

Н.П. Голуб, В.М. Голуб

**МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ ДО ВИКОНАННЯ
ПРАКТИЧНИХ РОБІТ
З ОСНОВ ГЕНЕТИКИ**

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ,
МОЛОДІ ТА СПОРТУ УКРАЇНИ
УМАНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ПЕДАГОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені ПАВЛА ТИЧИНИ**

Н. П. Голуб, В. М. Голуб

**МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ ДО ВИКОНАННЯ
ПРАКТИЧНИХ РОБІТ
З ОСНОВ ГЕНЕТИКИ**

Умань

Візаві

2013

УДК 575(076)
ББК 28.04р30
Г 62

*Рекомендовано
вченою радою Інституту розвитку дитини
Уманського державного педагогічного університету
імені Павла Тичини
(протокол № 3 від 20 грудня 2012 р.)*

Рецензент:

Л. П. Іщук – кандидат біологічних наук, доцент Білоцерківського національного аграрного університету

Голуб Н. П.

Г 62 Методичні вказівки до виконання практичних робіт з основ генетики : методичні вказівки для студентів факультетів дошкільної освіти вищих навчальних закладів / Надія Петрівна Голуб, Володимир Миколайович Голуб ; Міністерство освіти і науки, молоді та спорту України, Уманський ДПУ імені Павла Тичини. – Умань : Візаві, 2013. – 108 с.

ISBN 978-966-2643-93-0

У методичних вказівках розглядаються питання про основні властивості живих організмів – спадковість і мінливість, методи дослідження організму людини, рівні організації спадкового матеріалу, форми патологій, які супроводжуються порушенням психічного, сенсорного, мовного та моторного розвитку. Значна увага приділяється принципам діагностики та корекції вад розвитку.

Методичні вказівки до виконання практичних робіт з основ генетики рекомендовані для студентів вищих педагогічних навчальних закладів напряму підготовки “Дошкільна освіта”.

**УДК 575(076)
ББК 28.04р30**

ISBN 978-966-2643-93-0

©Голуб Н. П., Голуб В. М., 2013

ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА.....	4
ТЕМА 1. МЕТОДИ ВИВЧЕННЯ ГЕНЕТИКИ.....	7
ТЕМА 2. ХРОМОСОМИ ТА ЇХ СТРУКТУРА.....	26
ТЕМА 3. КАРІОТИП ЛЮДИНИ.....	36
ТЕМА 4. ГЕНЕТИКА МІТОЗУ.....	41
ТЕМА 5. ГЕНЕТИКА МЕЙОЗУ.....	47
ТЕМА 6. КІЛЬКІСНІ ТА СТРУКТУРНІ ПОРУШЕННЯ ХРОМОСОМ В ХОДІ МІТОЗУ І МЕЙОЗУ.....	55
ТЕМА 7. ЗАХВОРЮВАННЯ З РІЗНИМИ ТИПАМИ УСПАДКУВАННЯ.....	67
ТЕМА 8. ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ СПАДКОВИХ ХВОРОБ.....	81
ТЕРМІНОЛОГІЧНИЙ СЛОВНИК.....	90
РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА.....	107

ПЕРЕДМОВА

Дати адекватну оцінку функціональним можливостям аномального організму неможливо без глибокого розуміння причин та механізмів формування різних патологій, зумовлених інтелектуальною, сенсорною, мовною, руховою та емоційною недостатністю, тому дані генетики широко використовуються у корекційній педагогіці та спеціальній психології.

Одним із об'єктів генетики людини є різні види аномального розвитку. Це пов'язано в першу чергу з провідним значенням спадкових чинників у появі в дітей розумової відсталості, стійких порушень зору, слуху, мови, емоційно-вольової сфери і поведінки, порушень опорно-рухового апарату й різноманітних форм психічного дисонтогенезу та енцефалопатій, які викликають соціальну дезадаптацію. Множинні вродженні вади розвитку порушують можливість вільного спілкування дитини, викликають негативні емоційні стани та почуття соціальної неповноцінності, тому рання діагностика та комплексна логопедична допомога є актуальними проблемами сучасної спеціальної педагогіки.

Корекція різноманітних порушень на ранніх етапах становлення особистості сприяє гармонійному розвитку кожної дитини та реалізації її життєво необхідних функцій. У зв'язку з цим сучасна система дошкільної освіти потребує створення нових корекційних технологій, орієнтованих на соціалізацію дитини та становлення її особистості. Правильна організація корекційно-виховного процесу, його ефективність і розробка заходів профілактики відхилень у розвитку дітей в значній мірі залежать від розуміння взаємодії генотипу і середовища в онтогенезі.

Останнім часом особливо важливе значення надається генетичним чинникам у виникненні складних дефектів, які вимагають комплексного підходу з боку спеціалістів різних профілів.

Вивчення генетики є необхідною природничо-науковою базою для успішного оволодіння медико-біологічними та психолого-педагогічними дисциплінами.

Знання в галузі генетики допоможуть спеціалістам корекційної педагогіки і спеціальної психології розпізнавати загальні прояви спадкової патології та розробляти адекватні методи їх корекції й компенсації, плідно співпрацювати з лікарями і батьками.

Основна мета курсу “Основи генетики” – вивчити основні закони генетики на рівні сучасних досягнень; встановити основні чинники дефектів розвитку людини; показати значення генетики для вирішення окремих проблем екології, валеології, медицини та біотехнології; посилити увагу до питань, які мають важливе соціальне значення та стануть основою, необхідною студентам для роботи корекційним педагогом у спеціалізованих дошкільних закладах.

Знання відносної ролі генотипу та середовища у розвитку тих чи інших психічних функцій на різних етапах онтогенезу дозволяє розробити ефективні програми “втручання у розвиток”. Знання структури дефекту при різних спадкових хворобах дозволяє спеціалістам в області корекційної педагогіки та спеціальної психології проводити адекватну корекцію й компенсацію відхилень у розвитку дітей і надавати допомогу в ранній діагностиці, рекомендуючи батькам медико-генетичне консультування.

“Методичні вказівки до виконання практичних робіт з основ генетики” підготовлені у відповідності до навчальної програми з дисципліни “Основи генетики” та робочого навчального плану напряму підготовки 6.010101 “Дошкільна освіта” спеціальності 6.010105 “Корекційна освіта”. Вони призначені студентам вищих педагогічних навчальних закладів III–IV рівнів акредитації.

Методичні вказівки повністю охоплюють курс дисципліни “Основи генетики”, яка сприяє підготовці фахівців корекційної освіти до роботи з дошкільниками та учнями початкових класів із особливими потребами.

Студенти повинні:

знати матеріальні основи спадковості та мінливості, види мінливості, роль спадкових чинників у клінічній картині захворювання, хромосомні, геномні та генні мутації, які лежать в

основі різних груп хвороб, що є основою для вивчення корекційних заходів;

оволодіти вміннями та навичками застосувати набуті знання у процесі диференційованого навчання та виховання з урахуванням особливостей розвитку дітей з патологіями;

вміти обстежувати стан дитини, з'ясувати можливості дітей з певним патологіями до корекційно-виховного процесу;

пояснювати взаємозв'язок спадкових чинників і чинників довкілля у виникненні спадкових хвороб та захворювань із спадковою схильністю;

порівнювати спадкові та чинники середовища у генезисі захворювань;

характеризувати основні синдроми зумовлені генними, геномними та хромосомними мутаціями; роль спадковості у видужуванні людини і наслідки захворювання; вплив спадкових чинників на використання лікарських препаратів та інші види лікування.

Тема 1. Методи вивчення генетики.

Мета: вивчити основні методи, які використовуються у сучасних генетичних дослідженнях.

Матеріали та обладнання: олівці, відомості про родичів пробанда, фотоальбоми.

Завдання.

1. Вивчити методику складання родоводу.
2. Опрацювати символи, які використовуються при складанні родоводу.
3. Скласти власний родовід, в якому простежуються певні ознаки (колір очей, спадкова хвороба тощо).

