4
клиндактилія мізинця	56,3
деформація грудної клітки	26,9
Очі	72,1
плями Брушвільда	68,4
помутніння кришталика	32,2

Таблиця 8

Основні вроджені вади внутрішніх органів при синдромі Дауна (за Г.І. Лазюком)

Ушкоджена система та вади	Поширення, % від загального числа хворих
Серцево-судинна система	53,2
дефект міжшлуночкової перегородки	31,4
дефект міжпередсердної перегородки	24,3
аномалії великих судин	23,1
Органи травлення	15,3
атрезія або стеноз дванадцятипалої кишки	6,6
атрезія стравоходу	0,9
атрезія прямої кишки та ануса	1,1
мегаколон	1,1
Сечова система (гіпоплазія нирок, гідроуретер, гідронефроз)	5,9

Таблиця 9

Залежність частоти народження дітей із хромосомними захворюваннями від віку матері

Вік матері, пологи	Частота народження дітей	
	з хворобою Дауна	з будь-якою хромосомною хворобою
20	1:1667	1:526
25	1:1250	1:476
30	1:952	1:385
35	1:378	1:192
40	1:106	1:66
45	1:30	1:21
49	1:12	1:8

У хворих спостерігається глибока розумова відсталість – від імбецильності до ідіотії. Вони слухняні, добре піддаються навіюванню. Під час дерматогліфічного дослідження батьків дітей, які хворі на хворобу Дауна, виявлено деякі особливості за фенотипом: осьовий три радіус та ан ілтеп, гіпотенарі, радіальні петлі на 4-му і 5-му пальцях, аномальні борозни долоні. Отже, в осіб з такими особливостями дерматогліфіки є підвищений ризик народити дітей з хворобою Дауна, а тому для них не бажана пізня вагітність.

Частіше зустрічається трисомія за 13-ю хромосомою, описана в 1960 р. К. Патау, частота синдрому 1:700 – 1:8000.



Рис. 60. Синдром Патау – трисомія XIII хромосоми. Вади розвитку черепа, мозку, внутрішніх органів, кінцівок

При **синдромі Патау** відмічаються значні дефекти будови черепа: мікроцефалія, низький спадистий лоб, вузькі очні щілини, аномалії очей (мікрофтальм і анофтальм), низьке розташування вушних раковин (глухота), розщеплені верхня губа і піднебіння, полідактилія, дефекти серцево-судинної системи (серце розташоване з правої сторони) і внутрішніх органів (кистозні нирки, дворога матка), недорозвинені передні відділи мозку.

Розумова неповноцінність, аненцефалія. Такі діти вмирають у перші три місяці життя або протягом року (табл. 10, рис. 60).

Таблиця 10

Основні вроджені вади при синдромі Патау (за Г.І. Лазюком)

Ушкоджена система та вади	Відносна частота вад, %
Обличчя та мозковий череп	96,5
низько розташовані, деформовані вуха (глухота)	80,7
розщілина верхньої губи та піднебіння,	68,7
у тому числі тільки піднебіння	10,0
мікрогенія	32,8
дефект скальпа	30,8
Опорно-рухова система	92,6
полідактилія рук	49,0
полідактилія ніг	35,7
флексійні аномалії пальців	44,4
підощва-качалка	30,3
ЦНС	83,3
аненцефалія	63,4
у тому числі голопрозенцефалія	14,5
мікроцефалія	58,7
аплазія і гіпоплазія мозолистого тіла	19,3
гіпоплазія мозочка	18,6

у тому числі гіпоплазія і аплазія черв'яка	11,7
аплазія і гіпоплазія зорових нервів та трактів	17,2
Очне яблуко	77,1
мікрофтальм	70,5
колобома радужки	35,3
помутніння кришталика	25,9
анофтальм	7,5
Серцево-судинна система	79,4
дефект міжшлуночкової перегородки,	49,3
у тому числі компонент комбінованої вади	44,8
дефект між передсердями,	37,6
у тому числі ізольований дефект	10,4
вади великих судин,	42,8
у тому числі декстропозиція аорти	16,9
капілярні гемангіоми шкіри	14,9
Органи травлення	50,6
незавершений поворот кишечника,	41,6
у тому числі:	
а) пупочна грижа,	19,4
б) рухома сліпа кишка	9,8
гетеротопія фрагментів селезінки в підшлункову залозу	43,9
дивертикул Меккеля	15,6
Сечова система	60,6
нирки	58,6
у тому числі:	
а) кисти,	42,8
б) гідронефроз	15,1
сечоводи,	18,4
у тому числі:	
а) гідро- і мегауретер,	8,6
б) атрезія и стеноз сечоводів,	5,3
в) подвоєння сечоводів	6,6
Статеві органи	71,6
крипторхизм	73,2
гіпоплазія статевого члена	37,0
гіпоспадія	14,8
дворога матка, розділена цілком або частково з перетинкою	46,8

Мікроцефалія – дефект розвитку в основі якого є зменшення маси головного мозку, зменшується окружність черепа на 2 і більше сигнальних відхилень. Відомо два типи мікроцефалії: первинну (просту, генетичну), що виникає внаслідок дії мутагенних факторів на ранніх стадіях внутрішньоутробного розвитку, та вторинну (комбіновану, ускладнену, яка виникає внаслідок ураження мозку в останні місяці внутрішньоутробного розвитку під час пологів та в перші місяці життя. Більшість хворих з такою патологією мають порушений інтелектуальний розвиток.

Синдром Едварса – трисомія за 18-ю хромосомою, частота синдрому 1:3000 новонароджених (рис. 61). Частіше цей синдром спостерігається у хлопчиків. Як і при синдромі Патау, у дітей спостерігаються значні дефекти черепа і скелета.



**Рис. 61. Синдром Едварса – трисомія XVIII хромосоми.
Деформація черепа, кінцівок, вади розвитку внутрішніх органів**

Такі діти звичайно народжуються переношеними, в асфіксії, з доліхоцефалією, вузьким лобом, виступаючою потилицею, розщепленим піднебінням, недорозвинутою нижньою щелепою, деформованими і низько розміщеними вушними раковинами. Відмічаються великі дефекти пальців рук, сплюснення склепіння стопи, через що стопа має форму качалки, пальці ніг укорочені. Шкіра дуже рухлива, через що утворюються зморшки на шиї та інших частинах тіла. Очі маленькі. Значні дефекти внутрішніх органів (серця, шлунково-кишкового каналу, статевих органів, аномалій нирок), у хлопчиків відмічається крипторхізм, а у дівчаток – гіпертрофія клітора, розумовий та фізичний недорозвиток. Хлопчики звичайно помирають незабаром після народження, а дівчатка живуть до року.

Трисомія за 8-ю хромосомою описана у дітей з розумовою відсталістю і зустрічається 1:5000, переважно у хлопчиків. Більшість випадків відноситься до мозаїчних форм. У таких дітей спостерігаються вади обличчя, опорно-рухової та статевої систем. Спостерігається косоокість, великі вушні раковини, аномалії хребта, ребер, кіфоз, сколіоз, вади серця (табл. 11).

Таблиця 11

Основні вроджені вади при синдромі Едвардса (за Г.І. Лазюком)

Ушкоджена система та вади (ознака)	Відносна частота вад, %
Мозковий череп та обличчя	100,0
мікрогенія	96,6
низько розташовані, деформовані вуха (глухота)	95,6
доліхоцефалія	89,8
високе піднебіння	78,1
розщілина піднебіння	15,5
мікросомія	71,3
Опорно-рухова система	98,1
флексійні аномалії пальців	91,4
дистальне розміщення I пальця кінцівок	28,6
гіпоплазія і аплазія I пальця кінцівок	13,6

короткий та широкий I палець стопи	79,6
стопа-качалка	76,2
шкіряна синдактилія стопи	49,5
п'яточна стопа і зовнішня косолапість (ноги типу "качалки")	34,9
коротка грудина	76,2
ЦНС	20,4
гіпоплазія і аплазія мозолистого тіла	8,2
гіпоплазія мозочка	6,8
очі (мікрофтальм)	13,6
Серцево-судинна система	90,8
дефект міжшлуночкової перетинки	77,2
дефекти між передсердями	25,2
аплазія одного отвору клапана легеневої артерії	18,4
аплазія одного клапана аорти	15,5
Органи травлення	54,9
дивертикул Меккеля	30,6
незавершений оборот кишечника	16,5
атрезія стравоходу	9,7
атрезія жовчного міхура і жовчних шляхів	6,8
ектопія тканини підшлункової залози	6,8
Сечова система	56,9
зрощення нирок	27,2
подвоєння нирок та сечоводу	14,6
кисти нирок	12,6
гідро- і мегалоуретер	9,7
Статеві органи	28,6
крипторхизм	43,5
гіпоспадія	9,7
гіпертрофія клітора	16,6

Сумісними з життям є зміни кількості статевих хромосом – моносомія і трисомія. Це можна пояснити тим, що в статевих хромосомах активність генів виявляється переважно в процесі ембріогенезу, а потім вона знижується.

Таблиця 12

Основні ознаки трисомії-8 (за Г.І. Лазюком)

Вади (ознака)	Відносна частота вад, %
Розумова відсталість	97,5
Випуклий лоб	72,1
Характерне обличчя	83,6
Косоокість	55,3
Епікант	50,7
Високе піднебіння (або розщілина)	70,9
Вивернута нижня губа	80,4
Мікрогнатія	79,2
Вушні раковини з аномаліями мочок	77,6
Коротка або складчаста шия	57,9
Аномалії скелета	90,7
Аномалії ребер	82,5
Контрактури	74,0
Камптодактилія	74,2

Довгі пальці	71,4
Клинодактилія	61,4
Сколіоз	74,0
Вузькі плечі	64,1
Вузький таз	76,3
Аплазія (гіпоплазія) надколінка	60,7
Аномалії тазостегнового суглоба	62,5
Аномалії розміщення пальців стопи	84,1
Глибокі борозни між міжпальцевими подушечками	85,5
Косолапість	47,5
Пахова грижа	32,2
Крипторхизм	51,0
Вади сечової системи, у тому числі гідронефроз	73,2
Вади серця	66,0
Аномалії ануса	44,4

Примітка. Виділені 6 найбільш значущих для діагностики ознак

Синдром Шерешевського-Тернера. Це захворювання вперше було описано в 1925 р. Шерешевським, а потім у 1938 р. Тернером (рис. 62).

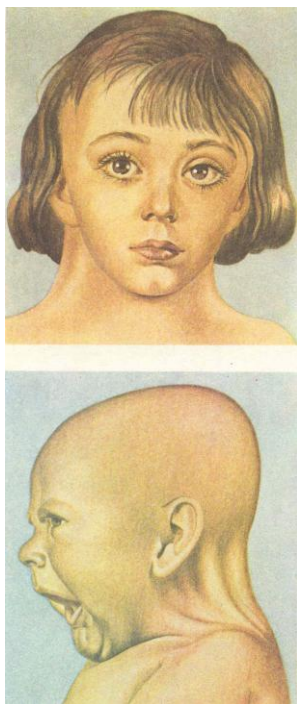


Рис.62. Синдром Шерешевського-Тернера

Є лише одна статеві хромосома X. Каріотип їх визначається формулою 45, X0. Ці жінки низького зросту, з статевим інфантилізмом. У них аномальні статеві органи, вузька піхва, недорозвинена матка і яєчник, гіпертрофований клітор, мізерна кількість волосся на лобку. У них не буває менструації або вони одноразові. Грудних залоз немає. На місці їх інколи є складки жиру. Соски недорозвинуті, ореоли втягнуті, широко розставлені і не пігментовані. Вушні раковини деформовані, низько розміщені, шия коротка, з її боків видно широку шкірну зморшку, яка йде від соскоподібних відростків до надпліччя. Волосся на потилиці росте низько. Часто відмічається епікант, мікро- і ретрогнатія, вузьке і високе тверде піднебіння. Спостерігаються зміни кінцівок: вальгусна позиція ліктьових суглобів, широкі долоні, короткий безіменний палець, короткий викривлений мізинець, деформовані глибоко посаджені нігті. Нігті короткі, товсті, 3-й, 4-й і 5-й пальці ніг вкорочені, викривлені, неправильно розміщені.

Може спостерігатись каорктація аорти, стеноз легеневого стовбура, незрощення міжшлункової перегородки серця, підковоподібна нирка. З боку нервової системи значних змін не відзначається, інтелект у хворих порушений мало або зовсім не порушений. Характерна затримка окостеніння довгих кісток, хоча ріст хворих жінок припиняється у 15-18 років, а злиття епіфізів і метафізів немає навіть у 25-річному віці. Визначається збільшення медіальних виростків

стегнових кісток і зменшення великогомілкових, потовщення латеральних кінцівок ключиці, остеопороз кісток, особливо метафізів трубчастих кісток.

Діти народжуються часто недоношеними, малого зросту. Важливим для діагностики синдрому Шерешевського-Тернера є дослідження статевого хроматину в щічному епітелії. Такі діти частіше народжуються у батьків низького зросту, в яких каріотип при звичайному дослідженні нормальний. Втрата X-хромосоми, напевно, відбувається на перших етапах розвитку зиготи.

Фенокопією цього синдрому є **синдром Нунан**. Цей синдром був описаний зокрема Є. В. Большою і Є. М. Сельвінською в 1981 р. Автори спостерігали 11 хворих, які за фенотипом були подібні до хворих на синдром Шерешевського-Тернера, але каріотип у них був нормальний. Серед них були дівчата та хлопчики. У них відзначалась затримка росту, характерні риси обличчя, широка шия, низький ріст волосся на потилиці, високе піднебіння, вальгусна постава суглобів, різні вади серцево-судинної, сечостатевої системи і органа зору, гіперхолестеринемія і гиперліпідемія. На відміну від синдрому Шерешевського-Тернера, у них не було лімфатичного набряку обличчя і кінцівок при народженні, але явища деменції виражені значніше.

Синдром полісомії за X-хромосою у жінок. При каріотипі 47, XXX змін за фенотипом може і не бути, тому що тут дві X-хромосоми спіралізовані і представлені статевим хроматином. У таких жінок може відзначатись розумова відсталість. Такі жінки можуть мати здорових нащадків, через те, що половина їхніх гамет має нормальний набір хромосом.

Описані випадки з 4 і 5 X-хромосомами. Чим більше X-хромосом в каріотипі, тим більше виражений дефект розумового розвитку, а також зміни фенотипу і статевий інфантилізм. Такі жінки високого зросту із значними змінами скелета, викривленням хребта, депігментованими плямами та ін.

Синдром Клайнфельтера. Вперше описаний Н. Клайнфельтером у 1924 р. як синдром первинного чоловічого гіпогонадізму (рис. 63).

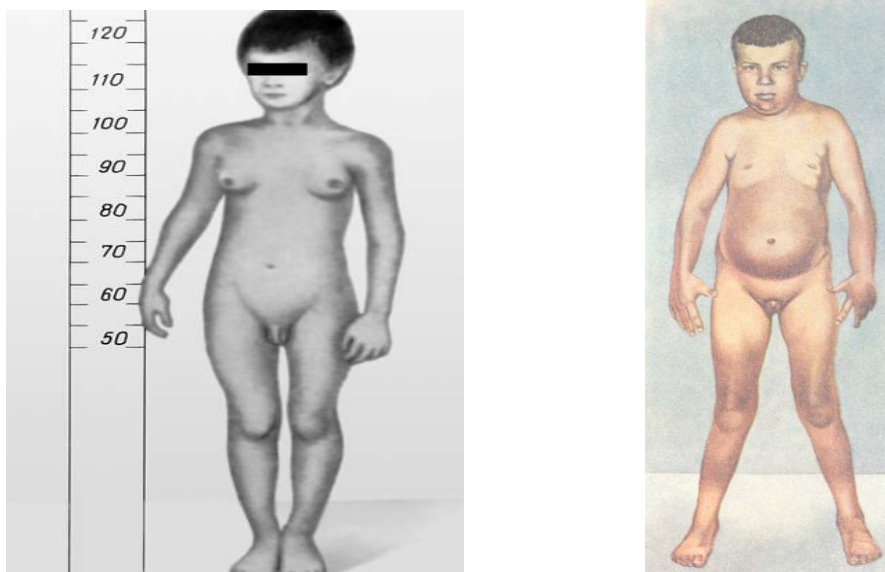


Рис. 63. Синдром Клайнфельтера

Каріотип цих хворих 47, ХХУ. У клітинах епітелію виявлений статевий хроматин, як і в нормальних жінок. До досягнення статевої зрілості клінічно синдром може бути не виявленим. При статевій зрілості відмічаються ознаки євнухoidності. У хворих недорозвинуті статеві залози при нормальному розвитку статевого члена, брак волосистості на обличчі, гінекомастія, відкладання жиру на стегнах за жіночим типом. Вони звичайно високого зросту за рахунок подовження ніг, тулуб відносно короткий. Через брак сперматогенезу такі чоловіки неплідні. Хворі на синдром Клайнфельтера страждають на дебільність різного ступеня. Такі діти звичайно народжуються у літніх матерів, хоча каріотип у них нормальний. Нерозходження Х-хромосом, напевно, відбувалось на різних стадіях розвитку зиготи. Спадковість при синдромі Клайнфельтера не вивчена, тому що ці хворі не залишають потомства.

Синдром дисомії за Y-хромосомою. Каріотип 47, ХУУ описано як у здорових за фенотипом чоловіків, так і в чоловіків з гіпогонадізмом, крипторхізмом, розумовою відсталістю і добре розвинутими м'язами. Незбалансований поліморфізм статевих хромосом призводить до порушення розвитку нервової системи, зниження інтелекту, що може спричинити агресивність і кримінальні вчинки цих осіб. Учені виявили каріотип 47, ХУУ в агресивних чоловіків, злочинців – рецидивістів з високим зростом, правильною будовою тіла, великими вушними раковинами і надбрівними дугами, добре розвинутими м'язами, чоловічим типом оволосіння, нормальним розвитком статевих залоз, перевагою лицьового відділу скелета голови над мозковим.

Моносомія за Y-хромосомою (на відміну від моносомії за X-хромосомою) у літературі не описана. Напевно, розвиток зародка з однією Y-хромосомою без X-хромосоми неможливий, тому що Y-хромосома несе незначну генетичну інформацію і не може компенсувати X-хромосому, якої бракує.

Синдром часткових анеуплоїдій обумовлених хромосомними мутаціями. Відомо близько 1 000 різних варіантів хромосомних мутацій, які передаються в спадок від батьків або виникли на ранніх етапах внутрішньоутробного життя. Часткові анеуплоїдії виникають як результат неточного кросингвера в хромосомах з інверсіями або транслокаціями.

Часткова моносомія за коротким плечем хромосоми 5 і зумовлений хромосомною мутацією (делецією) – **синдром котячого крику** (5p-). У таких дітей спостерігається плач, який нагадує нявкання kota. Частота синдрому складає 1:45000. Крім делеції, при цьому синдромі спостерігаються інші цитогенетичні варіанти (кільцева 5 хромосома, мозаїцизм за делецією). Характерна ознака “котячого крику” обумовлена зміною гортані (її звуження, зменшення надгортанника, велика кількість складок слизової оболонки). Майже у всіх хворих спостерігаються зміни мозкового відділу черепа і обличчя (місяцеподібне обличчя), мікроцефалія, монголоїдний розріз очей, плоский ніс, деформація вушної раковини, вади серця, зміни кістково-м'язової системи, у дорослому стані – косоокість, прогресує психомоторний недорозвиток.

Більшість хворих гине в перші роки життя, близько 10% досягають десятирічного віку.

Синдром Вольфа-Хіршорна обумовлений делецією 4-ої хромосоми (4p+). Частота синдрому 1:100000. Хворі з такою патологією характеризуються численними природженими вадами із затримкою психічного та фізичного розвитку, (рис. 64). У таких дітей спостерігаються мікроцефалія, дзьобоподібний ніс, аномальні вушні раковини, розщілина губи та піднебіння, аномалії очних яблук, маленькій зріст, вади серця, нирок, шлунково-кишкового тракту. Більшість дітей гине у віці до 1 року.



Рис. 64. Синдром Вольфа-Хіршорна



Рис. 65. Синдром часткової трисомії

Синдром часткової трисомії за коротким плечем 9-ої хромосоми (9p+). Ознаки хворих: затримка росту, розумова відсталість, монголоїдний розріз очей, деформовані вушні раковини, у 25 % хворих – вади серця (рис. 65).

До мікрцитогенетичних синдромів належать синдроми, обумовлені частковими делеціями і дуплікаціями чітко визначеної ділянки хромосом. Поки, що не встановлено, що лежить в основі розвитку цих синдромів – брак структурного гена чи більшої ділянки, яка включає конкретний ген; як впливає на прояв цього синдрому стан локусу в гомологічній хромосомі. Прояв цих синдромів варіюється у зв'язку з різною довжиною делеції або дуплікації, а також у зв'язку з батьківською перебудовою, успадкованою від матері чи від батька.

Синдром Лангера-Гідіона характеризується наявністю у хворих великих вушних раковин, низьким зростом, частковою розумовою відсталістю (рис.66).