Хід роботи.

1. Схематичне зображення родоводу починається із пробанда – тієї людини, яка була обстежена вперше з приводу проблем розвитку. Він позначається стрілкою.

2. Родовід має містити відомості про кожного члена сім'ї з вказівкою його спорідненості по відношенню до пробанда. Якщо один із подружжя не обстежений, то відомості про нього не наводяться взагалі.

3. Кожне покоління зображується на одній лінії і позначається римськими цифрами зверху вниз. Цифри ставлять зліва від родоводу.

Всі члени родоводу одного покоління розміщуються строго в один ряд і мають свій шифр.

4. Кожний член покоління, включаючи подружжя, позначається арабською цифрою. Нумерацію проводять зліва направо для кожного покоління з одиниці, при цьому брати і сестри розміщуються в порядку дати їх народження.

5. Родичі батька зображуються у лівій половині родоводу, а матері – у правій. Слід звернути увагу на правильне позначення ліній перетину.

6. Якщо родовід дуже великий, то всі покоління зображуються не горизонтальними рядами, як у більшості випадків, а розташовуються по колу.

7. Якщо в родоводі простежуються декілька ознак (симптомів), то для позначення кожного з них використовуються нестандартні символи.

8. Після складання родоводу до нього слід додати письмове пояснення – легенду родоводу.

Основний зміст.

Клініко-генеалогічний метод запропонований Ф. Гальтоном у 1865 р. Завданнями цього методу є встановлення спадкового характеру хвороби, визначення типу її успадкування, вивчення щеплення хвороби з різними генетичними маркерами, порівняння частоти захворювання серед родичів з аналогічним показником у загальній популяції.

У даний час картовано більше 1500 генетичних маркерів і щеплених з ними генів. За допомогою аналізу щеплення генів діагностуються міодистрофія Дюшенна, гемофілія, міотопічна дистрофія тощо.

Аналіз зчеплення може бути використаний для перинатальної діагностики хвороб, доклінічної діагностики, тобто до появи симптомів, і діагностики гетерозиготних станів.

Генеалогічний метод (метод родоводів) полягає у дослідженні патологічної ознаки або самої хвороби у сім'ї з вказівкою типу родинних зв'язків між членами родоводу.

У клінічній генетиці метод частіше називають клініко-генеалогічним, оскільки мова йде про вивчення патологічної ознаки за допомогою методів клінічного обстеження.

Кожний фахівець в області спеціальної психології та корекційної педагогіки повинен уміти скласти, прочитати або графічно зобразити будь-який родовід. Для цього необхідно знати умовні позначення, що використовуються при складанні схеми родоводів, і деякі правила опитування родичів. З науковою метою слід користуватися стандартною символікою. Всі нестандартні позначення пояснюються в легенді. Правила збору генеалогічних даних прості і легко запам'ятовуються при повторних складаннях родоводів.

Збір та аналіз родоводу – важливий етап в обстеженні хворого, що дає можливість встановити спадковий характер захворювання і тип його успадкування. Збір родоводу починається з *пробанда* – хворої дитини, що потрапила на прийом до лікаря. З'ясовуються деякі загальні питання, які стосуються пробанда, його сибсів та інших родичів: прізвище, ім'я, по батькові (жінкам вказати дівоче прізвище), дата

народження, національність, місце народження, наявність кровноспоріднених шлюбів у родоводі між будь-якими членами сім'ї. Після пробанда збираються відомості про його дітей, якщо це дорослий, а потім про сибсів пробанда з урахуванням послідовності вагітностей у матері і їх результатів. Якщо пробанд – дитина, то після відомостей про нього збираються відомості про його сибсів.

Наступний етап у зборі родоводу – збір відомостей про всіх кровних родичів по материнській лінії. Спочатку з'ясовується все про матір пробанда, її сибсів і її дітей. Потім записуються дані про бабусю по лінії матері та її сибсів. Якщо можливо, то необхідно збирати відомості про прабабу і прадіда пробанда. У таких випадках допомагає додаткове опитування бабусь або дідусів пробанда.

Далі збираються відомості про дідуся пробанда по лінії матері, його сибсів, їхніх дітей і внуків. Тільки після остаточного збору відомостей про родичів по материнській лінії можна переходити до батька та його родичів. Принцип збору відомостей аналогічний попередньому. Бажано при зборі генеалогічних даних використовувати сімейний альбом фотографій.

Важливо знати, які захворювання зустрічаються у родоводі, а не тільки виявляти хворих з однаковими патологічними ознаками. Необхідно уточнити наявність викиднів, мертвонароджень і ранньої загибелі дітей у родичів будь-якого ступеня родинності, оскільки ці стани часто обумовлені дією патологічних генів. Питання про стан здоров'я всіх членів сім'ї необхідно ставити за єдиною схемою, постійно повторюючи їх, щоб опитуваний міг пригадати деталі захворювання у родичів.

До родоводу додається письмове пояснення – легенда, що включає список нестандартних позначень (рис. 1).

Побудова генеалогічного дерева є найважливішим етапом медико-генетичного консультування. Необхідно зібрати якомога більше клініко-психологічних даних, а в деяких випадках провести додаткові медичні і психологічні обстеження. Всі ці дані дозволяють якомога точніше встановити фенотип обстежуваного і його родичів.

Збір генеалогічних даних завершується об'єктивним обстеженням хворого.

Символи, які використовуються при складанні родоводів

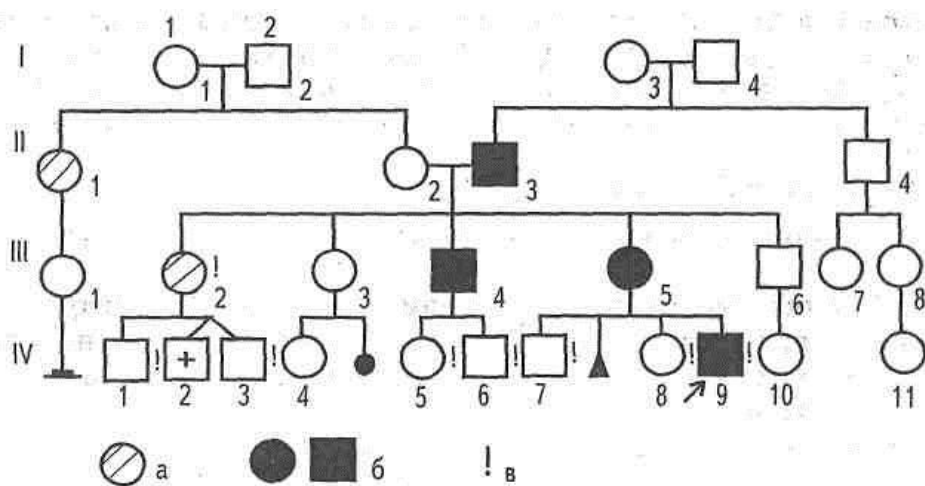
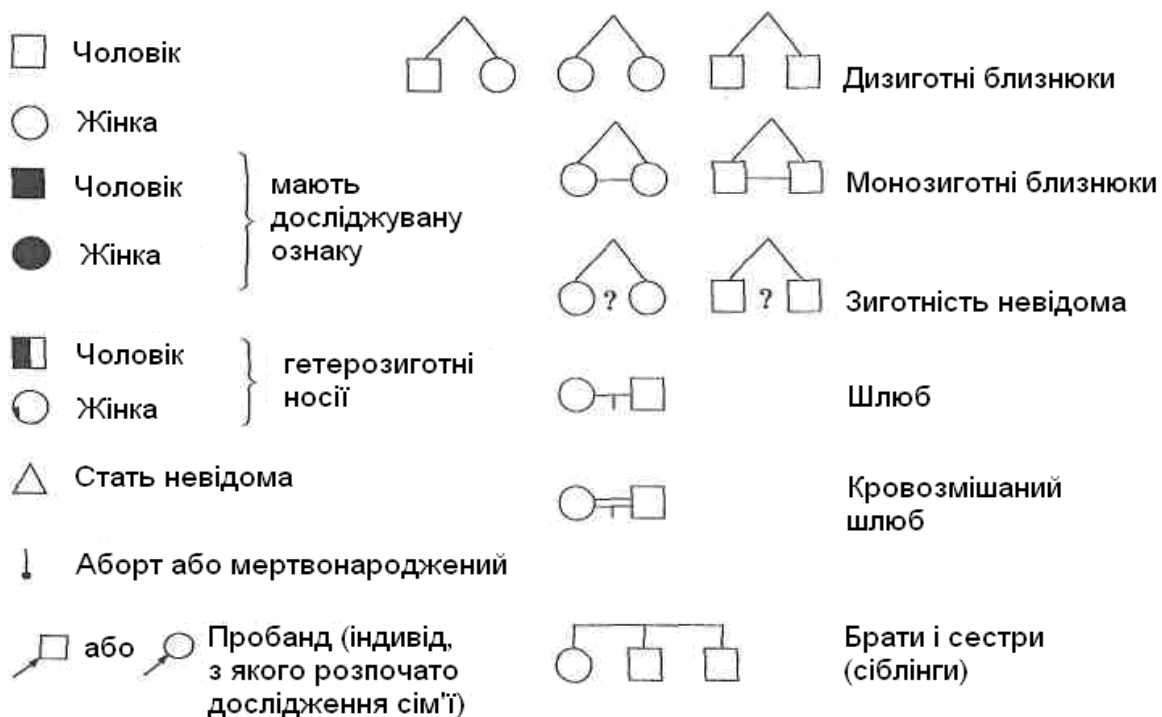


Рис. 1. Приклад родоводу.

Позначення стандартні: а – хворі діабетом; б – хворі нейрофіброматозом;
в – обстежені О. М. Мастюковою.

Клініко-психологічне і генетичне обстеження проводяться у тісній взаємодії та виділяють декілька основних етапів.

1. Оцінка даних анамнезу.
2. Оцінка стану соматичних функцій і загального статусу дитини.
3. Неврологічне обстеження.

4. Оцінка стану вищих психічних функцій і психічного стану дитини. При цьому важливо враховувати не тільки роль етіологічних чинників у проявах психічного дисонтогенезу, але і вплив чинників навколишнього середовища з оцінкою конкретної для кожного випадку специфіки біологічного та психічного становлення нервово-психічних функцій дитини. Крім того, слід враховувати особливості нервово-психічного стану організму дитини на різних вікових етапах розвитку.

Клініко-генетична діагностика включає наступні етапи.

1. Оцінка структури і ступеня вираженості провідного порушення, що визначає дану аномалію розвитку або різні нервово-психічні відхилення (симптоматична діагностика).

2. Комплексна оцінка структури основних порушень розвитку. Виділення симптомокомплексів нервово-психічних розладів.

3. Нозологічна діагностика (діагностика захворювання, аномалії розвитку, або дисфункції дозрівання).

Після діагностики можна приступати до тестування певних генетичних моделей класичних, менделівських, або складніших, полігенних.

Близнюковий метод

Загальна частота народження близнюків складає близько 1 % (1 : 100); трійні – 1 : 10 000; чотирьох – 1 : 1 000 000; п'ятьох – 1 : 100 000 000.

Близнюковий метод запропонований у 1876 р. Ф. Гальтоном для розмежування ролі спадковості та середовища у фенотиповій різноманітності різних ознак у людини.

Цей метод дозволяє встановити роль генотипних чинників у формуванні нормальних і патологічних ознак, а також оцінити внесок таких паратипічних чинників, як виховання і навчання у формуванні психологічних характеристик, включаючи інтелект та особисті характеристики.

Попередніми етапами близнюкового дослідження є збір близнюкового матеріалу і діагностика зиготності. Потім ідуть експериментальне вивчення близнюків і статистична обробка даних. При дослідженні великих близнюкових вибірок для діагностики зиготності та оцінки співвідношення в ній близнюків різного типу застосовують метод анкетування.

Загальноприйнята схема відбору близнюкових пар полягає у наступному: з популяції вибираються індивіди, що мають ознаку, яка цікавить дослідника, а потім з відібраної групи вибираються близнюкові пари, що підлягають вивченню.

При вивченні психофізичних характеристик або особливостей особи дослідник має справу з ознаками, властивими всім членам популяції. У таких випадках важливий безвибірковий облік близнюкових пар. Інакше отримані результати не можуть бути характерними в цілому для популяції.

Тестом на безвибірковість складеної близнюкової вибірки є перевірка співвідношення в ній монозиготних (*МЗ*) і дизиготних (*ДЗ*) близнюків. *МЗ*-близнюки в європейських країнах складають приблизно 35 % від всіх випадків. Щоб переконатися у цьому, необхідно число різностатевих близнят подвоїти (оскільки загальне число *ДЗ*-близнюків включає рівне число різно- та одностатевих партнерів), потім від загального числа близнюкових пар у вибірці відняти знайдене число *ДЗ*-близнюків.

При діагностиці зиготності близнюкових пар, що вивчаються, достовірність діагнозу повинна бути не менше 0,99.

Запропоновані різні методи діагностики зиготності близнят: метод “схожості-подібності (полісимптомний)”, за еритроцитарними і лейкоцитарними маркерами, трансплантація ділянки шкіри та інші, які, як правило, використовуються у комплексі для досягнення більшої достовірності. Проте найбільш ефективним методом є ДНК-діагностика.

При використанні близнюкового методу залежно від мети і завдань проводяться наступні порівняння:

– *МЗ*-близнюків з *ДЗ*-близнюками (саме таке порівняння запропонував Ф. Гальтон);

– партнерів *МЗ*-пар між собою. Сюди відноситься метод контролю за партнером, що дозволяє оцінити той або інший вплив: біологічний, хімічний, лікарський, соціальний (певний метод навчання). Таке дослідження дозволяє зробити важливі висновки, опираючись на невелику вибірку близнят.

Близнюковий метод часто застосовується у поєднанні з клініко-генеалогічним, цитогенетичним тощо, що підвищує достовірність отриманих даних.

(МЗ) близнята розвиваються з однієї яйцеклітини, яка запліднена одним сперматозоїдом (зиготи) і розділилася на стадії дроблення на дві або більше самостійних частин. Тому вважається, що вони генетично ідентичні. Мова може йти тільки про мінімальні відмінності за невеликими послідовностями ДНК, які повторюються, – міні- і макросателітах. Не заперечується можливість, що такі послідовності можуть впливати на функції багатьох генів, зокрема поведінкових. Проте відомо, що відмінності між ними пов'язані з впливом середовища, оскільки постулюється їх генетична ідентичність.

Найзнаменитішою монозиготною п'ятірнею є, мабуть, близнята Діонн, що народилися у Канаді на початку ХХ століття. Серед двійнят найвідомішими є сіамські близнята Енг і Чанг, що народилися у 1811 р. в Сіамі (на Таїланді) і були зв'язані тканинною перетяжкою протяжністю близько 10 см в області груднини. Від двох дружин-сестер у них народилося 22 дитини. Первинний капітал сіамські близнята заробили, подорожуючи по світу і показуючи себе. Потім жили в США (Північна Кароліна), мали власну ферму. У 1874 р. у віці 63 років Чанг вночі помер від запалення легенів у своєму ліжку. Енг покликав сина, який запропонував йому хірургічну операцію, щоб відокремитися від мертвого брата, проте Енг відмовився і помер через 2 години від зараження трупною отрутою. З тих пір назва “сіамські близнюки” означає високий ступінь близькості між людьми.

Менш відомими є близнята жіночої статі Роза і Жозефіна Блажек, що народилися в 1887 р. у Чехословаччині. Дівчатка зрослися в області спини і бічної поверхні тулуба. Батьки відмовилися від них. Дівчатка виявилися дуже музичними: навчилися грати на скрипці і ксилофоні, добре танцювали, з успіхом гастролювали в Європі і США. У 1910 р. Роза народила здорову дитину. Жозефіні було відмовлено у шлюбі, коли вона отримала пропозицію від нареченого, оскільки подібне одруження розглядалося як двошлюбність.