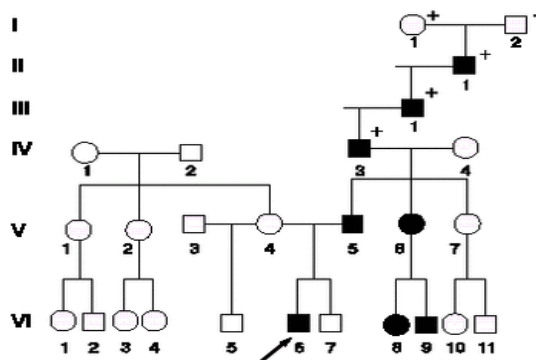
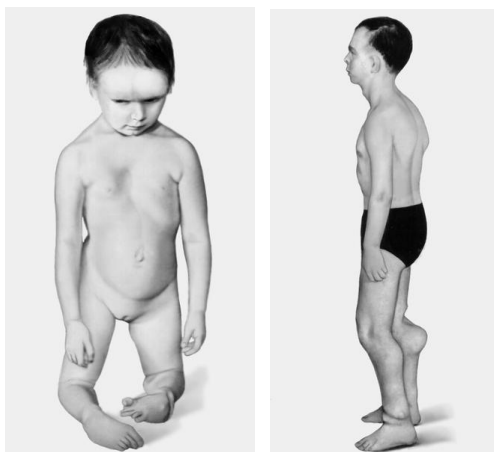


Рис. 66. Синдром Лангера-Гідіона



Рис. 67. Пухлина Вільмса



Рис. 68. Синдром Прадера-Віллі



Рис. 69. Синдром Ангельмана

Пухлина Вільмса характеризується браком райдужної оболонки, розумовою відсталістю (рис. 67).

Синдром Прадера-Віллі характеризується ожирінням, короткими руками і ногами, розумовою відсталістю (рис. 68).

Синдром Ангельмана – генетична аномалія, що характеризується хромосомним дефектом, затримкою психічного розвитку, порушенням сну, гіпотонією, епілепсією, мутизмом, порушення координації рухів рук (рис. 69).

При синдромі Ангельмана відсутні деякі гени з 15 хромосоми, найчастіше страждає материнська хромосома, а у випадку батьківської – виникає синдром Прадера-Віллі.

Синдром Аперта – вроджена патологія, що характеризується вадами розвитку черепа, обличчя, ротової порожнини, зубів та кінцівок. Частота синдрому 1 на 160 000 до 1 на 200 000 новонароджених.

Синдром часткової делеції 18-ї аутосоми. Часткова делеція короткого плеча 18-ї аутосоми клінічно проявляється: мікроцефалією, аномалією очей, атрезією зовнішніх слухових каналів, зниженням слуху, малим зростом, м'язовою гіпотонією, розумовою відсталістю.

Для синдрому часткової делеції довгого плеча 18-ї аутосоми характерні мікроцефалія, відставання у фізичному і психічному розвитку, деформація вушних раковин, веретеноподібні пальці. При синдромі часткової делеції 21-ї хромосоми виявляється розумова відсталість, виступаюче перенісся, великі близько розміщені вуха і повіки, гіпертонус м'язів, дистрофічні зміни кісток, зменшення кількості тромбоцитів в крові.

Синдром Міллера-Дікеа має такі ознаки: мікроцефалія, вади, нирок, судоми.

У більшості випадків мінливість кількісних ознак обумовлена спільною дією сукупності генів і факторів зовнішнього середовища, яке визначає фенотип. Такий тип успадкування називають мультифакторіальним.

На розвиток і перебіг такого успадкування істотно впливають умови навколишнього середовища. При полігенних хворобах генетичний дефект спричиняє схильність, а хвороба є наслідком складної взаємодії генетичних факторів і дії навколишнього середовища. Це найпоширеніша група спадкової патології, яка складає 92% від загальної патології людини.

Спадкові хвороби є також результатом взаємодії генотипу і навколишнього середовища. До чинників навколишнього середовища відносять інфекційні, травматичні, термічні, харчові. Чинники внутрішнього середовища – це функціонування генів або генетична конституція організму.

В одних випадках для розвитку хвороби, як виняток, має значення патологічний ген унаслідок мутаційного процесу. Так виникають спадкові хвороби (гемофілія, фенілкетонурія тощо). Тут середовище може тільки модифікувати прояв захворювання і не має вирішального значення.

Деякі із спадкових хвороб мають безсимптомний перебіг і проявляються лише за несприятливого впливу середовища. Так, травма може сприяти виявленню дефектів згортання крові.

Охорона спадковості має виняткове значення для здоров'я та гармонійного розвитку особистості. Забруднення середовища мутагенами збільшує число уражених генів і обсяг генетичного тягаря, відповідно зростає в майбутніх поколіннях частка людей із спадковими хворобами та хворобами екзогенного походження.

3. Поліфакторні спадкові захворювання

Основні поняття: поліфакторні, мультифакторні хвороби.

Більшість відомих спадкових захворювань, які спричинені пошкодженням кількох або багатьох генів, відноситься до ***поліфакторних***. До них також належать всі спадкові захворювання з нез'ясованим патогенезом. У більшості випадків мінливість кількісних ознак обумовлена спільною дією сукупності генів і факторів зовнішнього середовища, яке визначає фенотип. Такий тип успадкування називають ***мультифакторіальним***.

До поліфакторних захворювань належать гіпертонічна і виразкова хвороби, шизофренія, захворювання нервової системи, внутрішніх органів, опорно-рухового апарату тощо. На їх розвиток і перебіг істотно впливають умови навколишнього середовища, тому вони отримали назву мультифакторіальні. При полігенних хворобах генетичний дефект (сукупна дія декількох генних мутацій) викликає схильність, а хвороба є наслідком складної взаємодії генетичних факторів і дії оточуючого середовища.

Для мультифакторіальних спадкових хвороб характерний поліморфізм клінічного перебігу, існування перехідних форм – від прихованих до клінічно виражених. Це зумовлено залученням багатьох генів (полігенні системи) і складною взаємодією з факторами середовища. До мультифакторіальних хвороб відносяться: ревматизм, ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, епілепсія, виразкова хвороба, цироз печінки, цукровий діабет, бронхіальна астма, псоріаз, шизофренія та ін. При цьому від покоління до покоління передається схильність до певного захворювання. І хоча мультифакторним хворобам властивий зазвичай поліморфізм, вони мають спільні ознаки:

- висока частота в популяції (на цукровий діабет страждає 5 % людей земної кулі, на алергічні захворювання – понад 10 %, на шизофренію – 1% людей, на гіпертонію – близько 30 %);
- невідповідність успадкування законам Менделя;
- існування клінічних форм від прихованих субклінічно до важкого перебігу;
- ранній початок захворювання і зростання клінічних проявів у несхідних поколіннях.

На частоту мультифакторних спадкових хвороб впливає стать одного із батьків хворого на це захворювання і стать хворої дитини. Так, пілоростеноз переважає у хлопчиків у співвідношенні 5:1, а вроджений вивих стегна – у дівчаток.

Поліфакторно зумовлені й деякі фізіологічні особливості організму: розумові здібності, тривалість життя, схильність і опірність до інфекційних захворювань. Це доведено багатьма авторами на підставі близнюкового методу дослідження.

Полігенне успадкування – це наймовірніше не успадкування, а спосіб дії генів. Численні дослідження довжини і форми тіла, забарвлення шкіри, фізіологічних показників та ін. підтверджують, що такі ознаки обумовлені полігенною дією. До цієї групи взаємодії відносять і полігенні хвороби. Ці захворювання не відповідають законам Менделя. Імовірність їх успадкування на підставі генетичних законів важко розрахувати. Частоту прояву розраховують емпірично, на підставі аналізу великої кількості захворювань в популяції (табл. 15).

Таблиця 15

Емпіричний ризик при деяких мультифакторних захворюваннях і вадах розвитку (за В.А. Ореховим та співавт., 1999)

№ п/п	Захворювання, вади розвитку	Ризик для осіб або нащадків
1.	Аненцефалія	2 – 5%
2.	Вроджені вади серця	2 – 4%
3.	Клишоногість	2%
4.	Пухлина Вільмса	5%
5.	Рак молочної залози	6 – 7%
6.	Епілепсія	3 – 12%
7.	Шизофренія:	
	Якщо хворіє один з батьків	10%
	Якщо обоє батьків хворі	40%
	Для осіб у спорадичних випадках	12,5 – 20%
8.	Неускладнена міопія високого ступеня	10 – 15% (для дітей і сибсів)
9.	Ревматоїдний артрит	5%
10.	Псоріаз	16% (для сибсів)
11.	Виразкова хвороба шлунка	7,5%
12.	Атопічний дерматит	16%
13.	Бронхіальна астма	8 – 9%

Їм властиві перехідні форми – від прихованих, малопомітних, до клінічно виражених, з раннім початком і зростанням патологічних проявів у низхідних

поколіннях. Клінічна картина захворювання у пробанда і найближчих родичів схожа. В одних випадках захворювання проявляється в ранньому віці (гемофілія), в інших – в юнацькому (міопатії, юнацька прогерія), у третіх – в дорослому періоді (полікістоз нирок, хорея Гентінгтона та ін.) і, зрештою, в старечому віці (хвороба Паркінсона).

При полігенних захворюваннях ризик народження хворої дитини зростає з кожною наступною вагітністю.

Питання для самоперевірки

1. Охарактеризуйте молекулярні хвороби.
2. Які найбільш відомі молекулярні моногенні спадкові захворювання?
3. Як успадковуються алкаптонурия, фенілкетонурия, мукополісахаридоз?
4. Які існують типи хромосомних мутацій?
5. Які найбільш відомі захворювання, що зумовлені змінами хромосом?
6. Які можуть бути фенотипові ефекти хромосомних та геномних мутацій у людини?
7. Що таке геномний інпринтинг?
8. Чим зумовлені мітохондріальні хвороби?
9. У чому полягає відмінність між спадковими хворобами і природженими вадами розвитку?
10. Назвіть приклади аномалій статевих хромосом.
11. Чи можна виявити гетерозиготного носія фенілкетонурії?
12. За якою ознакою класифікують генні хвороби?

Цікаво знати, що...

- Генетичні порушення є причиною 50 % мимовільних викиднів.
- З 40 новонароджених один з'являється мертвим.
- Дуже мало спадкових хвороб, при яких вибірково уражається лише одна система. Навіть при моногенній патології за рахунок плейотропної дії гена виникають порушення різних органів і систем. Більшість генних мутацій, особливо хромосомних, викликають генералізовані пошкодження певної тканини (наприклад, хвороби сполучної тканини) або захоплюють кілька органів.
- Ензимопатії – найбільш обширна і вивчена група моногенних (молекулярних) захворювань. На них припадає 12 % госпіталізацій, 8,5 % летальних випадків у педіатричних клітинах, біля 6,5 % випадків дитячої інвалідності внаслідок нервово-психічних захворювань. Близько 0,5 % новонароджених мають спадкові порушення обміну речовин.

Література

1. Айала Ф., Кайзер Дж.: В 3 т. – Современная генетика. – М., Мир. 1987. – Т. 1. – 269 с.
2. Атраментова Л.А. Генетика человека.: Учебное пособие. – Харьков, 1990. – 89 с.
3. Бадалян Л. О. Невропатология: Учебник для студентов дефектол. фак. пед. ин-тов. – М.: Просвещение, 1982. – 350 с.
4. Барна І.В., Барна М.М. Збірник задач і розв'язків з біології. Навч. посібник у 4-х частинах. – Тернопіль: Мандрівець. – 1998. – Ч. IV. – 80 с.
5. Бердишев Г.Д., Криворучко І.Ф. Медична генетика: навч. посібник. – К.: Вища школа, 1993. – 336 с.
6. Бочков Н.П. Генетика человека. М.: Медицина, 1979. – 382 с.
7. Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.П. Медицинская генетика. М.: Медицина, 1984. – 366 с.
8. Бужієвська Т.І. Основи медичної генетики. – К.: Здоров'я, 2001. – 136 с.
9. Гречаніна О.Я., Гречаніна Ю.Б. Геномний імпринтинг та хвороби імпринтингу. Медичні рекомендації. – Харків, 1998. – 15 с.
10. Лекції з медичної біології: Навч. Посібник / В.О. Корольов, В.М. Яригін, В.В. Синельщикова та ін.: За ред. В.О. Корольова, В.М. Яругіна. – К.: Вища шк., 1993. – 175 с.
11. Мислицький В.Ф., Пішак В.П., Проняєв В.І. Спадкові синдроми. Чернівці: Прут, 1998. – 312 с.
12. Пішак В.П., Мешишен І.Ф., Пішак О.В., Мислицьки В.Ф. Основи медичної генетики.: - Чернівці: Мед. академія 2000 – 248 с.
13. Ростовцев В.Н. Генетика и диагноз. – Минск: Изд-во Университетское, 1986. – 192 с.
14. Слюсарєв А.О., Жукова С.В. Біологія: Підручник / Пер. з рос. В.О. Мотузний. – К.: Вища шк., 1992. – 422 с.

РОЗДІЛ VII

ОСНОВИ ПСИХОГЕНЕТИКИ

Психогенетика – сфера знань, що досліджує взаємодію факторів спадковості і середовища у формуванні індивідуально-психічних відмінностей та розумових здібностей людини. Останніми роками предметом вивчення психогенетики є також індивідуальний розвиток людини з характерними переходами від одного етапу до іншого протягом життя.

1. Методи психогенетичних досліджень

Основні поняття: *методи дослідження, типи кореляції, генотиповий компонент, успадкування, фенотипову і генотипова дисперсії, дисперсія середовища.*

У 70-ті рр. XX ст. теоретичні й статистичні методи генетичних досліджень почали застосовувати для аналізу поведінки людини.

Основний підхід, реалізований у психогенетичних дослідженнях, у найбільш узагальненому вигляді можна подати в такий спосіб: у родичів різного ступеня генетичної подібності вимірюють певну психологічну змінну, після чого проводять аналітичне розкладання дисперсії досліджуваної ознаки на складові. Розкладаючи фенотипову дисперсію, застосовують методи генетики кількісних ознак (біометричної генетики), основи яких було закладено в класичній праці Р. Фішера, присвяченій спадковості показників зросту в людини.

У 2001 р. XXI ст. відомий психогенетик сучасності Р. Пломін в одній з статей назвав сучасну генетику поведінки «геномікою поведінки».

Встановлено, що більшість психологічних і психофізіологічних характеристик людини мають певний спадковий компонент, який бере участь у формуванні всього різноманіття поведінки людини. На сучасному етапі активно проводяться пошуки генетичних маркерів, пов'язаних з поведінкою людини.

Для вивчення спадкових ознак у людини використовують такі методи: генеалогічний та метод усиновлених дітей; метод сибсів, метод близнюків та його різновидності; цитогенетичний; біохімічний; молекулярно-генетичний; популяційний, методи оцінювання генетичної дисперсії, методи медико-генетичного консультування тощо (див. розділ 4).

У сучасних психогенетичних дослідженнях у різних модифікаціях використовують три основні методи:

- близнюків;
- прийомних дітей;
- сімейний.

Р. Кеттеллом розроблено метод аналізу множинної абстрактної дисперсії (MAVA), який забезпечує отримання максимуму надійної інформації при

розкладанні фенотипової дисперсії. Цей метод вимагає обстеження 8 типів родин (до 2500 пар дітей):

- монозиготні близнюки, виховані разом;
- монозиготні близнюки, виховані окремо;
- сибси, виховані разом;
- сибси, виховані окремо;
- напівсибси, виховані разом;
- напівсибси, виховані окремо;
- неродичі, виховані в одній родині;
- неродичі, виховані окремо.

Основною метою психогенетичних досліджень є визначення ролі факторів спадковості та середовища довкілля у формуванні індивідуальних відмінностей за психологічними і психофізіологічними ознаками. Тобто, визначити мінливість ознаки у фенотипі для певної популяції і залежність її прояву від генетичних факторів і факторів довкілля.

Фенотиповий прояв ознаки в популяції визначається його середнім значенням і дисперсією за формулою:

$$V_P = \frac{\sum(X_i - X)^2}{N - 1}$$

де, V_P – фенотипова дисперсія ознаки;

X_i – значення ознаки у i -го члена популяції;

X – середнє значення ознаки популяції;

N – кількість індивідів у популяція, яку вивчають.

Загальну фенотипову дисперсію (V_P) поділяють на компоненти. Частина зміни ознаки в популяції, яку спостерігають, пов'язана з різними генотипами. Цю частину мінливості позначають як *генотипову дисперсію* (V_G). Іншу частину мінливості – пов'язану з дією факторів довкілля називають *дисперсією середовища* (V_E).

Отже, $V_P = V_G + V_E$.

Для визначення вмісту генотипової дисперсії в фенотиповій мінливості застосовують поняття *успадкування*, яке характеризує ступінь обумовленості фенотипової мінливості певної ознаки в популяції генотиповими відмінностями між організмами. Коефіцієнт наслідування показує, яка частина мінливості фенотипів пов'язана з мінливістю генотипів:

$$h^2 = V_G / V_P.$$

h^2 – коефіцієнт наслідування, який може мати значення від 0 до 1.

Дисперсії можна складати за умови, якщо між ними відсутня кореляція, а якщо вона наявна, в такому випадку додають наступні компоненти:

$$V_P = V_G + V_E + 2Cov_{GE} + V_{GE} + \mu + V_M, \text{ де:}$$

Cov_{GE} – кореляція генотип-середовища;

V_{GE} – взаємодія генотип-середовища;

μ – асортативність шлюбів;

V_M – дисперсія виміру.

Генотиповий компонент складається з декількох компонентів, які відображають різні типи взаємодії генів:

- *простий варіант суми ефектів генів;*
- *епістатична взаємодія (епістаз);*
- *домінантний тип взаємодії генів.*

На генотипову дисперсію впливають такі фактори:

- *мутації, які її підсилюють;*
- *селекція, яка відбувається внаслідок природного добору;*
- *дрейф генів, які її зменшують.*

Компонент середовища складається з двох складових:

$V_E = V_S + V_{NS}$, де:

V_S – вплив середовища (виховання, рівень інтелекту, достаток сім'ї, тобто те, що в однаковій мірі впливає на родичів);

V_{NS} – індивідуальне середовище, це неоднакові вчинки членів сім'ї, які виховуються разом.

Взаємодія «генотип–середовище» ($G \times E$), V_{GE} – проявляється в тому, що середовище по-різному впливає на організми з різним генотипом. Наприклад, дослідження алкоголізму або девіантної поведінки свідчить на наявність генетично обумовленої схильності по відношенню до звичайного впливу довкілля; зв'язок між присутністю в генотипі алеля *ApoE* ϵ -4 (варіант гена аполіпротеїна E) і ризиком хвороби Альцгеймера. Наявність алеля призводить до збільшення ризику захворювання в 2 рази. У випадку, якщо алель відсутній, то травма голови не збільшує ризик появи захворювання. Наявність алеля і травма голови збільшують ризик захворювання на хворобу Альцгеймера у 10 разів.

Відомо три **типи кореляції генотип–середовища** (r_{GE}): *пасивна, реактивна і активна.*

При пасивній кореляції (мова йде про «наслідування» середовища у відповідність із спадковістю) дитина отримує від батьків не тільки генотип, але і середовище в якому виховується, і яке може впливати на розвиток його спадкових схильностей.

У випадку реактивної кореляції, фактори довкілля певним чином реагують на прояв властивостей, які пов'язані з генетичними особливостями людини. Наприклад, батьки можуть виявити математичні або музичні здібності дитини, і відповідно, сприяти їх розвитку.

Активна кореляція пов'язана з тим, що людина з певним генотипом може створювати для себе відповідне оточуюче середовище.

Під час лонгitudних досліджень спостерігаються залежність між поведінкою дітей і впливом середовища в дорослому віці щодо прояву певних ознак.

Людина під час свого розвитку весь час здійснює вибір, який визначає характер впливу середовища і його розвиток. Схильність до певних здібностей визначається також генетично, як наслідок між генетичними задатками і

кінцевим результатом – особливостями поведінки, спостерігається складний процес взаємовпливу генотипу і факторів довкілля.

2. Генетика психічних розладів. Хромосомні аберації та поведінка людини.

Основні поняття: розумова відсталість, олігофренія, аутизм, імпульсивність, гіперактивність, дислексія, шизофренія, дистонія, хвороба Альцгеймера, синдром Дауна.

За міжнародною класифікацією психічних і поведінкових розладів, **розумова відсталість** – це стан затриманого або неповного розвитку психіки, що характеризується порушенням тих здібностей, які виявляються в період дозрівання і забезпечують загальний рівень інтелектуальності, тобто когнітивних, мовленнєвих, моторних та соціальних здібностей. Для розумово-відсталих характерним є порушення пізнавальної діяльності та адаптивної поведінки.

Олігофренія – це вид розумової відсталості, який виникає внаслідок органічного пошкодження мозку в пренатальний, натальний або ранній (до трьох років) період дитинства і виявляється у тотальному психічному недорозвитку.

За сучасною міжнародною класифікацією психічних захворювань виділяють *чотири ступені розумової відсталості*, які співвідносяться з показниками рівня розумового розвитку, вираженими в інтелектуальному коефіцієнті (IQ):

- **глибокий** (F-73) – ідіотія (IQ = 0 – 19);
- **важкий** (F-72) – виразна імбецильність (IQ = 20 – 34);
- **помірний** (F-71) – легка імбецильність (IQ = 35 – 49);
- **легкий** (F-70) – дебільність (IQ = 50 – 69).

Загальна частина випадків олігофренії пов'язана з генетичними дефектами (від 20 до 90 %). Аномалії хромосомного набору можуть бути пов'язані з порушенням числа аутосом (синдроми Дауна, Патау, Едварса) та з статевими хромосомами (синдром Шерешевського–Тернера, Клайнфельтера, зайвої Y-хромосоми).