У СРСР в 1949 р. народилися зрощені близнята Маша і Даша. У дівчаток загальними були органи тазової порожнини і дві нормальні ноги, а одна – рудиментна, недорозвинена, яку довелося ампутувати. Нервові системи близнят були автономними. Одна дівчинка могла спати, а інша не спати. При

ходьбі, якій довелося довго вчитися, одна дівчинка управляла однією ногою, а партнерка – іншою. Цю пару близнят впродовж багатьох років вивчали фізіологи і психологи.

(ДЗ) близнята розвиваються з двох зигот – різних яйцеклітин, запліднених різними сперматозоїдами. Генетично вони схожі між собою не більш, ніж звичайні брати і сестри (сибси), оскільки мають 50 % загальних генів. Відмінності між партнерами ДЗ-близнюкової пари пов'язані як з генетичними, так і з чинниками оточуючого середовища. На відміну від МЗ, які завжди одностатеві, ДЗ-близнюки можуть бути як одностатевими, так і різностатевими (рис. 2).

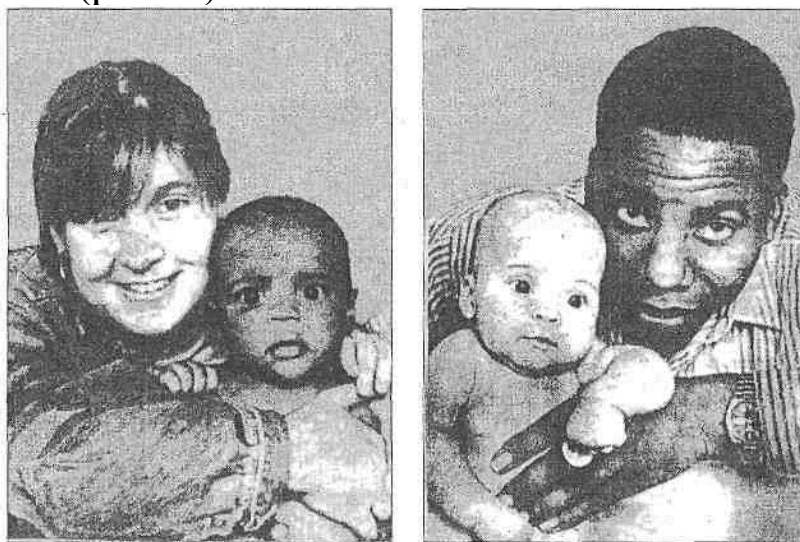


Рис. 2. Різностатеві дизиготні близнюки.

Рідкісний випадок, коли замість очікуваного, проміжного між батьками (білої матері і батька-негра), кольору шкіри, характерного для полігенного успадкування, спостерігається схожість дітей за кольором шкіри: у хлопчика з батьком, у дівчинки з матір'ю.

При складанні груп моно- і дизиготних близнюків за ознакою (хворобою), яка вивчається, визначають коефіцієнт парної або пробандової конкордантності. Коефіцієнт парної конкордантності вказує на відносне число пар, в яких обидва партнери мають ознаку, яка вивчається, і обчислюється окремо для МЗ- і ДЗ-близнят так:

$$K = \frac{C}{C + D}$$

де С – число конкордантних (схожих) пар,

Д – число дискордантних (тих, що відрізняються) пар.

Коефіцієнт K виражають або в частках одиниці, або у відсотках. Якщо у монозиготних близнюків K високий, а у дизиготних низький, то роблять висновок про значний внесок генетичних чинників в різноманітність ознаки. Якщо відмінності між близнятами $MЗ$ і $ДЗ$ незначні, то передбачається, що різноманітність даної ознаки обумовлена впливами зовнішнього середовища. При моногенних хворобах очікується, що конкордантність $MЗ$ -близнюків близька до 100 % (за умови повної пенетрантності). У $ДЗ$ – 25 % при хворобах з аутосомно-рецесивним типом успадкування і 50 % – з аутосомно-домінантним. При хворобах із спадковою схильністю конкордантність партнерів $MЗ$ близнюкової пари ніколи не досягає 100 % і може бути досить низькою, проте аналогічний показник у $ДЗ$ -партнерів виявляється принаймні у 2,5 рази нижчим.

Запропонована вище формула парної конкордантності може бути використана тільки за умови повної реєстрації близнюкових пар, тобто коли вибірка включає всіх близнят даної популяції або якої-небудь її частини. На практиці досліджувана група близнят переважно складається вибірково, і в цих випадках у наведену вище формулу вводять відповідні поправки.

Окрім парних конкордантностей, порівняння яких само по собі досить ілюстративне, обчислюють власне частку спадкової обумовленості ознаки – наслідування (H), яка може виражатися у відсотках або частках одиниці:

$$H = \frac{K_{MЗ} - K_{ДЗ}}{1 - K_{ДЗ}}$$

де $K_{MЗ}$ і $K_{ДЗ}$ – коефіцієнти парної конкордантності $MЗ$ і $ДЗ$ близнюків.

Таким чином, значення H коливається від 0 до 1 (від 0 до 100 %). При значеннях $1 > H > 0,7$ вважається, що ознака (хвороба) детермінується в основному генетичними чинниками. Значення H в межах 0,4–0,7 розглядаються як свідчення на користь спадкової схильності, що реалізується під впливом чинників середовища.

Окрім показника наслідування H для оцінки співвідносної ролі генетичних і чинників середовища в детермінації ознаки, використовується показник пробандової конкордантності, який виражає відносне число носіїв ознаки серед всіх MZ - і DZ -близнюків, що потрапили у поле зору дослідника. При цьому пробандова конкордантність MZ -близнюків розглядається як середня пенетрантність гена або комплексу генів, що визначають ознаку. При повній реєстрації пробандова конкордантність вираховується за формулою:

$$K_{\text{пр}} = \frac{2C^x}{2C^x + D}$$

де C^x – число конкордантних пар, партнери яких зареєстровані незалежно один від одного, D – число дискордантних пар.

Перевагою пробандової конкордантності є можливість порівняння її з частотою ознаки у загальній популяції. Так, серед DZ -близнюків вона повинна дорівнювати частоті хвороби серед сибсів.

За допомогою пробандової конкордантності та показника частоти ознаки в популяції можна обчислити коефіцієнт кореляції між близнятами, який розглядається як аналог коефіцієнта кореляції до схильності захворювання між родичами. За встановленими коефіцієнтами кореляції для MZ і DZ встановлюють коефіцієнт генетичної детермінації, що відображає відмінності по схильності між близнятами, яку можна віднести за рахунок генетичних чинників. На відміну від H цей показник до певної міри враховує вплив чинників середовища.

При порівнянні MZ -близнюків, що виховуються окремо, можливе безпосереднє обчислення частки чинників середовища (E) в розвитку якісних ознак за формулою:

$$E = \frac{CMZ_{\text{(вих. разом)}} - CMZ_{\text{(вих. окремо)}}}{1 - CMZ_{\text{(виховуються окремо)}}$$

Порівняння монозиготних близнюків проводиться також у рамках методу контролю за партнером, запропонованого Гезеллем у 1929 р. Цей метод дозволяє оцінити роль того чи іншого чинника, якщо один партнер MZ -пари піддається його дії, а інший ні. Останній служить контролем при розробці та

індивідуалізації медикаментозних впливів і методів навчання, а також харчового раціону тощо.

Застосування близнюкового методу показало, що не тільки морфофункціональні структури, але і формування ряду психологічних ознак, що відносяться до пізнавальних процесів і особових характеристик, знаходяться під контролем генетичних чинників. При цьому роль останніх тим менша, чим більш соціальна ознака, що вивчається.

Причини багатопліддя до цього часу недостатньо досліджені. Частота *МЗ*-близнюків однакова в усіх країнах світу. Частота *ДЗ*-близнюків залежить від етнічних чинників, віку матері і порядку народження. Підвищення ймовірності народження *ДЗ*-близнюків із збільшенням віку матері пов'язане з підвищенням рівня гонадотропіну, який викликає поліовуляцію. Причини підвищення гонадотропіну можуть бути полігенно зумовлені. Гормональна зумовленість *ДЗ*-близнюків підтверджується частішим народженням близнюків цього типу у жінок, що лікувалися від безпліддя або застосовували оральні протизаплідні засоби, які обумовлюють поліовуляції. Найчастіше *ДЗ*-близнюки народжуються у негроїдної раси, дуже рідко у жовтої раси. Частота народження *ДЗ*-близнюків у представників білої раси є проміжною. Тип успадкування *МЗ*-близнюковості невідомий. Передача по материнській лінії та сімейне накопичення дають підставу про цитоплазматичне успадкування.

Цитогенетичний метод

Цитогенетичне обстеження проводиться при підозрі на хромосомну хворобу. Цей метод дозволяє ідентифікувати порушення структури хромосом, визначити тип хромосомної перебудови і походження перебудованої хромосоми.

Завдяки цитогенетичному методу нагромаджені дані про різноманітні перебудови індивідуальних хромосом та їхні фенотипічні прояви, описані видоспецифічні набори хромосом (каріотипи).

Цей метод дозволив виявити мікрохромосомні перебудови при моногенних синдромах, таких як Прадера–Віллі, Корнелії де Ланге, Беквіта–Відемана та ін. Було встановлено, що деякі

хромосомні перебудови пов'язані з підвищеним ризиком новоутворень.

Препарати хромосом людини можна приготувати із фібробластів шкіри, кісткового мозку та лімфоцитів периферичної крові. Кров хворого розміщують у спеціальному середовищі, яке містить необхідні для росту клітин поживні речовини, та інкубують з речовинами, які стимулюють клітинний поділ. Потім додають колхіцин, який пригнічує процес утворення ахроматинових ниток веретена поділу. Це викликає припинення мітозу на стадії метафази, в якій хромосоми максимально спіралізовані.

Цитогенетичний метод дозволяє визначити статевий хроматин. Наявність статевого хроматину (тільца Барра) на внутрішній поверхні ядерної мембрани соматичних клітин жінки пов'язана з інактивацією однієї з двох X-хромосом – лайонізацією. Цей процес має випадковий характер і відбувається в ембріональному періоді розвитку, будучи механізмом збалансування статей за X-хромосомами.

Наявність статевого хроматину в чоловіків, а також наявність додаткових тілець Барра у жінок характерна для порушень у системі статевих хромосом. Можливе визначення статевого хроматину у плоду.

Розроблений експрес-метод визначення статевого хроматину в буккальному епітелії слизової оболонки щоки. Проба, яка береться шпателем, переноситься на предметне скло і забарвлюється 1%-ним розчином ацетоорсеїну, накривається покривним скельцем і вивчається за допомогою світлового мікроскопа.

Імуногенетичний метод

Імунітет – стійкість організму до інфекційних і неінфекційних агентів та речовин, які мають антигенні властивості. Основна властивість антигенів – стимуляція розвитку імунної відповіді.

Імуногенетика вивчає закономірності успадкування механізмів імунологічних процесів та антигенів різних тканин організму. Є два типи імунітету: клітинний, який пов'язаний з В- і Т-лімфоцитами, та гуморальний, зумовлений виробленням антитіл (імуноглобулінів). У генетичних дослідженнях

імунологічні методи використовують у тому випадку, коли мова йде про спадкові імунодефіцитні стани (вроджений імунодефіцит), наприклад, агаммаглобулінемія, синдром Блума, синдром Чедіака–Хігаші тощо. За допомогою цих методів діагностують зиготність близнюків, вирішують питання спірного батьківства, вивчають генетичні маркери, які асоціюються з хворобами зі спадковою схильністю, досліджують антигенну несумісність матері і плоду за резус-фактором, групами крові АВО та ізоантигенами інших систем.

Система груп крові АВО

Система АВО відкрита Ландштейнером у 1900 р. Модель генетичного контролю чотирьох груп крові трьома алелями одного гену була запропонована у 1924 р. Бернштейном. Два ізоантигени *A* і *B* кодомінантні та обидва проявляються в гетерозиготі. Група крові *O* контролюється геном *O*, рецесивним по відношенню до генів *A* і *B*. У сироватці крові людей з цією групою крові є два види природних антитіл (аглютиніни α і β). У людини з групою крові *A* (II) у сироватці крові міститься антитіло β . Можливі два генотипи – *AA* і *AO*. Аналогічно у індивідів з групою крові *B* також можливі два генотипи – *BB* і *BO*, а в сироватці крові – одне антитіло (аглютинін α). У людей з групою крові *AB* можливий тільки один генотип *AB*, антитіла α і β в сироватці крові відсутні (табл. 1).

Таблиця 1.

Генотипи у людей з різними групами крові

Фенотип	Генотип
<i>O</i> (I) (α, β)	<i>OO</i>
<i>A</i> (II) (β)	<i>BB, BO</i>
<i>B</i> (III) (α)	<i>AA, AO</i>
<i>AB</i>	<i>AB</i>

У системі груп крові АВО містяться гени-модифікатори, які пригнічують прояв алелей *A* і *B*.

Система резус

Система резус контролюється трьома зчепленими генами CDE, однак саме ген *D* є причиною імунологічного конфлікту між матір'ю і плодом. Антиген *D* (резус-фактор) міститься в

крові людини і макаки-резус. Імунологічний конфлікт між матір'ю і плодом виникає в однієї із тридцяти жінок у тому випадку, коли мати не має резус-фактора на поверхні еритроцитів (резус-негативна – Rh⁻), а плід має резус-фактор (резус-позитивний – Rh⁺).

Серед населення 85 % людей є резус-позитивними і 15 % резус-негативними. Під час вагітності після сьомого тижня, коли у крові плоду з'являються зрілі еритроцити, в організмі матері можуть почати вироблятися протирезусні антитіла, які, проникаючи через плаценту в кров'яне русло плоду, викликають аглютинацію еритроцитів. Сенсibiliзація (підвищена чутливість) до резус-фактора пов'язана з попаданням у кров'яне русло матері значного об'єму крові плоду, яка містить резус-фактор. Це, як правило, відбувається під час пологів, а також при абортах. Попадання резус-фактора у кров матері можливе і при переливанні резус-позитивної крові.

У більшості випадків перша вагітність закінчується благополучно. Мертвонародження і викидні при першій вагітності зустрічаються рідко, тому що протирезусні антитіла не встигають нагромадитись у певній кількості в організмі матері. Якщо після перших пологів не проводилася відповідна профілактика (введення сироватки – анти-D-глобуліну, який зв'язує резус-антиген), то при повторних вагітностях підвищується ризик народження дитини з гемолітичною хворобою. Вона характеризується анемією, жовтяницею, набряками, складними дефектами інтелекту, слуху і мови, руховими порушеннями. Ступінь ураження центральної нервової системи та інших органів залежить від рівня непрямого білірубіну, який поступає в кров із зруйнованих еритроцитів, та тривалості гіпербілірубінемії. Її наслідки викликають токсико-аноксичне враження мозку – білірубінову енцефалопатію.

Найбільш ефективним засобом лікування гемолітичної хвороби новонароджених є обмінне переливання крові, яке сприяє видаленню антитіл матері та продуктів гемолізу із крові хворої дитини. Таке лікування, як правило, проводиться у першу добу життя дитини.