Генні мутації при яких змінена тільки структура одного гена призводять до розумової відсталості у 7–10 % хворих на олігофренію. Серед таких захворювань виділяють: фенілкетонурию, галактоземію, гомоцистинурию тощо.

Імбридинг або близькоспоріднені шлюби сприяють переходу рецесивних алелей в гомозиготний стан, тому, такі шлюби призводять до підвищення частоти появи різноманітних спадкових захворювань. Так, дослідження, які проводилися в Ізраїлі показали, що в близькоспоріднених шлюбах спостерігалось зростання частоти розумової відсталості в 2–5 рази, у порівнянні з популяцією вцілому. Частота випадків олігофренії серед близькоспоріднених шлюбів в Ізраїлі складала 9,3 %, а в Англії - 1 %.

В психогенетиці значний інтерес представляє природа відхилення у психічному розвитку дитини. Встановлено, що кожна десята дитина має ризики

аномального типу розвитку. В етіології розвитку кожного відхилення від норми суттєва роль належить генотипу.

Аутизм – хвороба розвитку, яка характеризується дефіцитом соціального страхування, крайня форма психічного відчуження, відмова індивіда від контактів з навколишнім середовищем, занижена можливість саморегуляції, прив'язаність до вузького кола ідей та уявлень, егоцентризм, неадекватність емоційних реакцій на поведінку людей.

При аутизмі і глибоких порушеннях розвитку невизначеної етіології можуть спостерігатися такі симптоми:

- проблеми зі спілкуванням (висловлюванням і розумінням мови);
- труднощі в розумінні зв'язків між людьми, речами та подіями;
- незвичайні ігри з іграшками та іншими об'єктами;
- болісне сприйняття змін у знайомому оточенні, а також у звичних послідовностях дій;
- повторення однакових рухів або дій.

Здібності, розвиток і поведінка дітей з аутизмом і глибокими порушеннями розвитку невизначеної природи (етіології) можуть коливатися в широких межах. Наприклад, деякі діти взагалі не розмовляють, в інших – розвиток мовленнєвих навиків є обмеженим і спостерігається повторення речень, а діти з слаборозвиненими мовленнєвими вміннями, як правило, розмовляють тільки на певні теми, які їх цікавлять.

В. Лебединською, О. Нікольською, Є. Баєнською, М. Лібініч залежно від інтенсивності ураження базальної афективної сфери визначено чотири групи дітей з аутизмом.

Перша група раннього дитячого аутизму (РДА) – найтяжчий ступінь ураження. Емоційний контакт з дорослими відсутній, реакція на зовнішній і внутрішній подразники (голод, холод, біль) є досить слабкою. Обличчя звичайно зберігає вираз глибокого спокою, мовлення відсутнє, хоча розуміння мови оточуючих може бути і не порушеним. Діти (РДА) уникають навіть звичайних подразників (шуму, яскравого світла, гучної мови, дотиків), які можуть викликати в них страх, фобії різної етіології. Такий тип емоційної регуляції орієнтований на захист дитини від впливу зовнішнього світу, прагнення емоційного комфорту.

Друга група РДА – вирізняється більшою активністю. Дитина сильніше реагує на фізичні відчуття (голод, холод, біль). Діти активно вимагають збереження стабільності в навколишньому середовищі: постійних маршрутів прогулянки, важко переживають перестановку меблів, зміну одягу. Поява такого стану помітна з 2-3 років. Як правило, для дітей цієї групи характерні стереотипні дії, спрямовані на стимуляцію органів чуття: надавлювання на очні яблука, обертання предметів перед очима, шурхотіння папером. Вестибулярний апарат стимулюється стрибками, розгойдуванням вниз головою та ін. Мова переважно однотипна, можливе виконання нескладних прохань матері. Характерним є надмірний зв'язок з матір'ю, неможливість відійти від неї навіть на нетривалий час.

Третя група РДА – характеризується наявністю мовлення у вигляді емоційно-забарвленого монологу; дитина здатна до вияву власне своїх потреб. Часто трапляються агресивні дії, дитина полюбляє страхітливі сюжети малюнків (зображення пожеж, бандитів та ін.).

Четверта група РДА є найменш тяжким видом порушень. Такі діти здатні до обмеженого спілкування, спілкуються тільки з близькими, добре знайомими людьми, мають збережені інтелектуальні функції, однак вони потребують захисту і емоційної підтримки з боку матері. В ході розвитку дитини можливе як засвоєння навичок спілкування, поступова адаптація, так і регрес, втрата раніше набутих навиків.

Частота появи хвороби на аутизм складає 0,02 %. Серед чоловіків, аутизм зустрічається частіше, у порівнянні з жінками. Корекція синдрому є можливою за наявності ранньої діагностики та систематичного ціленапрявленого втручання. Клінічно-генетичні дослідження синдрому аутизму дозволили встановити спадковість успадкування аутизму, що складає 90 %.

Встановлено, що 2 і 17 хромосоми людини містять ділянки, в яких закодована схильність до аутизму. Дослідникам також вдалося підтвердити припущення щодо того, що подібні ділянки в яких закодована схильність до аутизму є також в 7 і 16 хромосомах.

Однією з причин, що викликає вторинний аутизм, є стресові фактори, від яких залежить прояв спадкової схильності. Дослідження близнюків показали, що на аутизм може страждати тільки одна дитина з близнюків, при цьому її спадковість є багатофакторною, а схильність до цього захворювання пов'язана з певними генами та хромосомами.

Виявлено, що у хворих на аутизм спостерігаються природжені порушення розвитку мозку (дисфункції або диспропорції: недорозвинення одних ділянок мозку у поєднанні з гіперрозвитком інших його ділянок), хромосомні аномалії, порушення обміну, зміни на генно-молекулярному рівні (на які, в свою чергу, впливають фактори довкілля, стреси). Припускають що, у аутичних дітей виявляють порушення розвитку мозку, зокрема мигдалеподібного тіла – центру, який «відповідає» за емоції. У крові таких хворих виявлені специфічні білки. В 30 % хворих на аутизмом спостерігається епілепсія, яка може обтяжувати перебіг захворювання.

Формування емоційного контакту з аутичною дитиною є головним і вирішальним моментом, без якого подальша робота в системі медико-психолого-педагогічної корекції, по суті, виявляється неможливою. Процес встановлення емоційного контакту дитиною-аутиком проходить декілька послідовних етапів.

Перший етап полягає у встановленні *емоційного контакту* – період «емоційно насиченої пасивності» – обережне спостереження за поведінкою аутичної дитини з боку дорослих. За цей час у дитини виникає відчуття, що дорослий не являє для нього небезпеки, у педагога формуються перші уявлення про індивідуальні особливості дитини.

Другим етапом у встановленні емоційного контакту є «*пасивна співучасть*» в діяльності аутичної дитини. Цей період вимагає від дорослого певних

здібностей до «регресивного перевтілення» з відмовою від ролі дорослого і ухвалення деяких форм дитячої поведінки.

Третій етап починається у встановленні емоційного контакту – період «активної співучасті», тобто активне впровадження в сферу пізнаваної діяльності аутичної дитини. Педагог виступає не як сторонній спостерігач, а як товариш в забавах, демонструючи щиро зацікавленість і захопленість спільною діяльністю.

Синдром порушення уваги в поєднанні з гіперактивністю. Синдром порушення уваги в поєднанні з гіперактивністю являє собою нейробіологічний розлад. У дітей із цим синдромом, як правило, невідповідна поведінка і погана концентрація уваги, вони імпульсивні й гіперактивні. Ці симптоми виникають у ранньому дитинстві (звичайно до семи років), зазвичай вони є хронічними і виявляються дорослими, як правило, щонайменше протягом шести місяців. У таких дітей виникають труднощі з оволодінням соціальними вміннями, а також із розвитком гідності і самоповаги.

Причини синдрому порушення уваги в поєднанні з гіперактивністю залишаються невідомими, зрозуміло, що він пов'язаний з нейробіологічними чинниками. Науковці вважають, що синдром порушення уваги передається спадково, і в багатьох випадках, провокується порушенням хімічної рівноваги в мозку або дефіцитом певних нейротрансмітерів – хімічних речовин, що регулюють діяльність мозку. Відповідний діагноз визначають на основі певних симптомів. Діти із синдромом порушення уваги в поєднанні з гіперактивністю зазвичай неуважні і легко переключаються на інше. У них можуть спостерігатись труднощі з фокусуванням уваги, утриманням уваги, а також тривалістю концентрації уваги.

Ось деякі **ознаки неуважності**:

- дитина часто не звертає уваги на подробиці, робить ненавмисні помилки під час шкільних занять;
- дитина часто не може сконцентруватися на завданні або грі;
- дитина часто буває неуважною, коли до неї звертаються;
- у дитини часто виникають труднощі з виконанням словесних указівок, вона не може закінчити виконання шкільних завдань і обов'язків (мова не йде про зумисну протидію чи невиконання внаслідок поганого розуміння інструкції);
- дитині важко виконувати організаційні завдання;
- дитина часто уникає видів діяльності, які потребують наполегливих розумових зусиль (демонструє, що вони їй не подобаються, тримається осторонь тощо);
- дитина часто губить речі, необхідні для занять у школі (іграшки, щоденники, книжки, олівці, інструменти) ;
- увагу дитини часто відвертають зовнішні чинники.

Для **гіперактивності** характерні такі симптоми:

- дитина безупинно рухає руками або ногами, крутиться на місці;
- дитина часто залишає своє місце (під час уроків чи в інших обставинах), коли від неї вимагають сидіти на місці;

- дитина часто бігає чи залазить куди-небудь, коли цього не дозволяють робити;
- дитині важко тихенько гратися чи спокійно проводити дозвілля;
- дитина часто настільки активна, що здається, ніби хтось «приладнав їй моторчика»;
- часто дитина забагато розмовляє.

Термін *імпульсивність* у зв'язку їх синдромом порушення уваги в поєднанні з гіперактивністю означає, що дитина спочатку діє, а вже потім думає.

Для імпульсивності характерні такі симптоми:

- дитина часто дає відповіді раніше, ніж почує запитання;
- у дитини часто виникають труднощі з послідовністю дії під час гри;
- дитина часто перериває співрозмовників або втручається в гру інших дітей.

Час від часу діти бувають неуважними, імпульсивними чи занадто активними, однак при синдромі порушення уваги в поєднанні з гіперактивністю ця поведінка є правилом, а не винятком.

У багатьох дітей із синдромом порушення уваги в поєднанні з гіперактивністю виникають труднощі під час занять, що потребують концентрації уваги і самоконтролю. Такі діти схильні до надмірних реакцій на зміни в оточуючому середовищі, вдома, в школі вони найкраще себе проявляють у структурованому, добре знайомому їм оточенні. Коли правила поведінки і вимоги до дітей чіткі і незмінні, коли діти заздалегідь знають, якими будуть наслідки їхніх дій, а дорослі неухильно додержуються своєї політики, діти отримують надійний порівняльний еталон для своїх вчинків. У таких умовах вони краще контролюють себе і краще вчаться.

Під час роботи з дітьми, у яких спостерігається синдром порушення уваги в поєднанні з гіперактивністю, доцільно використовувати такі підходи:

- завжди оголошуйте розпорядок дня і перелік призначень;
- привертайте увагу дітей до змін у розпорядку дня;
- проводьте регулярні заняття у визначений час;
- створюйте альтернативні затишні робочі місця і за необхідності використовуйте їх;
- робіть регулярні перерви у заняттях;
- проводьте заняття з використанням комп'ютерів;
- навчайте дітей організовувати свою роботу;
- супроводжуйте словесні вказівки наочними або письмовими інструкціями;
- максимально зменшуйте кількість детальних словесних указівок.

Частота появи синдрому складає від 2 до 15 %. Хлопчики хворіють в 4 рази частіше, у порівнянні з дівчатками. Коефіцієнт успадкування синдрому порушення уваги в поєднанні з гіперактивністю складає 70 %.

Нездатність до навчання. Під поняттям «нездатність до навчання» характеризують дітей у яких виявляють академічну втому в певній галузі, незважаючи на збережений інтелект. Частота появи синдрому «нездатності до

навчання» у дітей становить від 20–30%. Генетичні дослідження в значній мірі присвячені нездатності до читання – дислексії.

Дислексія (грец. *dys* – розлад, і *lekso* – читати) – порушення читання, пов'язане з ураженням або недорозвиненням деяких ділянок кори головного мозку. Дислексія виявляється в утрудненні при розпізнаванні букв, при злитті їх у склади і складів у слова, що призводить до уповільненого, часто відгадувального характеру читання, до неправильного відтворення звукової форми слова, неправильного розуміння змісту навіть найпростішого тексту. Тяжкий ступінь цього порушення являє собою **алексію** – повну нездатність до оволодіння читанням. Гени, що відповідають за наявність цього синдрому розміщені в 6 та 15 хромосомах.

Генетика психологічних розладів.

Шизофренія – порушення, яке виникає до 45 років, триває не менше 6 місяців і в гострі фази захворювання характеризується психотропними синдромами, які не зумовлені органічними і афективними порушеннями.

Ризик захворювання на шизофренію в Україні складає близько 1 %.

До основних симптомів шизофренії відносять: марення, галюцинації, порушення мислення та сприйняття аж до виразних форм викривлення реальності. Симптоми шизофренії умовно поділяють на 2 групи:

- **позитивні** – галюцинації, спотворення сприйняття, підозрілість, неадекватна поведінка, жорстокість;
- **негативні** – пасивність, апатія, емоційна тупість, прогресуюче гальмування емоційно-вольової сфери, труднощі з абстрактним мисленням, бідність мовлення.

Слухові галюцинації мають характерні особливості: голосно або коментують дії хворого, або говорять про хворого як за іншу людину. Для дітей, матері яких хронічно хворі на шизофренію, ризик захворювання складає 10 %. Сімейний аналіз показує, що 10–15 % родичів хворого, також хворіють на шизофренію. Під час дослідження монозиготних близнюків хворих на шизофренію частота прояву захворювання складає 18–65 %, а у дизиготних близнюків цей показник становить 3–10 %. Оцінка коефіцієнта наслідування складає 89 %, а вплив середовища дорівнює нулю. Під час дослідження виявлення генетичних основ шизофренії було встановлено, що локуси, які відповідають за кодування захворювання є в 6 і 8 хромосомах. У 22 хромосомі є 2 гена *PRODH2*, які кодують структуру проліндегідрогенази і *DGR6*. Варіації гена *PRODH2* зустрічаються у хворих з шизофренією, однак не виключають і вплив *DGR6*, який пов'язаний з розвитком нервової системи. Виявлено, що делеція (хромосомна мутація, під час якої втрачається ділянка хромосоми з одним геном або цілим блоком генів) у цій частині 22-ої хромосоми призводить до 30-кратного збільшення ризику захворювання на шизофренію.

Кров припустив, що в основі шизофренії є мутації гена або генів, які контролюють розвиток асиметрії великих півкуль головного мозку. Відомо, що у хворих та їх здорових родичів спостерігається порушення нормальної асиметрії півкуль.

Встановлено, що імбридинг (близькоспоріднені шлюби) не впливає на появу захворювання на шизофренію. У країнах з високим рівнем близькоспоріднених шлюбів (Японія, Бразилія, Індія, Ізраїль) та в країнах з низьким рівнем (Данія, Франція, Італія, США) інбридингу вченими і лікарями зафіксовано подібну кількість хворих на шизофренію.

На прояв захворювання на шизофренію впливають ряд факторів:

- вірусні захворювання;
- народження дітей взимку і ранньою весною;
- діти народжені в містах;
- харчування;
- інтоксикації;
- дія алергенів

Тварини можуть бути переносниками мікробо-вірусних, паразитичних інфекцій, що суттєво впливає на перебіг шизофренії.

Встановлено, що ускладнення пологів у 2 рази підвищує ризик появи захворювання на шизофренію, що призводить до порушення стійкості уваги.

Дослідження Маркуса свідчать, що із 24 дітей з синдромом дефіциту уваги у 5 спостерігається розвиток шизофренії. Розлад уваги спостерігається за кілька років до того, як починає проявлятися байдужість до інших, соціальна ізоляція. Соціальна нестабільність, жорстокість, непослідовність матерів, які хворі на шизофренію підвищує ризик захворюваності у дітей. Зростає ризик захворювання на шизофренію у тих, хто ніколи не одружувався. У чоловіків фактор ризику становить 49, у жінок 14 %. Інші фактори ризику пов'язують з дивною поведінкою (боязливість спілкування (3,7:1), панікою (2,3:1), фобіями різного типу (страх комах) (2,8:1)).

Серед факторів ризику схильності до шизофренії виділяють:

- *агедонію* (нездатність відчувати задоволення);
- *порушення уваги;*
- *знижену здатність до прослідковування поглядом предметів, які рухаються.*

Найбільш характерними ознаками шизофренії є:

- *соціальне відокремлення;*
- *соціальна тривожність;*
- *пасивність;*
- *емоційна нестабільність;*
- *ексцентрична поведінка, недовіра, підозрілість*

Шизоїдний розлад особистості проявляється у випадках, коли людина:

- не відчуває задоволення від близьких стосунків;
- завжди вибирає поодинокую діяльність;
- не зацікавлена в сексуальних контактах;
- отримує незначне задоволення від деяких видів діяльності;
- не має друзів;
- байдужий до похвали або критики;
- демонструє емоційну холодність.

Шизотипові розлади особистості виникають у випадках, коли у людини спостерігається:

- дефіцит в соціальному і міжособистісному спілкуванні;
- зниження можливості або дискомфорт під час соціальних взаємодій;
- когнітивні порушення;
- перекручене сприйняття;
- ексцентрична поведінка;

Особливості поведінки людини, хворої на шизофренію:

- *марновірство, телепатія;*
- *незвичайні відчуття, ілюзії, дивність у мисленні і мовленні;*
- *підозрілість, параноїдальне мислення;*
- *недоречні або обмежені емоції;*
- *ексцентрична поведінка;*
- *відсутність друзів;*
- *соціальна тривожність.*

Маніакально-депресивні психози. **Манія** – це патологічний психічний стан, який зазвичай представляє фазу маніакально-депресивного захворювання. Характеризується високим духовним підйомом, гіперактивністю, а підвищена самооцінка часто збагачується параноїдальним уявленням про свою велич. Жадоба до нових вражень і переживань відображається у «мовному напорі» і «польоті ідей». Підйом настрою і завищена самооцінка не відповідають реальності, оскільки в дійсності індивід переживає (зазвичай неусвідомлено) відчуття втрати, катастрофи. Індивід знаходиться у стані «прекрасного» самопочуття, заперечуючи своїй уяві реальність травматичних переживань, як дійсних, так і тих, які мали місце в минулому. Таким чином, пацієнт протидіє депресії, але з великими втратами для самопізнання і критичності, і тільки тимчасово, оскільки епізоди неминуче поступаються місцем депресивним станом.

До сучасної класифікації маніакально-депресивних психозів відносять ряд психічних захворювань, пов'язаних з порушеннями настрою. Серед них виділяють *біполярну* та *уніполярну* депресії. Легкі форми маніакально-депресивних психозів **дистинія** і **циклотимія** розглядають як особливості темпераменту, які можуть викликати певні форми депресії.

При біполярній депресії спостерігаються періоди депресії, які можуть змінюватися епізодами манії. На цій стадії знижується потреба у сні, збільшуються функція мовлення та цілеспрямована активність, підвищується самооцінка. Для депресії характерно пригнічений стан, знижується зацікавленість будь-якого роду діяльності. Ризик захворювання на цю форму депресії протягом життя однаковий як для чоловіків, так і жінок, і в різних країнах складає 0,3–1,5 %. Частота появи біполярної форми депресії в сім'ї пацієнта, що страждає на це захворювання складає близько 10 %. Якщо у дитини, обоє батьків страждають на біполярну депресію, то у цьому випадку ймовірність появи захворювання складатиме 75 %. У хворих на біполярну форму депресії, кількість родичів жіночої статі у 1,5–2,0 рази вище, у порівнянні з хворими родичами чоловічої статі. Метод близнюків дає високу

ступінь конкордантності щодо біполярної форми депресії у монозиготних близнюків (80%), а у дизиготних до 8%.

Від біполярної депресії уніполярна відрізняється відсутністю стадії манії. Крайньою формою вираження депресії є самогубство, ризик суїциду для хворих людей на депресією протягом життя становить 15 %.

Дистинія – легка форма уніполярної депресії, яка в залежності від чинників довкілля та стану людини може переходити у хронічний стан.

Для жінок частота захворювання на дистинію складає 5–9 % для жінок, для чоловіків – 2–3%, пік захворюваності припадає в основному на 25–44 роки.

У родичів хворих на уніполярну депресію значно зростає ризик появи захворюваності на дистинію та складає 1–18 %, у порівнянні з контрольною групою (0,7–7,0 %). Цікаво, що кореляція і конкордантність за уніполярною депресією при цьому захворюванні між подружжям (чоловіком і дружиною) та дизиготними близнюками є досить високою, і становить 17–29 %, що свідчить про значну роль факторів середовища при виникненні цього захворювання, однак певна спадкова схильність існує. Одним з значних факторів ризику прояву захворювання є розлучення та зловживання алкоголем.

Хвороба Альцгеймера (ХА) – найбільш поширена форма деменції, яка виникає внаслідок захворювань мозку або психічних розладів.

Деменція (недоумкуватість, слабоумство) – грубе порушення інтелектуальних функцій при органічному ураженні мозку, що виникає в результаті захворювання чи травми.

Вперше хвороба Альцгеймера була описана в 1906 році німецьким психіатром А. Альцгеймером. Автор помітив, що поряд зі звичайними старечими бляшками при цьому захворюванні виникають характерні зміни нейрофібрил. Як виявилось пізніше, патоморфологічна картина головного мозку за хвороби Альцгеймера подібна до змін, зумовлених звичайним старечим недоумством. Амнестичні розлади призводять до ранньої прогресуючої втрати елементарних навичок, невміння виконувати звичні домашні справи. У подальшому це призводить до **апраксії** – відсутності можливості користуватися предметами, згідно за їх призначенням. Незважаючи на глибокий розлад психіки, хворі відносно довго зберігають відчуття власної неповноцінності, що викликає тяжкі переживання. Поступово розвивається глибока деменція з повною інтелектуальною безпорадністю. Характер деменції, зумовлений хворобою Альцгеймера, має певні відмінності порівняно із сенильною деменцією. Розлади зорового сприйняття виявляються оптичною агнозією й втратою здатності впізнавати на відстані, відчувати перспективу, будову приміщення, в якому перебуває хворий (він не знаходить двері, вікна, наштовхується на предмети). Виникнення **афато-агнозо-апраксичного** синдрому (втрата здатності до мовлення, пізнання та цілеспрямованих дій) є чітким діагностичним критерієм хвороби Альцгеймера.

Найважливішим фактором ризику пізнього початку хвороби Альцгеймера є успадкування одного або 3-х алелів аполіпопротеїну Е. Успадкування алеля Е4

зумовлює більш ранній перебіг захворювання. Середній вік її прояву в осіб з двома алелями E4 на 15 років менший, ніж у тих, хто має 2 алеля E3.

Особи, які є близькими родичами (батьки – діти, брати – сестри) мають у чотири рази вищий ризик захворіти самим. Ризик виникнення хвороби Альцгеймера зростає у 40 разів за наявності 2 і більше хворих у родині. Саме при аутосомно-домінантному типі успадкування патологічний ген, який перебуває в одній із аутосом, домінує над нормальним геном – алелем і проявляє себе в гетерозиготному стані (Aa), при цьому пенетрантність гена наближається до 100 %. При генеалогічному дослідженні хворі спостерігаються у кожному поколінні.

Домінантне успадкування хвороби Альцгеймера пов'язане із зміною однієї амінокислоти в гені білкового попередника амілоїду, накопиченням аномальних білків β -амілоїду і ϵ -протеїна в тканині мозку, що призводить до дегенерації нейронів.

Хвороба характеризується вираженою дегенерацією кори, гіпокампу, стовбура головного мозку. Патогенез захворювання пов'язаний із наявністю патологічного гена в 21-хромосомі, який кодує синтез білка попередника β -амілоїду, або гена пресеніліну-1 у 14-хромосомі, або гена пресеніліну-2 у 1-хромосомі. У людей з такими генами утворюється подовжений пептид β -амілоїд, який відкладається у вигляді синільних бляшок, сплетінь нейрофібрил у корі головного мозку та інших його структурах, що супроводжується дегенерацією і руйнуванням нейронів мозку.

Встановлено, що хвороба Альцгеймера викликається мутаціями чотирьох генів, які розташовані у 1, 14, 19 і 21 хромосомах. Ідентифіковано 3 гени, мутації яких призводять до розвитку спадкових аутосомно-домінантних форм хвороби Альцгеймера з раннім проявом симптомів. Одним з них, є ген білка-попередника β -амілоїда, що локалізований в хромосомі 21q і позначається APP (англ. *amyloid precursor protein*). Ген складається з 19 екзонів, причому послідовність амінокислот β -амілоїда кодується частиною екзонів 16 і 17; саме така послідовність амінокислот розташована в карбоксильній частині білка APP. У нормі білок APP піддається протеолізу під впливом α -, β - та γ -секретази; два останніх протеолітичних шляхи призводять до вивільнення інтактних молекул β -амілоїда, що не викликає розвиток хвороби.

Всі 8 відомих патогенних точкових мутацій APP розташовані в 16 і 17 екзонах гена призводять до порушення β - та γ -секретозного процесінгу білкового продукту APP, результатом чого є гіперсекреція пептиду β -амілоїда або переважна секреція більш довгих, схильних до швидкої фібрилярної агрегації форм β -амілоїда. В обох випадках, вивільняється пептид, що має амілоїдні властивості і включається в процес, що лежить в основі формування синільних бляшок у паренхімі мозку. Проте, мутації в гені APP виникають досить рідко; виявлені тільки в 20 родин і обумовлюють не більше 5% всіх випадків сімейної хвороби Альцгеймера з раннім початком синдрому.

Два інших гена, обумовлюють основну частину випадків ранньо-сімейної хвороби Альцгеймера розташовані в хромосомах 14q24.3 і 1q31-42, гени були клоновані в 1995 році. Відомо, що ці гени є гомологічними і здатні кодувати

родинні мембранні білки – пресеніліни (відповідно, пресенілін-1 (PS1) і пресенілін-2 (PS2)), які локалізовані в ендоплазматичній сітці тіл нейронів та дендритах.

Інший можливий механізм патогенного ефекту мутантних пресенілінів полягає в індукції апоптозу, який виникає внаслідок порушення регуляції кальцієвого гомеостазу в ендоплазматичній сітці та активації вільно-радикальних реакцій. У цьому випадку, виявлено порушення процесінгу APP у клітинах. Більше половини всіх сімейних випадків хвороби Альцгеймера пов'язують з мутаціями в генах пресеніліном-1, оскільки ушкодження гена пресеніліна-2 зустрічається досить рідко. Варто підкреслити, що 70 % всіх відомих мутацій у генах пресеніліну є унікальними.

При ушкодженні гена APP захворювання спостерігається у віці 40–67 років, пізніше у хворих з мутаціями в гені пресеніліну-2 (50–65 років), у випадку мутації в гені пресеніліну-1 носить агресивний і ранній характер (початок хвороби від 24 до 56 років). Деякі мутації в гені пресеніліну-1 можуть поодинокі викликати розвиток атипічного фенотипу хвороби Альцгеймера, що характеризується ранньою деменцією з нижнім спастичним парапарезом.

Аполіпротеїн E і (ApoE) являє собою білок, який кодується геном в хромосомі 19q13.2. ApoE приймає участь у метаболізмі ліпідів (особливо холестерину), сприяючи їхньому перерозподілу між клітинами різних органів. В 1993 році встановлено, що ApoE є одним з протеїнів, що специфічно зв'язуються з β -амілоїдом. Відомо, що ген ApoE має три варіанти алеля ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ та $\epsilon 4$), що відрізняються поодинокими нуклеотидними замінами, які визначають існування трьох ізоформ білка ApoE причому, в загальній популяції $\epsilon 3$ найпоширеніший. Встановлено, що алель $\epsilon 4$ гена ApoE зустрічається частіше у хворих з пізньою формою ХА – як сімейної (50 %), так і родинної (40 %). Ризик розвитку ХА протягом життя залежить від генотипу ApoE, у гомозиготних носіїв залежить від алеля $\epsilon 4$ і становить близько 90%, а у гетерозиготних носіїв – $\epsilon 4$ (47%), тільки 20 % осіб, що не мають алеля $\epsilon 4$ – хворіють в літньому віці.

Клінічні симптоми прояву хвороби багато в чому залежать від того, якою людиною була до хвороби, тобто від фізичного стану і способу життя. Відомо 3 стадії хвороби Альцгеймера – *рання, середня і пізня*. Кожна з цих стадій характеризується певними симптомами.

Рання стадія досить часто протікає непоміченою. У людини може спостерігатися: втрата пам'яті, особливо короткочасної, що викликає порушення мовлення; погана орієнтація в добре знайомих місцях; дезорієнтація в часі; втрата ініціативи, здатності до зосередження; втрата інтересу до улюблених занять; поява ознак депресії та агресії. Ці ранні прояви хвороби Альцгеймера можуть зберігатися на протягом 2-7 років. Згідно критеріям міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКБ-10) на ранній стадії втрата пам'яті виражена настільки, що це ускладнює повсякденну діяльність, хоча стан все ж таки дозволяє вести незалежне існування. Хворий не може засвоїти матеріал, має труднощі, пов'язані з зберіганням і відтворенням інформації необхідної в повсякденному житті. Так, він не може пригадати, куди

поклав ту або іншу річ; постійно забуває про призначені зустрічі, дати і терміни; не здатний запам'ятовувати відомості, нещодавно отримані від родичів. Ступінь послаблення когнітивних функцій при легкій формі характеризується невмінням справитися з своїми повсякденними справами, проте не до такого стану, щоб це привело до залежності від оточуючих.

Середня стадія. З перебігом хвороби проблеми посилюються і починають сильніше обмежувати діяльність хворого, а саме: хворий не знає важливих дат власного життя, може помилятися в назві дати на 10 днів і більше; не може приготувати їжу, виконати звичну домашню роботу, робити закупівлі; потребує сторонньої допомоги в повсякденному житті; зазнає труднощі в спілкуванні із-за розладу мовлення, виникають галюцинації; дратівливість.

Пізня стадія. З розвитком хвороби спостерігаються серйозні порушення. Хворий на цій стадії частіше є бездіяльним і повністю залежить від оточуючих. У нього спостерігаються: порушення пам'яті (він не може назвати імені людини, що живе з ним, не знає свою адресу, дату свого народження, своїх батьків), втрата орієнтації, як в суспільних місцях, так і у себе удома; зазнає труднощі при пересуванні або втрачає здатність пересуватися; не може самостійно їсти; спостерігається порушення мовлення, розлади сечо-статевої системи; прояви гніву, агресії, порушення сну.

Згідно критеріям МКБ-10, на пізній стадії захворювання стан пацієнта характеризується повною (або майже повною) відсутністю явних ознак інтелектуальної діяльності.

Отже, у клінічній медицині хвороба Альцгеймера є першим прикладом розповсюдженого захворювання, для якого встановлено провідний генетичний фактор схильності. У зв'язку із цим хвороба Альцгеймера може розглядатися як своєрідна модель розробки методологічних аспектів ДНК-тестування при мультифакторних хворобах людини.

Пряма ДНК-діагностика хвороби Альцгеймера пов'язана з генетичною гетерогенністю, дослідженнями генів та усуненням в них мутацій.

3. Психогенетика сенсорних здібностей

Основні поняття: кольорова сліпота, сенсорні системи, протанопія, протаномалія, дейтеранопія, дейтераномалія, тританопія,

Відомо, що фактори оточуючого середовища впливають на формування сенсорних систем. Генетичні програми такого розвитку реалізуються таким чином, що у них передбачано вплив факторів довкілля на формування відчуття людини.

В розвитку зорової сенсорної системи приймає участь велика кількість генів. Описано ряд мутацій, які призводять до атрофії зорового нерва (як за доміантним, так і за рецесивним типом успадкування). Відомо, що 6 локусів викликають природжену аплазію сітківки і сліпоту. Захворювання, які зумовлюються зчепленим зі статтю геном локалізовані в X-хромосомі, прикладом такої хвороби може бути ***кольорова сліпота або дальтонізм.***

В сітківці є три види колбочок, які мають різні зорові пігменти. Гени, які відповідають за синтез пігменту для зелених та жовточувливих колбочок локалізовані в X-хромосомі.

Відсутність пігменту в жовточувливих колбочках називають **протанопією**, а у випадку наявності аномального пігменту це явище називається **протаномалія**. Протанопія і протаномалія зустрічається в 1,3 % чоловіків. Найбільш часто зустрічаються мутації із колбочками зеленого кольору. Відсутність пігменту (**дейтеранопія**) спостерігається у 1,2 % чоловіків, а наявність аномального пігменту (**дейтераномалія**) – у 5 % чоловіків. Такі люди не можуть відрізнити червоний колір від зеленого. Повна відсутність колбочок називається **повна кольорова сліпота** вона пов'язана з аутосомною мутацією.

Встановлено, що у 8,8 % чоловіків є певні генотипово обумовлені порушення щодо сприйняття кольорів. Частота прояву різних форм кольорової сліпоти значно варіює і становить: у арабів – 10 %, мексиканців – 2,3, населення острова Фіджі – 0,8 %.

Описана доміантна мутація, яка викликає природжену повну сліпоту (зникає здатність бачити в сутінках). Кольорова сліпота може бути і набута. Захворювання уражає внутрішні шари сітківки і викликає **трипанопію** – відсутність синьочувливих колбочок, внаслідок чого спостерігаються дефекти в функціонуванні зелено-жовточувтєвих колбочок.

Відома велика кількість мутацій, що призводять до глухоти і більшість з них, успадковуються за доміантним типом. Порушення сприйняття низьких частот спостерігається при дефектах равлика у внутрішньому вусі. На нормальний розвиток слухової системи впливають також і рецесивні гени. Так, Мортон вказує на 35 локусів мутацій, гомозиготність яких призводить до глухоти.

4. Психогенетика аномальної та девіантної поведінки

Основні поняття: злочинність, алкоголізм, гомосексуалізм.

Злочинність. Спроби аналізу складного соціального явища як злочинність з психогенетичної точки зору неодноразово здійснювались вченими. Конкордантність монозиготних близнюків (71 %) за цією характеристикою є вищою, у порівнянні з дизиготними близнюками (34 %). Припускають, що дія оточуючого середовища впливає на дисперсію ознаки, проте вплив факторів довкілля при цьому знижується. Так, за даними Лінса наслідування антисоціальної поведінки у підлітків становить 0,07, а вплив соціуму – 0,31, у дорослих 0,43 і 0,05 %, відповідно.

Психогенетичний аналіз показав, що в основі антисоціальної поведінки підлітків є генетичні причини. Негативне відношення батьків і жорсткі методи виховання є реакцією на девіантну поведінку підлітків. Причиною злочинності може бути аномальний розвиток особистості, що пов'язано як з спадковістю, так і з впливом факторів довкілля (травми, хвороби). Серед злочинців

спостерігається значна кількість особин з психопатіями та різними патологіями. У 15 % злочинців виявляють наявність патологічних змін при проведенні електроенцефалографічних досліджень.

Аналіз синдрому зайвої Y-хромосоми (XYY) і синдрому Клайнфельтера (XXY) виявив, що серед злочинців і агресивних психопатів такі мутації зустрічаються в 7-10 разів частіше, ніж в цілому в популяції. Такі хворі відстають в розумовому розвитку, мають знижений коефіцієнт інтелекту, порушену соціальну адаптацію, низький рівень контролю між емоціями і проявом агресії. В деяких випадках, точкові мутації призводить до агресивності та імпульсивності у сексуальній поведінці по відношенню до жінок. Цей синдром пов'язаний з геном, який кодує структуру ферменту моноамінооксидази.

Алкоголізм. На частоту прояву алкоголізму у нащадків алкоголіків звертали увагу ще в XIX столітті лікарі-генетики Троттер (1804) і Легрен (1889). Сучасні генетичні дослідження щодо алкоголізму розпочалися у другій половині XX ст. у лабораторії Лонінгера та Гудвіна (1981). В серії досліджень, проведених в Данії та США було встановлено, що в усиновлених дітей, батьки яких страждали на алкоголізм ризик виникнення залежності від алкоголю в чотири рази перевищував показники контрольної групи.

Лікарями-генетиками було встановлено, що алкоголізм успадковується. Це встановлення здобуло підтвердження завдяки працям Ж. Омена (1981), В. Полтавця (1985), Ж. Капріо (1987), В. Москаленка (1988, 1991), Е. Маршала (1990). Капріо та Хес встановили, що ризик захворювання на алкоголізм у однойцевих близнюків є у 2,5 рази вищим, у порівнянні з двояйцевими близнюками.

В. Полтавець повідомив, що незалежно від наявності алкоголізму у вихователів частота захворювання прийомних дітей, біологічні батьки яких були хворі на алкоголізм, залишається постійною і складає близько 14 %. У випадку, коли алкоголіком був один із біологічних батьків, – частота прояву захворювання серед прийомних дітей складала 18-25 % для хлопчиків, і 2-10 % – для дівчаток. Оцінка захворюваності в популяції щодо алкоголізму у чоловіків становить 3-5 %, а у жінок 0,1-1 % відповідно.

В. Полтавець (1985), П. Пронько (1986), Т. Сорокіна (1987), О. Лисковський (1988), І. Ходор та В. Лапіна (1990) виявили існування декількох типів алкоголізму.

Виділяють такі **типи алкоголізму**:

- *помірне вживання*, пасивно-залежні риси особистості і мінімальний зв'язок з злочинністю (ризик захворювання високий, якщо є вплив соціуму);
- *початок раннього вживання*, насильство, злочинність (ризик захворювання не збільшується з дією соціуму).

У жінок показник успадкування щодо вживання алкоголю у одружених є нижчим, ніж у неодружених, релігійне виховання також знижує ризик захворювання. Виникнення алкогольної залежності визначається активністю ферменту алкогольдегідрогенази, яка приймає участь у розчепленні алкоголю.

Неприємні відчуття пов'язані з підвищенням оцтового альдегіда в крові. Існує алель (варіант гена) ALDH22, що кодує структуру алькогольдегідрогенази з зниженою активністю. Цей фермент затримує перетворення оцтового альдегіда в оцтову кислоту, внаслідок чого у людей з таким варіантом алькогольдегідрогенази вживання алкоголю викликає неприємні відчуття.

В різних європейських популяціях кількість людей з таким варіантом ферменту варіює від 5 до 20 %, а у Азії – становить понад (90 %). Наявність такого гена і ферменту в гомозиготному стані у населення Східної Азії становить близько 50 %, що є практично не сумісним з алкоголізмом.

В Японії люди, гомозиготні за алелем ALDH22, вживають протягом місяця в 10 разів менше алкоголю, ніж люди, в генотипі яких відсутній даний алель. У випадку наявної однієї копії цього алеля щомісячне вживання алкоголю знижується в 3 рази.

В 2000-2005 рр. зросла кількість досліджень, присвячених проблемі генетики алкоголізму.

І. Анохіна (2000р.) виявила біологічні показники – маркери, які відображають індивідуальну схильність до алкоголізму. До них відносять гуанілатциклазну активність в лімфоцитах і тромбоцитах, активність фермента дофамінбетагідроксилази, який перетворює дофамін в норадреналін. У хворих з високим біологічним ризиком розвитку алкоголізму виявлено низьку активність щодо концентрації цього ферменту. У нащадків алкоголіків моноамінооксидазу виявляють в мітохондріях та в плазмі крові. Висока концентрація моноамінооксидаз свідчить про патологію емоційної сфери та є підтвердження частоти появи алкоголізму, розладів особистості, афективних розладів, особливо депресій, у нащадків батьків алкоголіків. Д. Москаленко, Т. М. Рожнова встановили, що у дорослих синів, які народилися від батьків алкоголіків ризик появи алкоголізму сягає 67 %.

Незважаючи на величезну кількість досліджень, проведених вченими, лікарями різних країн світу, встановити роль генетичного фактору в розвитку алкоголізму у певній популяції хворих на алкогольну залежність досить складно.

Гомосексуалізм. *Гомосексуалізм* – це вибір об'єкту тієї ж статі для досягнення суб'єктом сексуального збудження і задоволення.

На сучасному етапі вивченням біології гомосексуальності активно займається генетика. Для вивчення походження гомосексуальності вчені вивчають «генеалогічне дерево» гомосексуалів, порівнюють властивості монозиготних (однойцевих) і дизиготних (двойцевих) близнюків та займаються пошуками генів, що відповідають за гомосексуальність.

Доведено, що гомосексуальність – явище сімейне (Бейлі та Дейвуд, 2000). Чоловіча й жіноча гомосексуальність, очевидно, залежить від сімейно-генетичних, демографічних факторів тощо. Систематичне порівняння структури родин чоловіків–гомосексуалів з аналогічними контрольними групами показало, що найчастіше гомосексуалами виявляються молодші сини батьків. Імовірність прояву гомосексуальності пов'язують зі збільшенням народження хлопчиків в цій сім'ї (за Бленхардом цей показник складає 33 %).

В 1997 році Бленхард та Класен встановили тенденції впливу генетичних факторів і специфічних імунних реакцій материнського організму на чоловічий і жіночий плід. Конкордантність за гомосексуальністю монозиготних близнюків є значно вищою у порівнянні з дизиготними близнюками. У материнському поколінні гомосексуальних чоловіків і жінок порушене статистично нормальне співвідношення нащадків чоловічої та жіночої статі.

У 1994 р. Хеймером і Левеєм, показано, що явище гомосексуалізму спостерігається в батьків, які страждають на генетичні порушення чоловічої X хромосоми (маркер Xq28).

В 2000 р. Девідом виявлено, що прояв гомосексуалізму в певній мірі залежить від генетичної схильності.

5. Психогенетика індивідуальних відмінностей

Основні поняття: подібність, відмінність, інтелект, здібності, коефіцієнт інтелекту IQ.

Психогенетика вивчає роль спадковості і факторів довкілля у формуванні психічних і психофізіологічних властивостей та розумових здібностей людини. Від своїх біологічних батьків людина отримує сукупність генів, які формують генотип, який виконує дві основні функції:

- **подібність** – всі люди належать до одного біологічного виду та мають деякі спільні видові особливості (однакова для всіх будова тіла, прямоходіння, наявність провідної руки, здатність до мовлення і комунікації вищих психічних функцій);
- **відмінність** (за винятком однойцевих близнюків). Така різноманітність визначається спадковістю, оскільки генотип людини має унікальне, властиве тільки їй поєднання генів.

Психогенетика інтелекту. Проблема дослідження інтелекту є однією з найактуальніших проблем в сучасній психології. Питання інтелекту широко вивчається та обговорюється вченими різних країн світу на різних рівнях і, як і багато років тому, на сьогодні є далеким від вирішення.