Біохімічний метод

Біохімічні методи використовують при підозрі на вроджені дефекти обміну. Дослідження проводять у два етапи. На першому етапі використовують скринуючі експрес-методи, які дозволяють обстежити великі групи населення. Сюди відноситься мікробіологічний тест Гатрі для обстеження всіх новонароджених на фенілкетонурію. Експрес-методом діагностики фенілкетонурії можна вважати також тест Феллінга. Тестом на галактоземію та фруктоземію є проба Бенедикта. Для проведення таких досліджень використовують кров і сечу. На другому етапі діагностики використовують складніші методи біохімії та молекулярної біології: методи фракціонування і кількісного аналізу, рідинної та газової хроматографії, імунохімічні методи, вивчають електрофоретичну рухливість білків. Можливе пряме вимірювання ферментативної активності. Використовують дослідження мутантних білків за допомогою мічених субстратів.

Популяційно-генетичний метод

Дані, одержані при клініко-генеалогічному і близнюковому методах дослідження, порівнюються з даними про частоту трапляння ознаки (захворювання) у загальній популяції. Частота того чи іншого гена у конкретній популяції визначає особливості накопичення хворих у сім'ях. Наприклад, висока частота рецесивного гена у популяції викликає відносно високу частоту здорових гетерозиготних носіїв, підвищує ймовірність шлюбу $aa \times Aa$, у якому спостерігається так званий псевдомініантний тип успадкування, тобто ймовірність хворих і здорових дітей буде складати 1 : 1, що є характерним для домінантного типу успадкування. Частота різноманітних рецесивних хвороб залежить від концентрації мутантних генів у популяції.

Вивчення генетичної структури популяції є необхідним етапом вивчення розподілу спадкових хвороб у сім'ях.

Під популяцією у генетиці розуміють частину населення, яка займає одну територію протягом багатьох поколінь і вільно ступає у шлюб між собою. У цій групі виконується умова панміксії та відсутні ізоляційні бар'єри, які перешкоджають вільним шлюбом. У такій популяції співвідношення частот домінантних і рецесивних алелей за досить великого розміру

популяції залишається у ряду поколінь без змін. Закон генетичної стабільності виражається формулою Харді–Вайнберга:

$$p^2AA : 2pqAa : q^2aa, \text{ або } (p + q)^2 = 1, \text{ тоді } (p + q) = 1,$$

тобто частоти домінантного A і рецесивного гена a в сумі складають одиницю і є постійною величиною, а співвідношення домінантних гомозигот, гетерозигот і рецесивних гомозигот визначається як квадрат трапляння домінантної алелі, добуток домінантної і рецесивної алелей і квадрат трапляння рецесивної алелі відповідно.

Популяцій, які повністю відповідають вимогам ідеальної генетичної стабільності за Харді–Вайнбергом, у природі немає, оскільки для виконання вищевказаних умов повинні бути відсутніми мутаційний процес, природний відбір і міграція. Однак закон Харді–Вайнберга широко використовується у популяційно-генетичних дослідженнях, оскільки у великих популяціях вказані процеси проходять досить повільно (за відсутності воєн і гуманітарних катастроф) і не викликають значних змін співвідношення частот алелей.

Популяційно-генетичний метод дозволяє визначити частоту генних хвороб у популяції та частоту гетерозиготних носіїв. З популяційною частотою порівнюються показники пробандової конкордантності при вивченні відносної ролі спадковості та середовища і пенетрантності генів близнюковим методом, а також частоту хвороб серед родичів різного ступеня родинності при вивченні хвороб із спадковою схильністю.

Завдяки шлюбам всередині окремих популяцій певні гени можуть обмежуватися межами конкретних популяцій або розподілятися нерівномірно між різними популяціями. Якщо шлюб між будь-якими членами популяції рівноймовірний, така популяція називається панміктичною. Якщо є перешкоди (етнічні, соціальні, релігійні), групи населення, які відрізняються за цими параметрами, можуть утворювати ізоляти всередині популяції. Невибіркові за вказаними ознаками шлюби (аутбридинг) передбачають випадковий підбір подружжя. Відхилення від панміксії виникають, коли шлюби асортативні, тобто подружжя підбирається за якоюсь ознакою, наприклад, за спільними вадами сенсорної системи, опорно-рухового апарату або за психічним недорозвитком.

У наш час шлюби між індивідами, які мають вади слуху або мовлення, є швидше правилом, ніж винятком. Відхилення від панміксії виникають і тоді, коли у шлюб вступають родичі. Такий шлюб називається кровозмішуванням (інбридинг). Близькородинні шлюби між родичами I ступеня родинності (між батьками і дітьми, рідними братами і сестрами) називаються інцестними. Приклади таких шлюбів відомі з історії. Так, цариця Єгипту Клеопатра народилась від інцестного шлюбу і була в шлюбі з рідними братами. Це було зумовлено прагненням зберегти свою “блакитну” кров. Зараз такі шлюби всюди заборонені. Це пов’язано з високим ризиком появи рецесивної та полігенної патології. Шлюби між родичами II ступеня родинності (дядько – племінниця, тітка – племінник) часто поширені в арабських країнах, що зумовлено економічними причинами. У слов’янських країнах частота близькоспоріднених шлюбів, як правило, не перевищує 1 % і в основному в такий шлюб вступають двоюрідні сибси або родичі віддаленіших ступенів родинності. Таким чином, ступінь родинності між особами у різних популяціях неоднаковий. Для його оцінки використовують коефіцієнт інбридингу F (Райт, 1885), який визначає ймовірність ідентичності за походженням двох будь-яких алелей певного локусу. Наприклад, треба визначити ймовірність того, що у подружжя – дядька і племінниці є по одному рецесивному гену фенілкетонурії, який вони одержали від спільного предка. Таким спільним предком для них є бабуся або дідусь племінниці. Ймовірність того, що бабуся (дідусь) передали свій ген одній своїй дитині, складає $1/2$. Ймовірність того, що обидві дитини бабусі (дідуся) одержали цей ген, складає $1/2 \times 1/2 = 1/4$. Ймовірність двох незалежних подій дорівнює добутку їх ймовірностей. Ймовірність того, що одна дитина бабусі передала цей ген своїй дитині, також складає $1/2$. Таким чином, коефіцієнт інбридингу буде $1/4 \times 1/2 = 1/8$. Отже, коефіцієнт інбридингу для шлюбів двоюрідних сибсів складе $1/16$, троюрідних – $1/32$, чотириюрідних – $1/64$.

У невеликих популяціях у зв’язку з обмеженістю вибору зростає інбредність і виникає явище “інбредної депресії”: число гетерозигот за рецесивною хворобою знижується, а гомозигот (хворих) зростає. Коефіцієнт інбридингу можна розрахувати як

для популяцій, так і для подружньої пари. Ще один аналогічний показник, який називається коефіцієнтом родинності (Φ), можна розрахувати лише для двох осіб. Коефіцієнт родинності Φ_{xy} – це ймовірність того, що будь-який ген, який належить особі X, ідентичний гену того ж локусу в особі Y. Коефіцієнт родинності визначає частку спільних генів у пари родичів. Так, у монозиготних близнюків 100 % спільних генів, у родичів I ступеня родинності (один з батьків – дитина, рідні сибси) – 50 % спільних генів, у родичів II ступеня родинності (дядьки, тітки, племінники, бабусі (дідусі), внуки) – 25 % спільних генів, у родичів III ступеня родинності (двоюродні сибси, прабаби (прадіди), правнуки) – 12,5 % спільних генів. Таким чином, частку спільних генів у родичів можна визначити за формулою $1/2^n$, де n – ступінь родинності.

Молекулярно-генетичний метод

За напрямом досліджень у цьому методі розрізняють молекулярно-цитогенетичні та молекулярно-біологічні методи.

Основними методами ДНК-діагностики є блот-гібридизація, аналіз поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів ДНК (ПДРФ), полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), аналіз поліморфізму мікросателітних послідовностей.

Суть блот-гібридизації полягає у “нарізанні” за допомогою спеціальних ферментів (рестриктаз) фрагментів ДНК різної довжини, набір яких для кожної рестриктази постійний. Суміш фрагментів розділяють електрофорезом, переносять на фільтр, фіксують і піддають гібридизації із зондом, у якому є радіоактивна або флуоресцентна мітка.