Дослідження різних аспектів інтелекту, як психічного явища, в різні часи було здійснено Г. Айзенком, Р. Амтхауером, А. Біне, Дж. Брунером, Д. Векслером, Б. Величковським, Л. Виготським, Ф. Гальтоном, Г. Гарднером, Дж. Гілфордом, Ю. Гільбухом, В. Дружиніним, Р. Кеттеллом, У. Найсером, Г. Олпортом, Ж. П'яже, С. Рубінштейном, Ч. Спірменом, Р. Стернбергом, Л. Терстоуном, Е.Торндайком, М. Холодною та багатьма іншими вченими.

Психофізіологічні дослідження інтелекту (Г. Айзенк, Дж. Боген, А. Голубева, Дж. Леві, О. Лурія, В. Небиліцин, Р.Сперрі, О. Тихомиров, А. Гендріксон, Е. Шейфер та інші) мають на меті вивчення вроджених морфологічних та функціональних властивостей мозку (задатків), які Г. Айзенк називає "біологічним інтелектом". Завдяки вивченню нейрофізіологічної детермінованості розумової діяльності на його думку, було доведено існування інтелекту як психічної реальності.

Психогенетичні дослідження (С. Ванденберг, Ф. Гальтон, Дж. Лоелін, Ч. Николсон, Р. Плоумін, І. Равич-Щербо, Дж. Хорн та інші) присвячені проблемі походження та співвідношення різних чинників інтелекту (природні, власне спадкові, культурні (набуті у певному середовищі), а також наслідування інтелекту).

Дослідження детермінованості інтелекту чинниками соціального середовища (Дж. Беррі, Д. Вагнер, Л. Виготський, С. Ірвін, М. Маккобі, Н. Модіано, С. Сесі та інші) доводять здатність інтелекту відображувати вимоги певної культури, неоднакову придатність різних типів соціокультурного середовища для розвитку інтелекту, залежність рівня інтелекту дітей від фаху батьків, соціальної належності, доходів сім'ї, місця проживання тощо.

Г. Анастасі, стверджує, що неможливо і недоцільно намагатися розмежувати вплив спадковості і навколишнього середовища на інтелект, більш доцільним є вивчення сукупного впливу на інтелект обох згаданих чинників.

Представники *когнітивно-інформаційного підходу* (Р. Аткинсон, Ф. Бартлет, Д. Бродбент, Дж. Брунер, Ю. Галантер, Дж. Міллер, У. Найсер, Дж. Сперлінг та ін.) розуміють інтелект як складну систему розшифровування та організації інформації, що дозволяє успішно приймати рішення та розв'язувати інтелектуальні задачі. Вони уподібнюють особливості роботи людського мозку комп'ютерній програмі («комп'ютерна метафора»). У межах цього підходу, зокрема, здійснено вивчення стійких ментальних структур (схем), а також елементарних інтелектуальних процесів, що забезпечують прийом, переробку та зберігання інформації. Можливості інтелекту, подібно до можливостей комп'ютера залежать, насамперед, від швидкості роботи з інформацією. Так, доведено, що час доступу до вербальної інформації, час простих рухових реакцій, час упізнання об'єктів тощо мають досить високу кореляцію із загальним показником інтелекту (IQ). На думку Г. Айзенка, це, передусім, є свідченням нейропсихологічної детермінації інтелекту. Однак, у дослідженнях когнітивних психологів часто не враховується роль у процесах переробки інформації некогнітивних чинників особистості. Крім того, розуміння інтелекту, що абсолютизує його швидкісні характеристики, є доволі обмеженим. Відомо, що ментальна швидкість, як така, має неоднозначний вплив на успішність інтелектуальної діяльності людини. Іноді відстрочування реакції є більш "інтелектуальним", ніж поспіх у діях.

М.А. Холодна визначає інтелект як форму організації ментального досвіду суб'єкта, систему психічних механізмів, які обумовлюють можливість побудови «всередині» індивідуума суб'єктивної картини того, що відбувається. Як базові для інтелекту вона відокремлює його рівневі, комбінаторні, процесуальні та регуляторні властивості. Концепція інтелекту М. Холодної хоча й підкріплена вагомою теоретичною аргументацією, однак, як зазначає один з її критиків В. Дружинін, є до певної міри "будинком без фундаменту". Справа в тому, що ментальний досвід не є тотожним інтелекту як такому. Рівень його організації, у свою чергу, визначається загальною здібністю до розумової діяльності, яка становить структуроутворюючий стрижень інтелекту.

З. Калмикова, Н. Менчинська та деякі інші дослідники розглядають інтелект як *здібність до навчання*, що забезпечує його успішність. Проте, як зауважують критики цієї концепції, інтелект є лише передумовою, когнітивною базою навчання, оскільки реальну успішність навчання в сучасній школі та вищих навчальних закладах визначають такі риси особистості, як старанність, дисциплінованість, самоконтроль, відсутність критичності, довіра до авторитетів тощо.

Г. Гарднер розробляє *"теорію множинності виявлення інтелектів"*. Він відкидає ідею про єдиний системно-утворювальний чинник інтелекту і, спираючись на результати психофізіологічних, антропологічних, зоологічних та інших досліджень. Концепція Г. Гарднера по-різному сприймається дослідниками, деякі з них висловлюють стосовно неї певні критичні думки. Так, А. Скар зауважує, що включення до інтелекту, наприклад, рухових або музичних здібностей не *"просуває розуміння інтелекту, особистості або сфери спеціальних здібностей"*, а Р. Херрнстайн і Ч. Мюррей, що воно *"нівелює відмінності між інтелектом та іншими людськими характеристиками"*.

Ідеї Гарднера відкривають нові перспективи у вивченні інтелектуальної сфери особистості. Вони пояснюють деякі факти, які важко пояснити за допомогою інших концепцій інтелекту. Це, насамперед, надвисокий розвиток спеціальних здібностей певного виду (музичні, лінгвістичні) на тлі низького рівня решти інших, а також дуже високі показники окремих розумових здібностей у людей з гранично низьким загальним інтелектом. Г. Гарднер також запровадив у мовний вжиток поняття *"емоційний інтелект"*. *Феномен емоційного інтелекту* сьогодні привертає пильну увагу дослідників (Р. Бар-Он, Д. Гоулмен, В. Крючков, Дж. Майер, Е. Носенко, П. Соловей та інші) і трактується як можливість усвідомлювати власні емоції, мотиви та поведінку, керувати ними, а також розуміти інших людей, уміти керувати їхніми емоціями. Концепція емоційного інтелекту досить вдало доповнює теорію емоційної регуляції інтелектуальної діяльності. Разом вони демонструють механізми емоційно-інтелектуальної взаємодії, які виражені у відомому положенні про *"єдність інтелекту та афекту"*.

Важливою ознакою сучасних досліджень інтелекту є підкреслена увага до його практичних аспектів. Доведено, що *практичний інтелект*, по-перше, базується переважно на інтуїції, а не логіці, по-друге, не залежить від результатів навчання в школі або ВНЗ, по-третє, може бути більш ефективним для досягнення життєвого успіху, ніж *"академічний"* інтелект.

Розгляд підходів до вивчення інтелекту показує, що всі вони становлять безперечний інтерес для його розуміння. Поява нових підходів, з одного боку, виявляє нові аспекти інтелекту, з іншого, сприяє термінологічному розмиванню цього поняття.

Важливу проблему становить також відбір концептуального визначення інтелекту, яке може стати вихідним для емпіричного дослідження. На складності цього питання наголошує Д. Векслер. Він зауважує, що інтелект – це *"сутність, яку не можна пізнати"* і *"якій не можна дати визначення"*. У цьому контексті найбільш продуктивним, є трактування інтелекту, запропоноване В.

Дружиніним: *інтелект* – це властивість, яка пов'язана з успішністю адаптації людини до нових умов існування, яку можна визначити за допомогою процедури вимірювання. При цьому, найбільш ефективними вимірювальними інструментами є стандартизовані тести інтелекту.

Створено також структурні моделі інтелектуальних здібностей, які можна діагностувати за допомогою тестів інтелекту з подальшою обробкою отриманих даних методами кореляційного та факторного аналізу ("факторні моделі інтелекту"). Усі вони в тому чи іншому вигляді містять три обов'язкові фактори: *вербальний, математичний і просторовий*, які у сукупності репрезентують *предметний* інтелект. Він забезпечує розв'язання задач взаємодії суб'єкта з предметами матеріальної та духовної культури, об'єктами природи. В означених моделях зустрічається також фактор *соціального* (поведінкового) інтелекту. Дж. Гілфорд визначає його як здібності, що забезпечують успішність оцінки прогнозування і розуміння поведінки людей.

Автор "*триархічної моделі інтелекту*", Р. Стернберг бачить в інтелекті ієрархію трьох взаємозв'язаних складових, кожна з яких може бути описана власною "субтеорією". Субтеорія компонентів пояснює процеси управління інтелектуальною діяльністю, перетворення інформації і формування реакцій, засвоєння і використання знань. Субтеорія досвіду показує можливості інтелекту у вирішенні нових та стереотипних завдань. Субтеорія контексту трактує співвідношення інтелекту і соціокультурних чинників.

Р. Стернберг розглядав інтелект як здатність засвоювати і оцінювати новий клас ідей та нові концептуальні системи. Прихильники психометричного підходу вважали інтелект як природжену або спадкову властивість, яка є незмінною і підлягає вимірюванню.

Проблема дослідження інтелекту має як теоретичне, так і практичне значення, оскільки оцінювання інтелектуальних здібностей людей за допомогою різноманітних тестів широко розповсюджене в школах, вищих навчальних закладах, при працевлаштуванні тощо. Саме тому, важливим є питання про валідність різноманітних методик вимірювання інтелектуальних здібностей і взагалі, доцільність їх використання.

Умовно всі роботи в області психології інтелекту поділяють на три групи:

- *психогенетика інтелекту;*
- *загальна психологія інтелекту;*
- *диференційна психологія інтелекту та психометрика.*

Найбільш вагомими результатами одержані дослідниками у першій та третій галузях, тоді як загальна психологія інтелекту досліджена недостатньо. Загальна психологія інтелекту була досліджена Холодною, яка вважає, що справжньою феноменологією інтелекту є особливість індивідуального ментального досвіду, що зумовлює різноманітні прояви інтелектуальної активності суб'єкта.

Згідно з теорією Айзенка основою індивідуальних інтелектуальних відмінностей є ментальна швидкість, тобто швидкість обробки інформації.

Р. Стернберг виділив три форми інтелекту: *аналітичний, креативний та практичний*.

Л. Терстоун розглядав інтелект як механізм регуляції психічної та поведінкової активності – умови контролю мотивації, є автором багатofакторної теорії інтелекту.

Ще однією теорією інтелекту, яка пропонує новий підхід до розуміння цього феномену є теорія множинності форм інтелекту Гарвардського психолога Х. Гарднера, основні положення якої було викладено в книзі “Frames of Mind”. На думку Гарднера, представники західної культури визначають поняття інтелекту занадто вузько, за показником IQ теста, який побудований на завданнях, що оцінюють тільки лінгвістичні та логічно-математичні здібності, у той час коли насправді існує як мінімум вісім базових форм виявлення інтелекту. Він також зазначав, що валідність загальновизнаних тестів інтелекту є досить сумнівною ще й тому, що при їх виконанні людину “виривають” зі звичного оточення і просять зробити ізольовані завдання, які людина ніколи не робила до того, і навряд чи робитиме у майбутньому. Натомість Гарднер наголошує, що інтелект має більше спільного зі здатністю вирішувати завдання і створювати продукти в контекстнобагатих і природних умовах. Проаналізувавши результати багаторічної роботи з обдарованими людьми, віртуозами та експертами в різних галузях, що мають цінні здібності в різних культурах, з людьми, що страждають психічними відхиленнями, а також з “нормальними” дітьми та дорослими, Гарднер згрупував людські здібності у вісім загальних категорій інтелекту: вербально-лінгвістичний, логіко-математичний, візуально-просторовий, тілесно-кінестетичний, музично-ритмічний, внутрішньо-особистісний, міжособистісний та природничий, а також запропонував вісім критеріїв, яким повинна відповідати кожна форма інтелекту.

За Гарднером кожна людина має здібності в усіх восьми формах інтелекту. Звичайно, ці форми у кожної людини співвідносяться між собою унікальним чином. У одних людей, вони функціонують на високому рівні, у інших, наприклад, з відхиленням у розвитку, представлені рудиментарними проявами порівняно з усіма формами інтелекту. Більшість людей знаходяться між цими двома полюсами, маючи добре розвинені одні форми інтелекту, середньо розвинені, і відносно нерозвинені усі інші форми інтелекту. Гарднер зазначає, що більшість людей можуть розвивати кожен інтелект до достатньо високого рівня за умови відповідного заохочення, збагачення та інструктування. Гарднер підкреслює, що усі форми інтелекту взаємопов’язані і функціонують разом, створюючи так званий інтелектуальний профіль людини. В реальному житті вони не існують окремо одна від одної. В теорії множинності форм інтелекту наголошується наявність великої різноманітності способів, якими може виражатися обдарованість людини, як у межах однієї форми інтелекту, так і між інтелектами. Найкращий спосіб вимірювання прояву власних форм інтелекту відбувається через реалістичну оцінку виконання певних видів завдань, діяльності, а також досвіду, пов’язаного з кожною формою інтелекту.

В психогенетичних дослідженнях вивчають коефіцієнт інтелекту IQ. Поняття загального, або генерального фактора (γ) інтелекту було введено

Спірменом, який виявив значну кореляцію успішності вирішення різних тестів, які оцінюють інтелектуальні здібності. Фактор загального інтелекту, відображає основну якість, яка необхідна для виконання завдань.

Дженсен припускає, що фактор γ інтелекту відображає швидкість і ефективність нейронної обробки інформації.

Пломін, вказує на те, що саме цей фактор відображає природжені здібності, які поєднані з генетично обумовленими задатками. Тобто, існує набір генів, які визначають властивості загального фактора γ інтелекту. Відомо, що генетично обумовлені задатки стосуються саме швидкості і ефективності роботи нейронних ансамблів. Всі дослідники приходять до висновку, що генетичні фактори відіграють важливу роль у визначенні γ інтелекту. Оцінка коефіцієнта наслідування для загального фактора варіює від 40 до 80 %, тобто можна вважати, що половина мінливості γ інтелекту пов'язана з генотиповою мінливістю. З віком, коефіцієнт наслідування у дорослих зростає до 60 %.

Гілфорд, Терстоун стверджують, що існує спектр вузьких здібностей, які не корелюють між собою. Коефіцієнт інтелекту являє собою суму окремих здібностей. На сьогодні виділяють до 120 таких специфічних здібностей.

Сучасна концепція інтелектуальних здібностей визнає наявність загального фактора (γ), що підтверджується значною кореляцією у вирішенні тестів, які дозволяють оцінити різні ментальні здібності. Вважають, що загальний фактор обумовлює близько 50 % мінливості в популяціях за здібностями до вирішення широкого набору тестів. Прояв мінливості також відносять до “групових” факторів інтелекту (фактори пам'яті, фактори просторових здібностей, швидкість обробки інформації, вербальний інтелект). Здібності, які виявлять в різних групах мають менший взаємозв'язок. Так, у хворих з синдромом Шершевського-Тернера вербальні здібності не порушуються (нормальний хід розвитку), тоді як просторові знижуються. У випадку синдрому Клайнфельтера - зниження коефіцієнта інтелекту обумовлене порушенням вербальних здібностей, однак просторові здібності залишаються в нормі. Ці зміни не пов'язані з загальним фактором або з деякими груповими факторами, вони визначається в основному ментальними здібностями. З віком, коефіцієнт інтелекту майже не змінюється, хоча деякі здібності можуть підвищуватися (словникові, певні навички), інші поступово знижуватися (абстрактне мислення, пам'ять, швидкість обробки інформації).

Відомо що існує позитивна кореляція (до 0,5) між коефіцієнтом інтелекту і успіхами в навчанні, професійній кар'єрі, вихованні дітей. Між різними популяціями людей можуть спостерігатися певні генетичні відмінності, у тому числі, і відмінності поведінки. Наприклад, відмінність коефіцієнта інтелекту між білим і чорним населенням США. У американських індіанців не виявлено таких відмінностей в IQ щодо білого населення, а у метисів це значення є значно вищим, у порівнянні з білою расою людей. Різниця в IQ залишається і під час виховання чорних дітей в білих сім'ях прийомних батьків.

Наслідування IQ. При дослідженні моногібридних близнюків, які окремо виховувалися, виявлено високий ступінь кореляції коефіцієнту інтелекту (в межах 0,64–0,78). Оцінка наслідування в цих дослідженнях складає 0,75.

Кореляція IQ між дітьми і їх біологічними батьками у всіх випадках була вищою у порівнянні (0,35–0,40), ніж між прийомними та усиновленими дітьми (0,15). Якщо у ранньому дитинстві фіксується незначна кореляція IQ щодо прийомних і усиновлених дітей, то починаючи з 7 років спостерігається схожість між рівнем інтелекту прийомних дітей і їх біологічними батьками, а кореляція “прийомні – усиновлені діти” – знижується. У випадку низьких значень коефіцієнта інтелекту з біологічними батьками посилення схожості “прийомні діти – біологічні батьки” досягається за рахунок зниження IQ у дітей. Крім того, відмічено, що на зниження IQ не впливає соціально-економічний статус батьків.

Встановлено, що значення коефіцієнта наслідування вербальних здібностей переважає показники невербального інтелекту, а значення коефіцієнта наслідування щодо пам'яті на невербальні зорові стимули складала (0,93), дотикові (0,69), слухові (0,86). Для мовленнєвих – зорових і слухових стимулів, відмінностей щодо показників IQ у моно – і дизиготних близнюків не виявлено, однак показники коефіцієнта наслідування щодо пам'яті на мовленнєві стимули були нижчими (зорові – 0,38; слухові – 0,37).

Відомо, що вірусні внутрішньоутробні інфекції, недостатнє харчування, нестача вітамінів призводять до порушення фізичного і розумового розвитку та зниження коефіцієнта інтелекту. У дітей, які перебували на грудному вигодовуванні коефіцієнт інтелекту у віці 5 років був у середньому на 11 балів вищим у порівнянні з дітьми, які перебували на змішаному або штучному вигодовуванні. Якщо порівняти показники дітей, яких годували груддю 7–9 місяців з дітьми які перебували на штучному годуванні, у перших, IQ у середньому на 6 балів був вищим. Раннє усиновлення дітей підвищує IQ на 10–15 балів.

Психогенетика окремих здібностей. Проблема спадкової обумовленості здібностей в психогенетиці має свою історію. Перші подібні дослідження пов'язані з вивченням родоводу людей, які мали певні вади. Ще в XIX ст. англійський дослідник Ф. Гальтон (двоюридний брат Дарвіна) першим поставив питання щодо вивчення ролі спадковості та обдарованості. Аналізуючи сім'ї видатних людей, він виявив у ряді поколінь спадкові високі розумові здібності і талант. Ф. Гальтон, а пізніше й інші дослідники провели генеалогічне вивчення родоводу у музикантів Баха, Моцарта, Бетховена, Пучіні, фізика Бернуллі, відомих воєначальників, юристів, політиків та інших видатних людей. Систематичне вивчення родоводу сімей видатних особистостей показало, що серед їх родичів спостерігали багато талановитих людей, які досягли великих успіхів, внаслідок чого був відкритий «закон фокусування спадковості», згідно якого поява особин з великими здібностями можлива тільки у «здібних» сім'ях, які мають обдарованих людей хоча б в одній певній галузі. Поява обдарованих людей у звичайних сім'ях за цим законом спостерігається рідко. Разом з тим, неодноразово зверталась увага на те, що батьки багатьох видатних особистостей не проявляли високих здібностей, і що талановиті люди навіть у «здібних» сім'ях з'являються не так часто.

Взаємодія генотипу і середовища. Однакові умови середовища є більш сприятливими для людей з одним генотипом, і менш сприятливі, для людей з іншим генотипом. Одним з видів взаємодії генотипу і середовища є так звані генотипно-середовищні кореляції. В онтогенезі генотип і середовище тісно пов'язані між собою. Дитина одержує від батьків генетично обумовлені задатки певних здібностей та умови проживання, які сприяють їх інтенсивному розвитку або, навпаки, сповільнюються. Такі кореляції спостерігаються у випадках наявності конкретних здібностей, і обумовлені генотипом та умовами проживання щодо їх реалізації.

6. Психогенетика геніальності

Основні поняття: емергенез, гіпоманіакальна депресія, психологічний вік, періоди розвитку людини, задатки.

Існує велика кількість повідомлень про надзвичайні здібності, які виявляються у дітей у ранньому віці. Так, наприклад, А. Рубінштейн стверджував, що навчився грати на фортепіано раніше, ніж почав говорити. Аналіз біографій видатних композиторів показує, що всі вони у ранньому дитинстві зазнавали інтенсивного і регулярного тренування під керівництвом дорослих протягом кількох років.

Отже, прояв надзвичайних здібностей спостерігається у період максимальної підтримки батьків, заохочень, коли були представлені надзвичайні умови для розвитку навиків. Навіть такі здібності, як наявність абсолютно музичного слуху, не є прикладом природжених задатків. Встановлено, що абсолютний слух можна набути внаслідок вправ, особливо під час музичного навчання дітей у віці до 5–6 років.