Зонд виявляє один фрагмент із багатьох і комплементарно з ним зливається. Зміна фрагмента порівняно із контролем вказує на наявність мутації у гені або безпосередньо біля нього.

Якщо ген картований, то можливе пряме встановлення мутації (делеції, інверсії, транслокації). З такими мутаціями в одному гені пов’язані, наприклад, серповидно-клітинна анемія і дефіцит гормону росту.

Можлива діагностика вірусних і бактеріальних інфекцій, онкологічних захворювань, а також оцінка ризику хвороб із спадковою схильністю. Така діагностика дозволяє виявити хворобу в доклінічній стадії, коли клінічні симптоми практично

відсутні. Можлива перинатальна діагностика, в тому числі і передімплантаційна, тобто у час, коли зигота, яка ділиться, ще не занурилась у стінку матки. В усіх випадках це дуже важливо для профілактики хвороби і пов'язаного з нею аномального розвитку дитини. Зараз такі методи існують для діагностики ФКУ, міодистрофії Дюшенна–Беккера, гемофілії А і В.

При деяких хворобах перинатальна діагностика дозволяє проводити профілактичне перинатальне лікування, наприклад, таке лікування ефективно при хворобі Вільсона–Коновалова, яка пов'язана з порушенням обміну міді, і при адреногенітальному синдромі, який пов'язаний з ендокринними порушеннями. Раннє лікування викликає значне зниження тяжкості хвороби у дитини. Велике значення має ДНК-діагностика раку. Так, розроблена діагностична система за аналізом химерного гена *bcr/abl*, наявного у філадельфійській хромосомі.

Метод флуоресцентної *in situ* гібридизації – досконаліший аналог методу гібридизації з використанням радіоактивної мітки. Гібридизація ДНК проводиться з різними ДНК-зондами, клонованими нуклеотидними послідовностями конкретного гена. Для вивчення результатів гібридизації використовують метод флуоресцентної мікроскопії. Метод використовується для ідентифікації хромосом, фрагментів онкогенів та інших генів.

Метод ДНК-зондової діагностики використовується для прямої діагностики спадкових хвороб.

Ще один підхід до ДНК-діагностики спадкових хвороб базується на аналізі сімейного розподілу сайтів з менделівським успадкуванням (ділянок молекули ДНК) розпізнавання рестриктаз у гені і вивченні поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів (ПДРФ). За допомогою ПДРФ здійснюють перинатальну діагностику ФКУ.

Одним з варіантів у ДНК-діагностиці є також підбір ПДРФ-зондів, тісно зчеплених з маркерами хвороби. Маркерна ділянка не обов'язково локалізована у гені, який вивчається, але вона повинна бути досить близько, щоб частота рекомбінації між нею і ПДРФ-маркером була дуже низькою. У такому випадку можуть бути невідомі як мутантні гени, так і первинні біохімічні дефекти.

Для ДНК-діагностики використовуються такі методи полімеразної реактивності *in situ* і полімеразна ланцюгова

реакція, які дозволяють ампліфікацію (розмноження) невеликих ділянок ДНК-праймерів, які відповідають фрагментам того чи іншого гена. Маючи базу даних праймерів, можна картувати гени і діагностувати мутації.

Питання для самоконтролю.

1. Яке завдання клініко-генеалогічного методу?
2. В чому полягає суть методу родоводів?
3. Яка методика складання родоводу?
4. Які символи використовуються при складанні родоводу?
5. Які етапи включає клініко-психологічне обстеження?
6. Порівняйте клініко-психологічне обстеження з клініко-генетичною діагностикою.
7. Охарактеризуйте близнюковий метод.
8. Порівняйте *МЗ*-близнят з *ДЗ*-близнятами.
9. Від яких чинників залежить частота народження дизиготних близнюків?
10. Вкажіть на причини багатопліддя та ймовірність народження *ДЗ*-близнюків.
11. В яких випадках використовують цитогенетичний метод дослідження? Охарактеризуйте цей метод.
12. Вкажіть показання для цитогенетичного обстеження.
13. В чому суть імуногенетичного методу?
14. Які питання вивчає імуногенетика?
15. Доведіть, що біохімічні методи використовують при підозрі на вроджені дефекти обміну.
16. Охарактеризуйте популяційно-генетичний метод.
17. Яке значення молекулярно-генетичного методу?
18. Що ви розумієте під асортативними шлюбами?
19. Які популяції називають панміктичними?
20. В чому суть блот-гібридизації?

Тема 2. Хромосоми та їх структура.

Мета: вивчити морфологічні особливості груп хромосом та підрахувати їх кількість на постійних препаратах.

Матеріали та обладнання: постійні препарати метафазних хромосом, мікроскопи з імерсією, рисувальні апарати або окулярні сітки.

Завдання.

1. Вивчити будову метафазної хромосоми.
2. Встановити види хромосом за особливостями їх будови.
3. Замалювати будову метафазної хромосоми.
4. Зробити контурні рисунки різних видів хромосом.
5. Вивчити морфологічні особливості груп хромосом каріотипу людини.

Хід роботи.

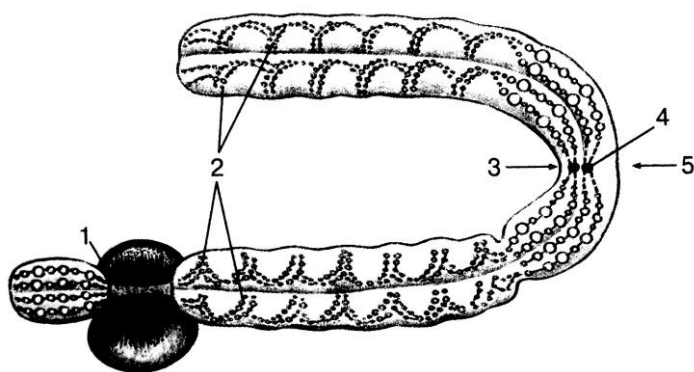
1. Розглянути препарат при великому збільшенні мікроскопа та помітити тушшю зрізи, на яких чітко видно хромосоми в метафазі (помітки роблять тушшю на нижньому боці предметного скла).

2. Поставити під імерсію одну з відібраних клітин (збільшення в 1350 разів), розглянути хромосоми в певному порядку і замалювати їх контури. Необхідно уважно розглядати місця зіткнення хромосом і намагатися точно визначити межі кожної з них.

3. Зробити контурні малюнки різних видів хромосом.

Основний зміст.

Морфологія хромосом найкраще виражена в метафазі мітозу. В цей час ДНК досягає максимальної спіралізації і хромосома стає найкоротшою. У цитологічно сприятливих об'єктах у світловому та фазоконтрастному мікроскопі видно, що хромосома складається з двох морфологічно однакових паличкоподібних частин – *хроматид*, між якими є щілина. Кожна хроматида є дочірньою хромосомою і містить безперервну компактизовану молекулу ДНК (рис. 1).



- 1 – вторинна перетяжка;
- 2 – хроматиди;
- 3 – первинна перетяжка;
- 4 – центромера;
- 5 – місце прикріплення веретена поділу

Рис. 1. Будова метафазної хромосоми.

Обов'язковим структурним компонентом хромосоми є *первинна перетяжка*, де розміщується центромера, яка міцно зв'язує хроматиди. Вона служить кінетичним центром хромосом і, взаємодіючи з нитками мітотичного апарату, забезпечує пересування і точний розподіл хромосом під час поділу ядра. Залежно від розміщення центромери хромосоми бувають *рівноплечими* (метацентричними), *нерівноплечими* (субметацентричними) і *різконерівноплечими* (ацентричними) (рис. 2).