В літературі зустрічаються відомості про надзвичайні здібності у дітей аутиків, які можуть миттєво перемножати великі числа або прекрасно малювати. Такі здібності, можуть бути природженим талантом, однак для підтвердження спадкової природи геніальності вказують приклади розумово відсталих дітей. При цьому спостерігається суттєва обставина – ці діти віддавали своїм заняттям увесь час.

У деяких областях Африки (Кенія) діти починають сидіти та ходити раніше, у порівнянні, з європейськими дітьми. Спочатку вважали, що ця відмінність має генетичну основу, проте пізніше виявилось, що така рухова активність дітей пов'язана з особливостями традиційного виховання в селах. Діти із тієї ж місцевості, які проживають в містах мають таку ж рухову активність, як і діти з європейських країн.

Концепція природженого таланту пояснює генетично запрограмоване набуття щодо певних навиків. Серед досліджень, які суперечать концепції природженого таланту слід зазначити екстраординарний рівень здібності у звичайних людей. За спостереженнями Беннет, офіціанти можуть запам'ятовувати до двадцяти замовлень одночасно. Ємність робочої вербальної пам'яті в даному випадку набагато перевищує показники норми. Цікаві

результати були отримані під час дослідження лондонських таксистів, яким потрібно було орієнтуватися в складних просторових умовах мегаполісу. Таким чином, їх здібності до орієнтації в просторі підлягають щоденному багаторазовому тренуванню. Вивчаючи їх мозок, за допомогою томографії було показано, що у таксистів спостерігається збільшення розмірів гіпокампа – структури, яка відіграє важливу роль в орієнтації в просторі.

Під час вивчення людей з екстраординарними здібностями виявляють альтернативні впливи, які відносять до природного таланту. Перш за все, це практика в певній галузі діяльності. Наприклад, відомо, що студенти консерваторії до 21 року виконують 10 000 вправ. Роль генетично обумовлених якостей на сьогодні також не виключають, наприклад, здатність до досягнення мети може бути обумовлена генетичними задатками, проте, навіть видатні музиканти визнають, що вони б ніколи не займалися так багато, якби не було активного спонукання, з боку батьків. Крім практики, до числа альтернативних впливів, які сприяють успішному навчанню, і можуть бути основою екстраординарних досягнень відносять:

- увагу та здатність до концентрації;
- рівень мотивації;
- впевненість в собі та оптимізм;
- ентузіазм і енергійність.

Отже, вважають, що концепція природженого таланту не знаходить підтвердження в експериментальних дослідженнях та суперечить ряду спостережень. Нащадки геніїв, як правило, нічим не відрізняються від звичайних людей, а фактори довкілля, що впливають на геніальність на сьогодні не ідентифіковані.

Під час досліджень близнюків, було виявлено, що деякі ознаки проявляються «незвичайно», наприклад, якщо порівняти характеристики електроенцефалограми, а саме частоту α -ритму у монозиготних близнюків виявляли високий ступінь кореляції (0,8–0,9) щодо певних ознак. Це стосується монозиготних близнюків незалежно від того, чи виховувалися вони разом, чи окремо. В той же час, порівнюючи електроенцефалограми дизиготних близнюків та електроенцефалограми випадково взятих людей було виявлено, що їх показники корелюють (0,2–0,4) і відрізняються за ступенем кореляції. Також проявляються деякі інші риси особистості, такі як, імпульсивність або екстраверсія.

Відомо, що певні ознаки, які визначаються полігенно корелюють між родичами і залежать від ступеня їх генетичної близькості. Припускають, що існують ознаки, які визначаються певною конфігурацією генів або набором властивостей, що обумовлені генетично – таке явище називають *емергенез*. Певна зміна конфігурації генів призводить до зникнення цієї риси, тому у монозиготних близнюків емергенні ознаки проявляються подібно. У родичів ці набори не ідентичні, змінені, що порушує унікальну конфігурацію генів.

Отже, схожість за виявленням емергенної риси у родичів спостерігається не частіше, ніж у звичайних людей. Це призводить до того, що властивості, які мають таку конфігурацію генів зустрічаються в родинах пробандів не частіше,

ніж в популяції. Наявність таких властивостей пояснює, той факт, чому діти одних батьків відрізняються один від одного. За спеціально розробленою шкалою провели дослідження творчих здібностей особистості близько 1 800 осіб. Виявилось, що для монозиготних близнюків, які вирости окремо, характерні високі значення кореляції творчих здібностей (0,54). В той же час, кореляція для дизиготних близнюків, які вирости окремо дорівнює нулю. Це свідчить про те, що здатність до творчості, може бути емергенною рисою. Інше пояснення цих відмінностей залежить від індивідуального впливу середовища. Концепція імпресінга пояснює, що деякі події, які мали місце в дитячому або підлітковому віці можуть залишити слід на все життя, а також можуть визначати мотиви діяльності людини, його інтереси та цінності. Концепція імпресінга переносить основний акцент до проблеми виникнення екстраординарних, геніальних особистостей сфер мотивації. На підґрунті імпресінгу формуються інтереси особистості, цілеспрямованість, яка призводить до формування екстраординарних здібностей, і реалізується у видатних досягненнях.

Серед чинників довкілля, які впливають на прояв таланту є батьківська дери́вація, тобто втрата одного або двох батьків. Близько 8 % осіб, переживають в дитинстві смерть одного з батьків. За даними Альберта, серед нобелівських лауреатів відсоток таких людей складає 22 %, видатних вчених – 41, серед британських прем'єр-міністрів – 45, серед американських, цей показник становить 51 %.

Наступним фактором, що впливає на прояв таланту є порядок народження дитини. Виявлено, що в родині існують певні відмінності між дітьми, які пов'язані з порядком їх народження. Так, старші діти демонструють тенденцію до ортодоксальних поглядів, а менші, притримуються радикальних. Психологи пов'язують це з конфліктами, які виникають між дітьми у боротьбі за увагу батьків. Що стосується обдарованості, то найчастіше прояв таланту спостерігається серед дітей-первістків. Фрейд пояснив це тим, що людина, яка була улюбленцем своєї матері на все життя зберігає впевненість в успіху.

Ефроїмсон виділив декілька факторів, які пояснюють причини геніальності (п'ять стигм геніальності), вони пов'язані як з генетичною схильністю, так і з впливом факторів довкілля. Одним з таких факторів є захворювання на подагру – захворювання пов'язане з порушенням обміну сечової кислоти, і в основному спостерігається у чоловіків. Хвороба може бути викликана як спадковою схильністю, так і порушенням обміну речовин. Відомо, що на подагру хворіли видатні вчені, філософи, політики: Дарвін, Галілей, Ньютон, Гарвей, Роттердамський, Монтень, Бісмарк, Кромвель, Македонський, Цезар, Тургенєв, Бетховен, Рубенс, Рембрант тощо. Існує гіпотеза, що надлишок сечової кислоти стимулює діяльність нервової системи. Інші спадкові хвороби, які зустрічаються у відомих людей – це синдроми Марфана та Моріса.

До стигм геніальності Ефроїмсон відносить *гіпоманікальну депресію*, яка характеризується зміною настрою. Серед таких людей: Гете, Лінней, Гоголь, Пушкін, Діккенс, Толстой. Якщо у нормі гіпоманікальна депресія зустрічається

у 4 осіб з 1 000, то серед генів – у 4 із 100 осіб. Очевидно, в період підйому досягається особлива концентрація нервових і фізичних сил, яка стимулює підвищену активність. Проте, слід відмітити, що за цими оцінками більшість геніальних людей (96 із 100 осіб) не виявляють такого типу поведінку.

Генетичні, вікові й статеві особливості особистості. На прояв психічних особливостей людини впливають генотип, вік і стать. Генетичні особливості вказують на те, що в процесі онтогенезу проявляються певні генетичні, біологічні (анатомо-фізіологічні) фактори розвитку організму та вищої нервової системи людини, її головного мозку, які впливають на психіку людини. Наприклад, колір шкіри, волосся та очей, риси обличчя, ріст, вага, чутливість різних аналізаторів, структура певних ділянок головного мозку, передаються спадково.

Психологічний вік – це індивідуальний розвиток людини. Його вивчає вікова психологія, яка визначає певні **періоди розвитку людини:**

- пренатальний період;
- перинатальний період ;
- вік немовляти;
- період переддошкільного дитинства;
- період дошкільного дитинства;
- молодший шкільний вік;
- підлітковий вік;
- рання (перша) юність, або старший шкільний вік;
- юність, або друга юність;
- період молодості, або першої дорослості;
- період зрілості, або другої дорослості;
- похилий вік;
- старечий вік;
- довгожителі.

Кожен вік характеризується зміною внутрішнього психічного стану особистості і впливає на діяльність та поведінку людини.

Статеві відмінності та статеворольова поведінка. Питання про відмінність між чоловіками і жінками пов'язане з подвійною детермінацією досліджуваних ознак. Врахування еволюційно-біологічного чинника зумовлює розуміння статі як конституційної координати, що спричиняє відмінність між двома групами людей чоловічої і жіночої статі в аспекті несоціальних впливів.

Поведінка людини як соціальний феномен, на яку впливає інтелектуальне оточення зумовлює розуміння статевої або сексуальної ролі, запропонованої суб'єкту як члену групи. У цьому випадку досліджуються відмінності статеворольових стереотипів, що зумовлені жіночим або чоловічим типом поведінки. Співвідношення статевого (у біологічному значенні) і статеворольових (у значенні стереотипів) відмінностей вивчав Д. Басе в еволюційній теорії особистості, зазначаючи, що чоловіки і жінки виявлятимуть особистісні відмінності під час адаптації, що стосується їхніх біологічних відмінностей у сексуальних і репродуктивних функціях.

Деякі аспекти статевої диференціації. У момент запліднення виникає генетична основа статі. Одна з двадцяти трьох пар хромосом, що мають назву статевих хромосом, отримує Х-хромосому – комбінація ХХ – жіноча стать, або ж двадцять третя пара матиме патерн ХУ, який зумовлює формування морфологічних особливостей, властивих чоловіку.

Статева ідентифікація у малят. Першим актом самовизначення в особистості є зарахування суб'єкту до певної статі. Дворічні малята, які мають до цього часу досить розмите уявлення про свої відмінні риси, вже можуть ідентифікувати себе як хлопчика або дівчинку. Починаючи з цього віку, їх поведінка починає диференціюватися в досить визначеному напрямі, як у сенсі біологічного розвитку, так і щодо формування статевої установок.

Хлопчики і дівчатка у період дозрівання. Вплив генетичних факторів на розвиток статевої самоідентифікації триває протягом усього життя. Більш чітка відмінність між статями з'являється під час дозрівання, коли організм виділяє більше гонадотропних гормонів. За цей період у хлопчиків рівень тестостерону збільшується у 18 разів, а в дівчаток рівень естрогену – у вісім разів. Андрогенно–адреналінові, стероїдні, стимулюючі і загальні гормони росту, взаємодіючи зі статевими гормонами, утворюють конституційний статус індивідуальності, що формується. У період дозрівання з'являються ознаки чоловічого і жіночого стилів поведінки.

Юнаки і дівчата у період молодості. У цей період відбувається остаточне закріплення статевої установок, завершується формування статевої ідентифікації як процесу, пов'язаного з фізіологічними елементами дозрівання організму.

Задатки – це ті анатомо-фізіологічні особливості людини (її головного мозку, нервової системи, аналізаторів, кровопостачання тощо), які сформувались в людини до моменту народження і є суто індивідуальними.

Задатки – деякі вроджені анатомо-фізіологічні особливості нервової системи, які є природною передумовою формування і розвитку здібностей. До них відносяться, наприклад типологічні особливості нервової системи, рівень відносного розвитку сигнальних систем, природні властивості аналізаторів, індивідуальні особливості побудови кори головного мозку і рівень функціонування зрілості її окремих областей. Задатки не визначають розвиток особистості, але є важливою умовою їх формування.

Задатки є спадковими властивостями периферичного і центрального нервового апарату, суттєвими передумовами здібностей людини. «Від задатків до здібностей» – таким є шлях розвитку особистості. Задатки багатозначні, вони можуть розвиватися в різних напрямках та перетворюватися на конкретні здібності.

Задатки бувають різних видів, вони стимулюють процес розвитку здібностей, полегшуючи чи ускладнюючи їх розвиток. До цієї категорії задатків відносять типологічні властивості нервової системи.

Питання для самоперевірки

1. Що таке коефіцієнт наслідування?
2. Назвіть компоненти дисперсії середовища?
3. Охарактеризуйте типи кореляції – «генотип- середовище»?
4. Які варіанти методу близнюків застосовуються в психогенетиці?
5. Які фактори середовища призводять до розумової відсталості?
6. Охарактеризуйте особливості психіки і поведінки людей з синдромами: Дауна, Шершевського-Тернера, Клайнфельтера?
7. Як впливають близькоспоріднені шлюби на прояв захворювання на олігофренію?
8. Яка спадковість аутизму?
9. Назвіть генетичні фактори пов'язані з хворобою Альцгеймера?
10. Які відмінності в спадковості біполярної і уніполярної форм депресії?
11. Які показники наслідування при захворюванні на шизофренію?
12. Вкажіть генетично обумовлені фактори ризику алкоголізму?
13. Наведіть приклади генетично обумовлених дефектів сприйняття смаку?
14. Що таке аносія, внаслідок чого вона виникає?
15. Які випадки кольорової сліпоти пов'язані з аутосомним наслідуванням?
16. Наведіть приклади мутацій, що впливають на слухову сенсорну систему?
17. Що таке загальний або генеральний фактор інтелекту?
18. Яка наслідуваність коефіцієнту інтелекту?
19. Який відносний вклад генетичних факторів і факторів довкілля до вербальних і невербальних інтелектуальних здібностей?
20. Які фактори середовища можуть впливати на коефіцієнт інтелекту?
21. Що таке емергенез?
22. Поясніть суть концепції імпресінгу?
23. Назвіть фактори середовища, що впливають на розвиток таланту та геніальності?

З історії науки

• В 1943 р. уперше – хворобливий стан психіки людини, що характеризується послабленням зв'язків із реальністю; виявляється в зосередженості на власних переживаннях, обмеженні спілкування з іншими людьми описав Л. Каннер, назвавши його раннім дитячим аутизмом. Цей стан характеризується глибокою недостатністю емоційних контактів, тривожним прагненням зберегти постійність, незмінність оточення, надзвичайною зосередженістю на окремих об'єктах, маніпулюванням ними, мутизмом, не спрямованим на комунікацію, достатньо високим пізнавальним потенціалом. За даними Каннера, у 15–20 % випадків у таких дітей інтелект буває в межах норми. Чимало з них, маючи непогані інтелектуальні можливості, можуть бути обдарованими: добре грати в шахи, малювати, мати музичні здібності та ін.

- Статистика свідчить, що на 10 тисяч новонароджених припадає 4–5 випадків раннього дитячого аутизму. Це порушення розвитку спостерігається в усіх країнах світу незалежно від соціального середовища чи етнічної належності. Показник поширеності цієї патології в Україні, за офіційними статистичними даними, становить 2 на 10 тис осіб (0,02 %).

- Численні дослідження раннього дитячого аутизму (Аспергер (1944), Ван Кревелен (1957), С. Мнухін (1947), Д. Ісаєв (1969), В. Каган (1973) та ін.) виявили, що поряд із «класичним» аутизмом Л. Каннера, цей синдром входить до структури різних нозологічних форм, іноді є одним із проявів викривленого психічного розвитку, наприклад, у випадках олігофренії, затримки психічного розвитку.

Цікаво знати, що...

- На 2000 рік у всьому світі приблизно нараховується близько 12 млн. пацієнтів з хворобою Альцгеймера, що займає четверте місце серед причин смерті в літньому віці і визнана однією з чотирьох головних медико-соціальних проблем сучасності.

- Прогнозується, що в період з 1990 по 2010 роки кількість випадків деменції в розвинених країнах зросте з 7,4 млн. до 10,2 млн. (тобто на 37 %), популяція літніх людей (старше 65 років) зросте від 140 млн. до 185 млн. (на 30%), а населення цих країн в цілому зросте з 11,40 млн. до 1213 млн. (на 6 %).

- У період з 1990–2010 рр. в малорозвинених країнах очікується зростання кількості літніх людей у віці 65 років і старше з 183 млн. до 325 млн. (тобто на 78%). Ці прогнози припускають, що рівень поширеності деменції сам по собі в майбутньому не зміниться.

- Хвороба Альцгеймера найбільш поширена у США. Її частота зростає з віком людей. Вважають, що на це захворювання хворіють від 2,3% до 10,3% осіб віком понад 64 роки, та від 13 % до 48 % тих, хто має більше за 84 роки. Жінки хворіють частіше за чоловіків.

- Частота хвороби Альцгеймера є різною в різних країнах. Незначне поширення (від 0,07 % до 0,4 %) спостерігається серед мешканців китайських міст. Не виявлено захворювання в племенах Нігерії. Не відомо, чи такі відмінності відображають різну генетичну схильність до ХА, чи залежать від впливу чинників довкілля.

- Факторами ризику хвороби Альцгеймера є: літній вік, наявність хворих серед близьких родичів, синдром Дауна, травми голови, низький освітній рівень, наявність алелю Е4 в аполіпротеїні Е.

- Майже всі особи із синдромом Дауна, які досягли 40-го віку, мають зміни в мозку, типові для хвороби Альцгеймера.

Література

1. Айала Ф., Кайгер Дж.: В 3 т. – Современная генетика. – М., Мир. 1987. – Т. 1. – 269 с.
2. Александров А. А. Психогенетика. – СПб Питер. 2007.— 192 с.
3. Атраментова Л.А. Генетика человека.: Учебное пособие. – Харьков, 1990. – 89 с.
4. Бердишев Г.Д., Криворучко І.Ф. Медична генетика: навч. посібник. – К.: Вища школа, 1993. – 336 с.
5. Бужієвська Т.І. Основи медичної генетики. – К.: Здоров'я, 2001. – 136 с.
6. Гайсинович А.Е. Зарождение и развитие генетики. М.: Наука, 1988. – 423 с.
7. Гершензон С.М. Тропою генетики. – К.: Наук. думка, 1992. – 175 с.
8. Жимулёв И.Ф. Общая и молекулярная генетика – Из-во Новосибирского университета, 2002. – 458 с.
9. Малых С. Б., Егорова М. С., Мешкова Т. А. Психогенетика. – СПб, Питер, 2008, т.1. – 406 с.
10. Малых С. Б., Егорова М. С., Мешкова Т. А. Психогенетика – СПб, Питер, 2008, т.2. – 336 с.
11. Малых С. Б. Психогенетика: теория, методология, эксперимент. – М.:Эпидавр, 2004. – 414 с.
12. Медична біологія / За ред. В. П. Пішака, Ю. І. Бажори. Підручник. -М.: Вінниця: Нова книга, 2004. – 656 с.
13. Пішак В.П., Мещишен І.Ф., Пішак О.В., Мислицьки В.Ф. Основи медичної генетики.: – Чернівці: Мед академія, 2000 – 248 с.
14. Равич-Щербо И. В., Марютина Т. М., Григоренко Е. Л. Под ред. И. В. Равич-Щербо Психогентика. Учебник. — М.: Аспект Пресс, 2000 – 447 с.
15. Слюсарев А.О., Жукова С.В. Біологія: Підручник / Пер. з рос. В.О.Мотузний. – К.: Вища шк. 1992. – 422 с.
16. Тоцький В.М. Генетика. – Одеса: Астропринт, 2002. – 710 с.
17. Трубников В. И. Психогенетика. Юнита 1.— М.: Современный Гуманитарный Университет, 2000. – 71 с.
18. Шевченко В.А., Топорнина Н.А., Стволинская Н.С. Генетика человека: Учеб. для студ. высш. учеб. заведений. 2-е изд., испр. и доп. – М.: Гуманит. изд. центр Владивос, 2004. – 240 с.

ГЛОСАРІЙ

А

Абазія (грец. а – заперечна частка, basis – база, опора) – втрата здатності стояти або ходити, порушення координації рухів ніг.

Аберація – порушення структури хромосоми або хроматини внаслідок мутації.

Агедонія – нездатність відчувати почуття задоволення

Агенезія – дефект розвитку або відсутність частин тіла.

Аглосія (грец. а – заперечна частка, лат. glossa - язик) – відсутність язика.

Адаптація (лат. adapto - пристосовую) – пристосування людини до певних умов зовнішнього середовища, зокрема суспільства.

Акінезія (грец. а – заперечна частка, kinesis - рух) – цілковита втрата рухової активності.

Акромегалія - хвороба, при якій збільшуються розміри не всього тіла, а тільки окремих його частин - носа, підборіддя, язика, рук та ніг, вигляд людини спотворюється.

Акроцефалія (грец. across – крайній, kephall – голова) – “крута голова”, що нагадує башту.

Алелі множинні (нім. allele multiple; англ. alleles multiple) – кілька алельних станів гена, які виникли шляхом мутацій в одному локусі хромосоми і відрізняються своїм фенотиповим проявом.

Алелі, алеломорфи, парні гени (грец. allelon – взаємно; англ. alleles) – різні варіанти станів одного генного локусу, які виникають внаслідок мутації або за рахунок внутрішніх рекомбінацій у гетерозигот за двома мутантними алелями, що веде до появи нових алелів гена.

Алеломорф – один із двох генів алельної пари, локалізованих у гомологічних хромосомах на гомологічних ділянках.

Алель – один з двох чи більше альтернативних варіантів гена, що має унікальну послідовність нуклеотидів.

Алопеція – відсутність волосся, полисіння.

Альбінізм (лат. albus - білий) – вроджена відсутність пігментації волосся, шкіри та райдужної оболонки очей.

Амавротична ідіотія – група спадкових захворювань, які характеризуються прогресуючим зниженням зору й інтелекту в поєднанні з іншими неврологічними симптомами.

Амітоз – простий поділ ядра і клітини.

Аналізуюче схрещування, зворотне (англ. zeverse hybridization) – схрещування гібридної особини (з невідомим генотипом) будь-якого покоління з гомозиготною за рецесивною ознакою особиною (aa) для визначення генотипу гібридної особини. Якщо в результаті схрещування одержимо однотипних нащадків, то це свідчатиме про те, що гібридна особина – гомозиготна домінантна (AA). Якщо відбудеться розщеплення за фенотипом (1:1), то гібридна особина – гетерозиготна (Aa).

Анафаза – стадія мітозу і мейозу, під час якої хроматини або хромосоми, до цього з'єднані попарно, розходяться до різних полюсів.

Аненцефалія – повна або майже повна відсутність головного мозку.

Анеуплодія – стан клітини, тканини чи організму, при якому одна чи декілька хромосом звичайного набору або відсутня, або представлена додатковими копіями.

Анеуплоїди – організми, у яких порушений диплоїдний набір хромосом: зайва або втрачена 1-2, здебільшого різні хромосоми.

Анонісія – відсутність нігтя на одному, кількох чи всіх пальцях.

Анофтальм (від грец. anophthalmos – відсутність ока) – вроджена аномалія розвитку органу зору як наслідок патологічного пренатального розвитку дитини.

Антикодон – специфічне для кожної тРНК чергування 3-х нуклеотидів (триплет), комплементарне кодону матричної РНК.

Антимутаген – речовина, яка запобігає або протидіє мутагенному впливу інших речовин.

Апатія (грец. apatheia - нечутливість) – байдужість до себе, оточення та подій, відсутність бажань, спонукань тощо.

Аплазія – природжена відсутність органа.

Апраксія (грец. а – заперечна частка, praxis – дія) – порушення здатності виконувати складні предметні дії, рухи, що виникає через ураження певних ділянок кори головного мозку.

Арахнодактилія – довгі, тонкі пальці кистей та стоп.

Асфіксія (грец. а – заперечна частка, sphugmos – пульс) – ядуха, що виникає у новонародженої дитини під час пологів.

Атрофія (грец. а – заперечна частка, trophē – живлення) – зменшення об'єму певного органу, м'язів внаслідок порушення живлення.

Аутополіплоїдія (грец. autos – сам + polyplos – багаторазовий; англ. autopolyploidy) – багаторазове збільшення в клітинах організму вихідного, характерного для виду, хромосомного набору. Відбувається внаслідок нерозходження хроматид у мітозі та гомологічних хромосом у мейозі.

Аутосоми (грец. autos – сам; нім. Autosomen; англ. autosomes) – хромосоми соматичних клітин, які мають однакову будову в самця і самки (всі хромосоми, крім статевих). У диплоїдному наборі клітин людини містяться 22 пари аутосом і 1 пара статевих хромосом.

Б

Баланс генетичний (нім. Balance genetische; англ. genetic balance) – компенсована взаємодія генів одного генотипу, що забезпечує нормальний розвиток і є основою пристосування генотипу до навколишнього середовища.

Банк (бібліотека генів) (англ. genome library) – набір генів організму, отриманий на основі рекомбінантних ДНК.

Бівалент – пара хромосом, утворена двома гомологічними або частково гомологічними хромосомами, які на певній стадії мейозу (від дипломеї до першої метафази) кон'югують одна з одною і з'єднані між собою однією або декількома хізмами.

Близнюковий метод (англ. double, geminated, gemellary method) – один із способів з'ясування співвідносної ролі спадковості та середовища в мінливості ознак за допомогою порівняльного аналізу близнюків.

Близнята – два і більше нащадків, народжених однією матір'ю майже одночасно, у людини і тих ссавців, які народжують переважно одне маля (у птахів – у випадку двожовткових яєць).

Брахідактилія – короткопалість.

Брахіцефалія – збільшення поперечного розміру голови.

В

Валідність – обґрунтування і адекватність досліджуваних інструментів, наприклад тестів

Взаємодія генів (англ. genes interaction) – вплив багатьох генів на одну ознаку. Оскільки будь-який білок складається з амінокислот, то в синтезі білка бере участь як ген, що контролює його первинну структуру, так і гени, які забезпечують синтез самих амінокислот.

Вільямса синдром – рідкісна спадкова аномалія, для якої характерне специфічне поєднання розумової відсталості, вродженого пороку серця і своєрідної будови обличчя.

Вітиліго – поява на шкірі депігментованих ділянок.

Вставки, інсерції транспозиції (нім. Insertion, англ. insertion) – включення в яке-небудь місце хромосоми невеликого фрагмента іншої негомологічної хромосоми, що містить ген.

Вторинна перетинка – постійне звуження на хромосомному плечі.

Г

Гамета – статеві клітини.

Гаметогенез – процес розвитку гамет.

Гаплоїд – клітини (наприклад, гамети), що містять половину хромосом соматичних клітин.

Гаплоїдний набір хромосом – одинарний набір хромосом, який міститься в зрілих статевих клітинах.

Гемізіготний ген – ген, що знаходиться в генотипі в одному екземплярі.

Гемізіготний стан (англ. hemizygote state) – явище, при якому ген в особини є в однині, а не у формі пари алелів. У нормі це властиве генам, які локалізуються у статевих хромосомах в особин гетерогаметної статі.

Гемізіготність (грец. hemi – пів + грец. zygotes – з'єднаний разом; англ. hemizygoty) – стан генотипу, при якому один ген з пари алельних генів відсутній.

Ген (грец. *генос* – рід) - елементарна одиниця спадковості, що являє собою ділянку молекули нуклеїнової кислоти, яка визначає спадкові ознаки організмів. Термін запровадив датський біолог, генетик В.Йогансен (1909 р.).

Генеалогія – схема, яка характеризує родинні зв'язки групи особин.

Генетика (грец. *генезіс* – походження) - наука про явища спадковості та мінливості організмів. Термін запровадив англійський біолог і генетик У. Бетсон (1906 р.).

Генетична інженерія (від грец. *генезіс* – походження) – галузь молекулярної біології, яка розробляє методи перебудови геномів організмів вилученням або введенням окремих генів чи їхніх груп.

Генетичний код – властива організмам єдина система “запису” спадкової (генетичної) інформації в молекулах нуклеїнових кислот у вигляді послідовно розташованих нуклеотидів.

Генетичний моніторинг – слідкування за темпом та спектром мутаційного процесу.

Ген-модифікатор – ген, який впливає на зміну ознаки, яка утворюється під дією іншого гена.

Ген-мутатор – ген, що підсилює виникнення мутації.

Генна інженерія (грец. *генос* – рід) – спеціальна галузь генетичної інженерії.

Генний баланс – сукупність дії ряду генів, які впливають на розвиток певної ознаки.

Генокопії – захворювання, що мають ту ж саму або подібну клінічну картину.

Геном (грец. *генос* – рід) - це сукупність генів гаплоїдного набору хромосом організмів певного виду. Термін запровадив німецький ботанік Г. Вінклер (1920 р.).

Ген-оператор – ген, який знаходиться на початку оперона і активізує синтез мРНК на опероні. Функціонує як пусковий механізм.

Генотип (грец. *генос* – рід, *типос* – образ, форма) – сукупність усіх спадкових ознак організму, що контролює його розвиток, будову і життєдіяльність. Термін запровадив датський біолог, генетик В.Йогансен (1909р.).

Генофонд, генетична структура популяції – сукупність генів однієї популяції, групи популяцій або виду організмів.

Ген-репресор (ген-супресор) – ген, який виробляє речовину, гальмуючу синтез мРНК на іншому певному рівні. При виникненні гена-супресора спостерігається нібито зворотна мутація із рецесивного стану в домінантний.

Ген-супресор – ген, відсутність продукту якого стимулює утворення пухлин.

Гетероалелі – алелі, розміщені в різних місцях комплексного гена, що визначаються шляхом рекомбінації або іншим способом.

Гетерогаметна стать – стать, яка має різні статеві хромосоми і утворює два типи гамет. Та стать, яка утворює тільки один тип гамет (наприклад, з X-хромосоною) називається гомогаметною.

Гетерогаметність (англ. heterohamety) – утворення в організмі гамет з різними статевими хромосомами (X, Y або X, O).

Гетерозигота (нім. Heterozygote; англ. heterozygote) – клітина або організм, у яких гомологічні хромосоми несуть різні алелі (Aa) одного і того ж гена (тобто один алель домінантний, другий – рецесивний).

Гетерозиготність (грец. *гетерос* – інший, *зиготос* – з'єднаний) – спадкова неоднорідність організму, що виникає при злитті різноякісних за генним або структурним складом гамет. Термін запровадив англійський генетик У. Бетсон (1902 р.).

Гібрид (лат. *гібрида* - суміш) - гетерозиготний організм, що виникає внаслідок схрещування і об'єднує різні ознаки двох батьківських форм.

Гібридологічний аналіз (англ. *hybridological analysis*) – аналіз характеру успадкування ознак за допомогою системи схрещувань. Суть його полягає в отриманні гібридів і наступному порівняльному аналізі їх фенотипів і генотипів в ряді поколінь.

Гідроцефалія (грец. *hydros* – вода, *kephale* – голова) – водянка мозку, надмірність спинномозкової рідини в порожнині черепа.

Гіпергідроз – надмірна пітливість.

Гіпогевзія – послаблення відчуття смаку.

Гіпокінезія (грец. *гіпо* – префікс, що означає зменшення, *kinesis* – рухливість) – зниження рухової активності.

Гіпоплазія – вроджений недорозвиток гена, який характеризується дефіцитом маси або розміру органа.

Гіпосмія – понижена чутливість до запахів

Гіпоспадія – нижня розщілина уретри.

Гіпостаз – тип взаємодії генів, за якої ознака, що розвивається під дією одного гена, прикривається ознакою обумовленою впливом другого, йому не алельного гена.

Гіпостезія (грец. *гіпо* – префікс, що означає зменшення, *stesis* – відчуття, почуття) – зниження чутливості до зовнішніх подразників.

Гіпотрихоз – недостатній ріст волосся.

Гіреутизм – аномальне оволосіння, збільшений ріст волосся.

Гістони (англ. *histones*) – білки, які мають лужні властивості, знаходяться в ядрах клітин рослин і тварин і утворюють т. з. нуклеосоми, на яких “укладена” молекула ДНК.

Глаукома (грец. *glaukas* – зелений) – захворювання очей, яке є найчастішою причиною сліпоти.

Гомогаметна стать (англ. *homogamete sex*) – стать, що характеризується наявністю двох однакових статевих хромосом.

Гомогаметність (грец. *homois* – рівний, однаковий + гамета) – утворення в організмі гамет з однаковими статевими хромосомами. Стать, яка має однакові гамети, називається гомогаметною.

Гомозигота (грец. *homois* – рівний, однаковий + зигота; англ. *homozygote*) – запліднена яйцеклітина або організм, який розвивається з неї. Їх гомологічні хромосоми несуть однакові алелі (*AA* або *aa*) одного і того ж гена.

Гомозиготність (грец. *гомос* – однаковий, *зиготос* – з'єднаний) - спадкова однорідність організму, що виникає при злитті рівноякісних за генним або структурним складом гамет.

Гомологічні хромосоми (англ. *homologous chromosomes*) – однакові за формою, розмірами, розташуванням еу- та гетерохроматинових ділянок і набором генів хромосоми, одна із яких батьківська, а друга – материнська.

Група зчеплення – сукупність всіх генів, локалізованих в одній хромосомі.

Д

Дальтонізм (протанопія) – вроджений розлад кольорового зору.

Дауна хвороба (синдром) – трисомія за 21-ю хромосомою. В основі хвороби – нерозходження 21-ї пари аутосом при мейозі.

Делеції (лат. *deletio* – знищення) ДНП (нім. *Deletion*; англ. *deletion*) – випадіння і втрата середньої (прицентромірної) ділянки хромосоми; різновидність хромосомних перебудов – аберацій, які відносяться до нестач. Д. Виникають внаслідок двох розривів хромосоми, втрати проміжного фрагмента без центромери і з'єднання двох залишених частин.

Деменція (лат. *dementia* - безумство) – набуте слабоумство.

Депресивний стан (лат. depressio, deprimo – придушую, пригнічую) – хворобливий стан пригніченості, безвиході, відчаю.

Дефект (лат. defectus - недолік) – фізичний чи психічний недолік, який порушує хід нормального розвитку.

Дефект розвитку – психічна чи фізична вада, що спричиняє порушення нормального розвитку дитини.

Деформація Шпренгеля – природжене зміщення лопатки.

Дигібрид – особина, гетерозиготна за двома парами алельних генів.

Диплоїд (грец. диплоос - подвійний, ейдос – вигляд) - організм, що має парний набір хромосом (2n). Диплоїдною є зигота, в яку один набір надійшов із жіночої гамет, а другий – з чоловічої.

Диплоїдний набір хромосом (грец. диплоос - подвійний, ейдос – вигляд) - парний набір хромосом (2n) у соматичних клітинах.

Дискордантність – неспівпадання за певною ознакою у парі

Дислексія (грец. dys – порушення, lekso – читати) – часткова специфічна вада процесу читання.

Дисмнезія (грец. dys – розлад, mneme – пам'ять) – розлади пам'яті.

Дисплазія (грец. dys – розлад, plasis – утворення) – неправильний розвиток органів та тканин.

Дистонія (грец. dys – розлад, euphonia – підвищений настрій) – похмурий, дратівливий, злостивий настрій.

Дистрофія (від грец. dys – розлад, живлення) – патологічний стан у дітей, що спричинюється різноманітними проявами хронічних розладів живлення.

Дистрофія м'язова (міопатія) – група спадкових недуг м'язів.

Дитячий церебральний параліч – захворювання, що виникає у дітей внаслідок уражень головного мозку у пренатальний період, під час пологів.

Дицентрична хромосома – хромосома, яка містить дві центромери.

Діакінез – остання стадія профазы мейозу перед зникненням ядерної оболонки.

Діастема – широка щілина між першими верхніми різцями.

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота – спадковий матеріал, котрий визначає будову білків організму.

Доліхостеномелія – довгі, тонкі кінцівки.

Доліхоцефалія – подовжена форма черепа.

Домінантна ознака (лат. домінантіс - панівний) - ознака однієї із батьківських форм, що переважає в першому поколінні гібрида.

Домінантний – алель або ознака, що проявляється в гетерозиготі.

Домінантність – властивість одного гена переважати над дією іншого алельного йому гена.

Домінування (лат. домінантіс - панівний) - явище пригнічення прояву однієї алелі іншою. Термін увів чеський природодослідник Г. Мендель (1865 р.).

Дрейф генів – це випадкова зміна генетичної структури популяцій (частоти генів, або алелів), не пов'язана з дією природного добору, мутаційного процесу і міграцій.

Дуплікація (нім. duplikation; англ. duplikation) – хромосомна перебудова, при якій відбувається подвоєння якої-небудь ділянки хромосоми. Д. відбувається внаслідок делеції ділянки в одній хромосомі та наступного переміщення цієї ділянки (транслокація) у гомологічну хромосому.

Е

Екзиція – вивільнення певного фрагмента ДНК гена чи його частини з хромосоми.

Екзони (англ. exons) – ділянки гена (ДНК) еукаріотів, що несуть генетичну інформацію, яка, на відміну від інтронів, повністю представлена в молекулі матричної РНК, що кодує первинну структуру білка.

Екзофтальм (грец. exophthalmos – витрішкуватий або банькуватий) – зміщення очного яблука вперед.

Експресивність – ступінь прояву гена.

Ектопія кришталика – вивих кришталика ока.

Емпатія (грец. *empathia* - співпереживання) – проникнення в емоційний стан іншої людини.

Енурез (грец. *enureo* - мочитися) – мимовільне сечопускання.

Енцефаліт (грец. *enkephalos* – головний мозок) – запалення головного мозку.

Епілепсія (від грец. *epilepsia* – схоплення, синонім – падуча хвороба) – хронічне поліетіологічне захворювання.

Епістаз (нім. *epistasis*; англ. *epistasis*) – пригнічення експресії одного гена другим неалельним геном.

Еухроматин – речовина хромосом, яка в ядрі на стадії спокою не забарвлюється або забарвлюється слабо.

Ефект положення – вплив розташування гена в хромосомі на його дію.

3

Зворотна мутація – мутація, внаслідок якої мутагенний алель знову перетворюється в висхідний алель. Це переважно мутація рецесивного алеля в домінуючий алель дикого типу.

Зигота (грец. *zigos* – з'єднання докупки) – диплоїдна клітина, що утворюється внаслідок злиття чоловічої й жіночої статевих клітин (гамет). Термін запровадив англійський генетик У. Бетсон (1902 р.).

Зігонема – одна із стадій в профазі мейоза, під час якої гомологічні хромосоми розпочинають кон'югувати.

Зчеплення (генів) (нім. *Kopplung*; англ. *linkage*) – сумісна передача нащадкам від кожного з батьків генів, розміщених в одній хромосомі, які складають одну групу.

Зчеплення зі статтю (нім. *geschlechtskopplung*; англ. *sex linkage*) – успадкування ознак, які визначаються генами, що локалізовані в статевих хромосомах.

I

Ідіограма – схематичне зображення хромосомного набору, яке показує відносний розмір хромосом і розміщення центрів ери, супутників і вторинних перетяжок.

Ізогенний – має однаковий генотип.

Інбридинг (англ. *in* – в, усередині та *breeding* – розведення) – схрещування близькоспоріднених форм, внаслідок чого виникає група особин з однаковим гомозиготним генотипом.

Інверсія – повертання на 180° ділянки хромосоми внаслідок мутації, яка викликала розрив хромосоми в одному або в двох місцях.

Індукція генів – один з видів генної регуляції білкового синтезу.

Інерція – мутації, які викликані хімічними мутагенами і полягають у включенні певних нуклеотидів у ДНК-бактеріофаги.

Ініціація білкового синтезу – початок синтезу білка на рибосомах.

Інсерція (лат. *insertio* – вставка; англ. *insertion*) – вставка додаткової послідовності ДНК в геном: переміщення ділянок всередині хромосом зумовлює внутрішньохромосомні перебудови.

Інтерфаза – це період між двома поділами.

Інтерференція – пригнічення кросинговером в одному місці кросинговера в інших близько розміщених ділянках.

Інтрон (англ. *intron*) – ділянка гена (ДНК) еукаріотів, яка, як правило, не несе генетичної інформації про білок, структура якого кодується певним геном; розташована між іншими змістовними фрагментами структурного гена – екзонами.

Інфантилізм (лат. *infantilis* - дитячий) – збереження у психіці і поведінці дорослої людини особливостей, властивих дитячому віку.

Інформаційна РНК – рибонуклеїнова кислота, яка є матрицею білкового синтезу, утворюється на певній, відповідній гену ділянці ДНК.

Іридодонез – дрижання райдужки при вивиху кришталика ока.

Істерія (давньогрец. hystera - матка) – нервово-психічні розлади, які в давні часи пов'язували з ураженням матки.

К

Камптодактилія – викривлення одного чи кількох пальців з залученням середніх міжфалангових суглобів.

Каріотип (грец. каріон - ядро, типос - форма) - сукупність ознак хромосомного набору (кількість хромосом, їхня форма і розміри).

Карта хромосоми – карта, яка вказує послідовність розташування генів у хромосомі і відстань між ними.

Катаракта (грец. katarata - каламутити) – помутніння кришталика ока або його капсули.

Клайнфельтера синдром – аномалія, що спостерігається у чоловіків і зумовлена порушенням кількості статевих хромосом.

Клаустрофобія (лат. claustrium – закрите місце, fobos - страх) – страх замкнутого простору.

Клітинний цикл – багатостадійний повторювальний процес, який завершується поділом клітини.

Клонічна судома (грец. klonos – швидкий рух) – короткочасні скорочення та розслаблення м'язів, що швидко настають один за одним.

Кодомінантність – феномен спільного фенотипного прояву обох алелів у гетерозиготі.

Кодон – послідовність трьох нуклеотидів в ДНК і РНК, яка визначає включення в білок певної амінокислоти.

Кодон-нонсенс (беззмістовний) – кодон, за якого не відбувається включення амінокислоти у білок.

Коефіцієнт інтелекту – психометричний показник, який оцінює рівень інтелектуальних здібностей

Коефіцієнт наслідування – це частка генотипової мінливості у загальному фенотиповому різноманітті ознаки

Колобома – природжений щілинний дефект, що найчастіше зустрічається при аномаліях очного яблука.

Комплементарні фактори – фактори, які викликають при спільній дії, розвиток ознаки, нездатної до утворення за відсутності хоча би одного з них.

Комплементарність (англ. complementarity) – одна з форм взаємодії неалельних генів.

Конкордантність - спів падання за певною ознакою між парами

Короткозорість (міопія) – різновид аномалії рефракції, при якому паралельні промені з'єднуються перед сітківкою у вигляді розсіяного пучка.

Косоокість – зміна положення очного яблука в очній щілині.

Кретинізм – стан, що характеризується незворотними порушеннями нервового та соматичного розвитку.

Крипторхізм – затримка яєчка на його природному шляху спускання в калитку.

Криптофтальм – природжене повне зрощення повік.

Кросинговер (перехрест хромосом) (нім. crossing-over; англ. crossing-over) – взаємний обмін фрагментами хромосом (ДНК), який відбувається у профазі I поділу мейозу. Головна умова К. – кон'югація гомологічних ділянок гомологічних хромосом (гомологічний К.) або гомологічних ділянок не гомологічних хромосом (гетерологічний К.).

Ксеростомія – сухість у роті.

Л

Лагофтальм – неповне змикання повік.

Латентність (нім. latenz; англ. latence) – явище, при якому певний ген, наявний у геномі, фенотипічно не проявляється.

Летальний ген – ген, який викликає (особливо в гомозиготному стані) порушення розвитку організму, призводить до загибелі або вродливості.

Літтля синдром - форма дитячого церебрального паралічу, при якій уражені переважно ноги.

Локус (лат. locus – місцезнаходження) – ділянка хромосоми з локалізованим в ній геном. Термін запропонували американські біологи Т. Морган та ін. (1915 р.).

М

Макроглосія (грец. macros – великий, лат. glossa - язик) – гіпертрофія (розростання) м'язів язика.

Макросомія (гігантизм) – збільшення розмірів тіла, внутрішніх органів.

Макростомія – надмірне збільшення ротової щілини.

Макроцефалія (від грец. macros – великий, kephale – голова) – збільшення голови, що є наслідком збільшення головного мозку.

Маразм (від грец. marazmos - виснаження) – біологічний і психічний розлад.

Матричний синтез – процес передачі інформації в живих системах, при якому будова утвореного біополімера (білка і нуклеїнових кислот) визначається первинною структурою матриці, на якій здійснюється його синтез.

Менделя закон, правила Менделя (нім. Mendel gesetzte; англ. Mendel's law) – встановлені Г. Менделем основні закономірності успадкування гібридами батьківських ознак, які є основою вчення про спадковість.

Менінгіт (грец. meningh – мозкова оболонка) – запалення мозкових оболонок і спинного мозку.

Метацентрична хромосома – хромосома, в якій центромера розміщена приблизно посередині.

Метод біохімічний – у генетиці діагностика спадкових захворювань, пов'язаних із порушенням обміну речовин, причиною яких є зміна активності відповідних ферментів.

Метод генеалогічний – вивчення спадковості людини за її родоводом. Користуючись спеціальними призначеннями, складають родовідне дерево, яке дає змогу визначити генотип людини за певною ознакою і прогнозувати здоров'я її самої та її майбутніх дітей.

Метод популяційно-статистичний – вивчає виникнення мутацій у певній географічній зоні, в популяції, взаємозв'язок цього процесу з природним добором, розповсюдження спадкових хвороб у групах населення, генетичні особливості груп населення з близькоспорідними шлюбами і великою концентрацією патологічних генів, що перебувають у рецесивному стані.

Метод цитогенетичний – метод, який ґрунтується на дослідженні особливостей хромосомного набору (каріотипу) організму.

Мікроглосія (грец. micros – малий, glossa - язик) – вроджений недорозвиток язика.

Мікрогнатія – недорозвиненість верхньої щелепи.

Мікромелія – аномальне зменшення або укорочення кінцівок.

Мікротія (грец. otos - вухо) – аномалія розвитку.

Мікрофакія – зменшення кришталика ока, що зумовлене зупинкою його розвитку.

Мікрофтальм (грец. ophthalmos - око) – вроджена аномалія розвитку ока.

Мікроцефалія (грец. micros – малий, kephale – голова) – значне зменшення розмірів черепа при нормальних розмірах інших частин тіла та недостатність розумового розвитку.

Моногібрид – особина, гетерозигота за однією парою алелів, утворена внаслідок схрещування особин які відрізняються за однією ознакою.

Моноплегія (грец. monos – один, лат. oculus - око) – бачення одним оком.

Моносомік – організм, у якого невістачає в диплоїдному наборі однієї хромосоми.

Морганіда - відстань між двома генами, при якій кросинговер відбувається у 1% гамет.

Мутагенез (грец. muto – зміною + грец. genes – походження; англ. mutagenesis) – виникнення спадкових змін – мутацій.

Мутагени – чинники, що провокують мутації.

Мутант – організм, що несе мутантний алель.

Мутації (лат. mutatio - зміна) - стійкі зміни генотипу, які виникають раптово і призводять до зміни тих чи інших спадкових ознак організму. Термін запропонував голландський учений Гуго де Фріз.

Мутації генні – з'являються на молекулярному рівні, в основі яких є зміна молекул ДНК; делеція (випадання) однієї пари або групи основ; вставка однієї пари або групи основ; перестановка місцями нуклеотидів усередині гена.

Мутації геномні – виникають унаслідок зміни числа хромосом і поділяються на декілька видів.

Мутації соматичні – мутації, які виникають у соматичній клітині. Під час поділу такої клітини виникають нові ознаки, які передаються її нащадкам.

Мутації спонтанні – мутації, що виникають у клітині під впливом природного радіоактивного фону, ультрафіолетових променів, вірусів, які уражують клітини, а також продукти метаболізму клітин.

Мутації хромосомні – зміни в будові хромосом, що виникають унаслідок морфологічних змін у хромосомах.

Мутація – стійка зміна генетичного апарату, що виникає раптово та призводить як до переходу гена з одного алельного стану до іншого, так і до різних змін кількості чи будови хромосом.

Мутизм (грец. mutus - німий) – порушення мовленнєвого спілкування внаслідок психічної травми.

Мутон – мінімальна частина гена, яка може зазнати мутації.

Мутування – процес, унаслідок якого в генетичній програмі з'являються зміни, що успадковуються.

Н

Наддомінування (англ. superdominance, overdominance) – явище, пов'язане з більш високим рівнем розвитку ознак у гетерозиготи (*Aa*) в порівнянні з гомозиготними комбінаціями алелів *AA*.

Напівсїбси – напівбрати і напівсестри, тобто нащадки, які мають спільного батька або спільну мати.

Неврастенія (грец. neuron – нерв, astheneia - безсилля) – одна із форм неврозів.

Неврит слухового нерва – захворювання ствола слухового нерва і його рецепторного апарату.

Неврози (грец. neuron – нерв) – функціональний розлад вищої нервової діяльності внаслідок перенапруження основних нервових процесів.

Неврологія (грец. neuron – нерв, logos - вчення) – медико-біологічна наука, що вивчає структуру та функції нервової системи.

Неофобія (грец. neos – молодий, новий, fobos – страх) – хворобливий стан перед усім новим.

Нередукована гамета – гамета, яка містить подвійне число хромосом замість звичайного, половинного. Напівлетальний або летальний ефект.

Нехватка – втрата гомологічної ділянки, здебільшого кінцевої.

Ністагм (грец. nistagmos - кивання) – мимовільні, швидкі, ритмічні рухи очей.

Норма реакції – всі можливі фенотипи, які можуть сформуватися на основі певного генотипу в різних умовах середовища.

Нуклеотиди – трикомпонентні сполуки, що складаються з азотистих основ пуринового чи піримідинового ряду, залишків рибози чи дезоксирибози та фосфорної кислоти.

О

Овогенез – процес утворення жіночих статевих клітин.

Овоцит – клітина, з якої утворюється яйцеклітина у людини і в тварин.

Ознака (merkmal; character, trait) – морфологічна або фізіологічна властивість, розвиток якої залежить від певного гена і від впливу зовнішнього середовища.

Ознаки, обмежені статтю – генетично зумовлені ознаки, що фенотипічно проявляються у особин однієї статі.

Олігофренія (грец. oligos – малий, phren - розум) – одна з найпоширеніших форм психічної недорозвиненості, що виникає внаслідок ураження ЦНС.

Онкоген – ген, ушкодження якого може призвести до малігнізації клітини.

Онтогенез (грец. ontos - істота, genesis - розвиток) – індивідуальний розвиток живого організму з моменту зародження до природної смерті. Термін запропонував німецький вчений Е. Геккель (1866 р.).

Оперон (англ. operon) – система координованої генетичної регуляції, яка включає сукупність розташованих лінійно послідовно структурних генів і зчеплених з ними відповідних акцепторних генів (регуляторних).

Органогенез (грец. organon - орган, genesis - походження) - процес утворення зачатків органів та їх диференціювання під час онтогенезу.

Отосклероз (грец. otos – вухо, scleros – твердий, жорсткий) – хвороба органа слуху.

II

Панміксія - виключно вільне схрещування особин у межах популяцій, причому всі комбінації схрещування мають однакову ймовірність.

Параліч (грец. paralisis - розслаблення) – цілковите припинення рухових функцій.

Парез (грец. paresis - ослаблення) – неповний параліч, зменшення сили довільних рухів.

Патологія (грец. pathos – страждання, logos - навчання) – 1) загальна назва медичних наук, які визначають хворобливі процеси в організмі людини і тварин.

Пенетрантність (нім. penetranz; англ. penetrance) – частково фенотипового прояву алеля певного гена в популяції особин, які є його носієм.

Перехресне успадкування – успадкування дочкою від батька, сином від матері ознак, гени яких знаходяться в статевій хромосомі.

Перехрест – обмін між гомологічними ділянками гомологічних хромосом.

Плазмаген – ген, який локалізований в цитоплазмі.

Плазміди (англ. plasmids) – дуже короткі додаткові кільцеві молекули ДНК бактерій, які містять один або кілька генів і знаходяться поза хромосомами. Вони автономно реплікуються, незалежно від решти генетичного матеріалу, і часто переходять з однієї клітини в іншу, передаючи при цьому клітині-реципієнту властивості клітини-донора.

Плазмон – сукупність генетичних властивостей цитоплазми цього виду.

Плейотропія – вплив одного гена на кілька фенотипічних ознак.

Поліген – ген, який визначає розвиток кількісних ознак.

Полідактилія (багатопалість) – збільшення кількості пальців на кистях чи стопах.

Полімерія – вміст різних генів, які мають поєднаний вплив на розвиток однієї і тієї ж ознаки.

Поліморфізм – наявність у популяції кількох форм гена.

Поліомієліт (хвороба Гейне Медіна) (від грец. polios – сірий, mielos - мозок) – гостре інфекційне захворювання, що уражає сіру речовину.

Поліплоїдія (грец. polyploos - багаторазовий, eidos - вид, вигляд) - кратне збільшення (більше, ніж у двічі) кількості хромосом у клітинах організмів порівняно з гаплоїдним набором. Термін запровадив німецький ботанік Г. Вінклер.

Популяція (лат. populus - народ, населення) – елементарна структурна одиниця виду; природна сукупність особин одного виду, які вільно схрещуються, дають плодюче потомство, займають певне місце в ареалі виду та певним чином ізольовані від подібних угруповань цього ж виду.

Постнатальний (лат. post – після, natalis – той, що відноситься до народження) – той, що відноситься до періоду після народження, тобто після пологів.

Пренатальний (лат. prae - перед, natalis – той, що відноситься до періоду перед народженням) – у медицині застосовується визначення періоду розвитку організму до моменту пологів.

Пробанд – людина (хвора, здорова), яка звернулася за консультацією.

Прогенія (грец. pro – вперед, genetion - підборіддя) – аномалія прикусу, значне висування нижньої щелепи уперед.

Прогнатія – надмірний виступ нижньої щелепи.

Проміжне успадкування – явище, коли в гібридів першого покоління з'являються ознаки проміжні порівняно з батьківськими формами.

Промотор – ділянка молекули ДНК перед початком гена, до якого прикріплюється фермент РНК полімераза, що викликає синтез мРНК на цьому гені.

Профаза – стадія мітозу або мейозу від перетворення клітинного ядра до розчинення ядерної оболонки.

Психогенетика – наука, яка вивчає роль спадковості і факторів довкілля у формуванні психічних і психофізіологічних властивостей людини

Птеригій (птеригіум) шиї – природжена товста складка шкіри на боковій поверхні шиї.

Птоз (від грец. ptosis - падіння) – опущення верхньої повіки.

Р

мРНК – рибонуклеїнова кислота, яка синтезується на ДНК і має тільки один ланцюг, комплементарний ланцюгові ДНК за послідовністю основ.

Регресія – часткове повернення нащадків до середнього для популяції при відборі кращих і гірших за кількісними ознаками батьків.

Резус-фактор – особлива антигенна речовина, яка вперше була виявлена у крові мавпи.

Рекомбінація (лат. re- – префікс, що означає повторну дію + лат. combinatio – об'єднання) - перерозподіл генетичної інформації у нащадків, або обмін алелями, перерозподіл структур, що несуть генетичну інформацію, сполучення їх у нових варіаціях.

Рекон – найменша частина гена в межах цитрону, яка може бути обміняна шляхом кросинговеру з іншою гомологічною ділянкою алельного йому гена, що знаходиться в іншій хромосомі.

Репресор – ген, який пригнічує дію іншого гена.

Репарація ДНК – виправлення пошкоджень ДНК, які зумовлені дією різних хімічних і фізичних факторів.

Ретиніт (лат. retina - сітківка) – запалення сітківки ока.

Ретрогнатія – зміщення верхньої щелепи назад, порівняно із звичайним абрисом.

Рецесивна ознака (лат. recessus - відступ, видалення) - ознака батьківських форм, що не виявляється у першому поколінні гібридів.

Рецесивний ген – ген, який впливає на розвиток ознаки тільки в гомозиготному стані.

Розмноження – здатність організму відтворювати собі подібних, яка забезпечує безперервність або спадкоємність життя.

Розщеплення (нім. aufspaltung, spaltung, segregation) – розходження генів у різні гамети на основі незалежного розподілу хромосом під час мейозу.

Розщілина губи та піднебіння – уроджена аномалія верхньої губи та піднебіння.

С

Саморегуляція (лат. regularit – впорядковувати, нагороджувати) – здатність людини керувати собою.

Сенсибілізація (лат. sensibilis - чутливість) – підвищення чутливості організму до впливів будь-яких подразників.

Сибси (англ. sibs) – нащадки однієї пари батьків у тварин та людини, рідні брати і сестри.

Синдактилія – зрощення двох чи більше пальців частково або повністю.

Синдром (грец. syndrome - збір) – сполучення симптомів хвороби.

Синестезії (грец. syn – разом, aïshesis – почуття, відчуття) – несправжні відчуття дотику.

Синкінезія (грец. sen – разом, kinesis - рух) – додаткові рухи, що мимовільно додаються до довільних.

Синофриз – збільшення та зрощення брів.

Сиреномелія – злиття нижніх кінцівок.

Сибси – брати і сестри пробанда.

Складний дефект – поєднання двох і більше дефектів розвитку.

Склероз (грец. scleros – твердий, жорсткий) – патологічне ущільнення органа.

Спадковість (нім. vererbung) – здатність живих організмів передавати від покоління до покоління анатомічні, фізіологічні, біохімічні властивості своєї організації.

Спазмофілія (грец. spasmos – спазм, philia - схильність) – захворювання дітей здебільшого двох років, що проявляється в запальних і часткових нападах судом.

Сперматогенез – процес утворення чоловічих статевих клітин сперматозоонів.

Статевий хроматин – інтенсивно забарвлене тільце в клітинному ядрі, яке властиве самкам, але не самцям.

Статеві хромосоми – хромосоми, які відрізняються у представників різної статі та визначають стать особи.

Стигматизм (грец. назва букви) – спотворена вимова свистячих.

Страбізм – косоокість.

Стрес (англ. stress - напруга) – емоційний стан людини у складній ситуації.

Структурний ген – ген, який в поєднанні з геном-оператором і геном-регулятором здатний продукувати специфічний фермент або пептид.

Ступор (лат. – stupor, stupeo - засинаю) – форма психічного розладу, значна або повна нерухомість хворого.

Супресори (інгібітори) (лат. suppressio – тиск) – гени, які в гомо- або гетерозиготному стані пригнічують дію неалельних до них мутантних генів.

Супутник – коротка кінцева ділянка хромосоми, відділена від всієї її частини ниткоподібною вторинною перетяжкою.

Схрещування – 1) У рослинництві – процес перенесення спрямованою дією людини пилку з квітки однієї рослини на приймочку маточки іншої рослини з метою одержання гетерозиготних гібридів. 2) У тваринництві – метод розведення сільськогосподарських тварин, за якого спаровують тварин різних порід. 3) У генетиці, селекції – один з методів дослідження закономірностей успадкування ознак організмів та одержання нових і поліпшення існуючих порід тварин і сортів рослин.

Схрещування дигібридне – схрещування між собою особин, які відрізняються одна від одної за двома ознаками.

Схрещування моногібридне – схрещування особин, відмінних за однією парою альтернативних ознак.

Схрещування полігібридне – схрещування особин, що відрізняються більш ніж двома парами альтернативних ознак.

Т

Телекант – збільшення відстані між внутрішніми кутками очей при нормально розташованих орбітах.

Телофаза – стадія мітозу і мейозу, яка є перехідною між анафазою і інтеркінезом.

Телоцентрична хромосома – хромосома, яка несе центромеру на одному із своїх кінців.

Тетизм (від грец. назви букви) – порушення мовлення.

Тетраплоїд – організм, клітини якого містять чотири геноми.

Трисомік – особина, у якої певний тип хромосом представлений тричі.

Токсоплазмоз – захворювання людини і тварини, спричинене токсоплазмами, ураження лімфатичних вузлів.

Тонус (лат. tonus, від tovos - напруження) – тривале, без стомлювання, збудження нервових центрів та м'язових тканин.

Точкова мутація – мутація, яка залучає мінімальну ділянку хромосоми.

Трансверсія (лат. transversus – відведений) – можлива заміна пуринової основи піримідиною.

Транзиція (лат. transitio – проходження мимо) – заміна однієї азотистої основи на іншу (пуринової пуриною, або піримідинової піримідиною).

Транскрипція – запис на молекулах мРНК послідовності генів молекули ДНК.

Транслокація – структурна перебудова хромосом, за якої переміщуються сегменти між гомологічними й негомологічними хромосомами.

Трансляція – перенесення послідовності мононуклеотидів у молекулі мРНК, що утворюють кодони, на послідовність амінокислот в поліпептидному ланцюгу, який синтезується на мРНК.

Транспозони – мобільні гени, виявлені в ДНК хромосом.

Транспортна РНК – розчинна і низькомолекулярна, яка є переносником до рибосом під час синтезу поліпептидного ланцюга.

Трансформація – перехід клітини у стан, незалежно від звичайних регуляторів росту.

Трахома (грец. trachs – шорсткий, oma - пухлина) – хронічне двостороннє запалення слизової оболонки ока.

Триплет – кодуєча одиниця, набір трьох нуклеотидів.

Ф

Фенілкетонурія – особлива форма недоумства, в основі якої – спадково обумовлене порушення білкового обміну.

Фенокопії – неспадкові фенотипічні модифікації, що імітують подібний фенотип спадкової мутації.

Фенотип (грец. phaino – являю + грец. typos – відбиток) – сукупність всіх зовнішніх і внутрішніх ознак особини, детермінованих генотипом певного індивіда (або однорідної популяції організмів), реалізованих за відповідних умов зовнішнього середовища.

Ферментопатії – молекулярні хвороби, причиною яких є генетично зумовлені дефекти білків ферментів.

Фільтр – відстань між носом та верхньою губою.

Фобії (грец. phobos - страх) – нав'язливі страхи, які людина не в змозі переборювати.

Фокомелія – відсутність деяких проксимальних частин кінцівок.

Фрагментація – розрив хромосом на дві або більше число ділянок.

Х

Хромосоми (грец. chroma – колір + грец. soma – тіло) – нуклеопротеїнові ниткоподібні само-відтворювані ядерні структури, які позитивно реагують на основні барвники.

Хромосоми гомологічні (нім. chromosomen homologe) – в цитогенетичному аспекті – структурно ідентичні хромосоми.

Хромосомна теорія спадковості (нім. chromosomentheorie der Vererbung) – теорія, згідно з якою гени локалізовані в хромосомах у лінійному порядку, а відстані між ними пропорційні процесу кросинговеру.

Хромосомний набір (нім. chromosomensatz) – сукупність хромосом у ядрі нормальної гамети або зиготи.

Хорея (грец. choreia - танок) – захворювання нервової системи.

Хроматида – одна із двох ниток, які утворюють хромосому.

Хроматин – частина генотипу, локалізована в хромосомах.

Хромосома – тільце, яке знаходиться в клітинному ядрі і помітне під час мітозу або мейозу.

Хромосомна недостача – втрата внаслідок мутації кінця хромосоми.

Ц

Центромера або кінетохор – ділянка хромосоми, яка спрямовує рух хромосом до полюсів у мейозі і мітозі.

Центросома – уособлене тільце, яке бере участь в утворенні веретина.

Церебрастенія (лат. cerebrum – головний мозок, грец. а nepsia - безсилля) – ослаблення діяльності ЦНС під впливом різних зовнішніх несприятливих факторів.

Цистрон (англ. cistron) – послідовність нуклеотидів ДНК, що визначає окрему генетичну функцію, яка виявляється в цис-транс-тесті, і кодує окремий поліпептидний ланцюг. Термін запропонований С. Бензером (1957).

Циклопія – одне або подвоєне око, що розташоване посередині лоба.

Ч

Чисті лінії - це генотипно однорідні нащадки однієї особини, гомозиготні за більшістю генів і одержані внаслідок самозапилення або самозапліднення.

Ш

Шизофренія (грец. schizo – розділяю, розсікаю, phren – розум, думка, душа) – психічне захворювання, яке характеризується глибокими змінами особистості.

**МАРУНЕНКО І.М., ТИМЧИК О.В.,
НЕВЕДОМСЬКА Є.О.**

**ГЕНЕТИКА ЛЮДИНИ З
ОСНОВАМИ ПСИХОГЕНЕТИКИ**