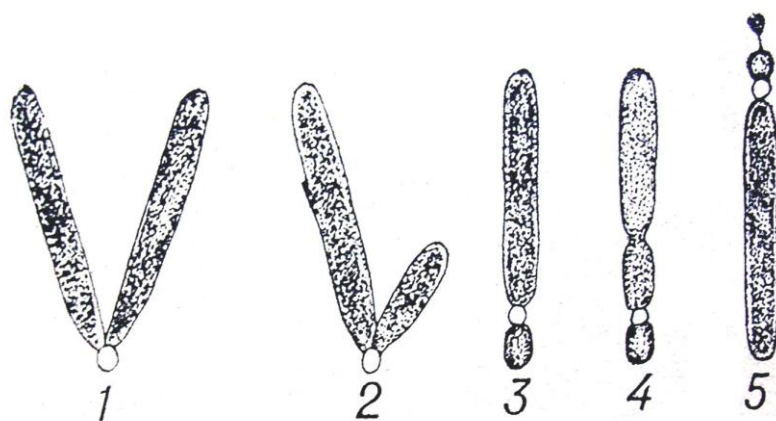


Рис. 2. Різні форми хромосом:

1 – рівноплеча; 2 – нерівноплеча; 3 – паличковидна;
4 – з вторинною перетяжкою; 5 – хромосома-супутник.

Центромеру позначають буквою *C*, довге плече – *p*, коротке – *q* (рис. 3).

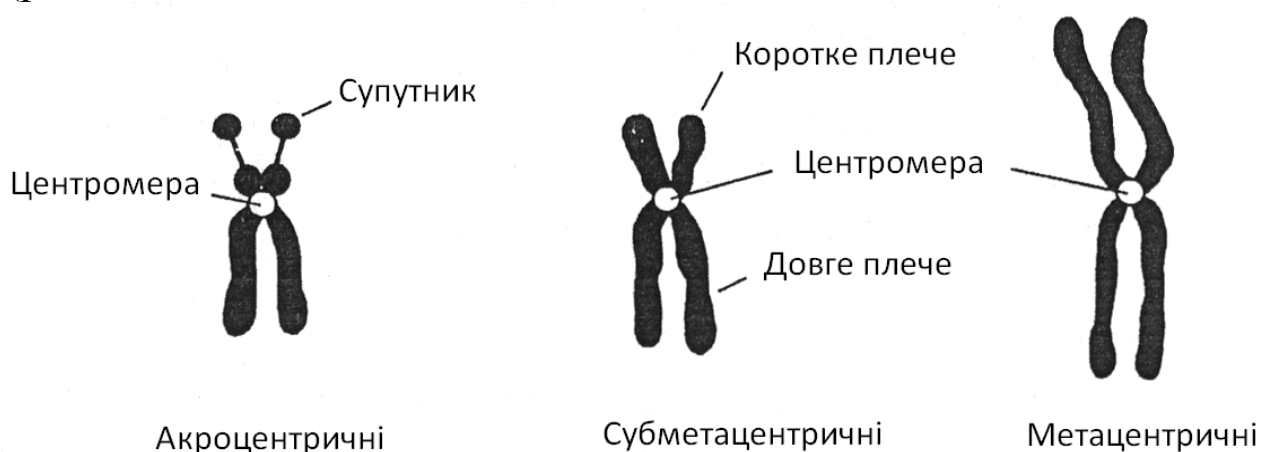


Рис. 3. Форма хромосом у метафазі.

Деякі хромосоми мають одну або декілька *вторинних перетяжок* (ядерцеутворюючий або нуклеолярний локус). Ядерце, утворене таким локусом, містить РНК, гістони, ферменти

та інші речовини. Дистальну ділянку хромосоми, яка знаходиться за цим локусом, називають супутником. У людини є супутники біля 5 пар хромосом, які утворюють 10 ядерць. Окремі вторинні перетяжки та нитки супутників формують ядерця і виконують специфічні функції в обміні. Місцезнаходження і довжина первинної та вторинної перетяжок є постійними, що дозволяє розпізнавати метафазні хромосоми і вивчати шляхи еволюції хромосомних комплексів різних видів.

Форма метафазних хромосом, яка визначається положенням первинної перетяжки, може бути кількісно охарактеризована як частина довжини короткого плеча до довжини всієї хромосоми, взятої за 100 % (центромерний індекс). Якщо центромерний індекс дорівнює 50 %, то це метацентрична (рівноплеча) хромосома ($p=q$), якщо менше 50 % – субметацентрична хромосома, а якщо центромера розташована близько до кінця хромосоми – акроцентрична хромосома.

Хромосоми які мають одну локалізовану центромеру називають *моноцентричними*. Однак деякі рослини, аскариди, скорпіони, попелиці, клопи, цикади, метелики мають *голоцентричні* хромосоми з дифузною центромерою. При цьому кінетичну функцію можуть виконувати будь-які ділянки хромосоми, до яких прикріплюються нитки веретена поділу.

З будовою хромосом можна ознайомитись також у профазі мейозу. В пахітені в окремих ділянках хромосом виникають потовщені, дуже спіралізовані ділянки хроматину, які називають *хромомерами*. Вони мають вигляд темнозабарвлених гранул, які, немов намисто, розміщуються вздовж хромосоми. Хромери чергуються з менш спіралізованими незабарвленими ділянками. Хромерний рисунок, тобто відстань між хромомерами і їх розмір використовується для ідентифікації хромосом. Інколи крупні хромери служать хромосомними маркерами в цитогенетичних дослідженнях. Темнозабарвлені диски гігантських хромосом утворені тісно розміщеними ідентичними хромомерами.

Хроматин – обов'язковий компонент хромосом. Він є нуклеопротеїдом – інтегральним комплексом нуклеїнових кислот і білків. Завдяки наявності ДНК хроматин (гр. *chroma* – колір, забарвлення) добре забарвлюється ядерними барвниками. Під час

поділу ядра хроматин забарвлюється інтенсивніше, стає помітнішим, що пояснюється його компактизацією – утворенням спіралізованих щільних ниток у вигляді хромосом.

В інтерфазі внаслідок деспіралізації хроматин забарвлюється гірше. Однак частина його залишається спіралізованою і тому добре забарвлюється. Цю частину називають *гетерохроматином*. Він розміщується поблизу оболонки ядра і має вигляд темних плям. Гетерохроматин не містить структурних генів і тому є генетично інертним. Гетерохроматин, який міститься в усіх хромосомах людини, називається *структурним (С) гетерохроматином*. В усіх аутосомах та X-хромосомі він займає ділянку біля центромери. В Y-хромосомі він локалізується у дистальній (найвіддаленішій від первинної перетяжки) частині довгого плеча. В різних хромосомах кількість С-гетерохроматину різна. Особливо великі його блоки, розташовані на довгих плечах, містяться в аутосомах 19 та 16, саме тут найрегулярніше утворюються вторинні перетяжки. Менші блоки цього хроматину знаходяться в аутосомі 2 та X-хромосомі. В акроцентричних хромосомах гетерохроматин знаходиться як на довгих, так і на коротких плечах.

Крім структурного є *факультативний* гетерохроматин, поява якого в хромосомі зумовлена гетерохроматизацією еухроматичних ділянок при певних умовах. Наприклад, в X-хромосомі у соматичних клітинах жінок. У кожній соматичній клітині нормального жіночого організму інактивується одна з двох X-хромосом, причому материнська і батьківська X-хромосоми інактивуються з однаковою ймовірністю. Інактивація батьківської чи материнської X-хромосоми виникає в ранньому ембріональному періоді тому всі потомки з інактивованою X-хромосомою зберігають таку інактивацію в ряді поколінь.

Менш спіралізований хроматин, який локалізується ближче до центра ядра, називають *еухроматином*. Окремі нитки еухроматину занадто тонкі, щоб побачити їх у світловому мікроскопі. Еухроматин – це генетично активні ділянки хроматину, де міститься основний комплекс генів ядра, які контролюють розвиток ознак організму. Отже, генетична

інформація організму записана на еухроматинових ділянках хромосом.

Хімічний аналіз хромосом показав, що крім ДНК і гістонів до складу хромосом входять складний залишковий білок, ліпіди, кальцій, магній, залізо та молекули РНК. Однак структурною основою хромосом є комплекс ДНК – гістон. Гістони в нуклеотидах постійно поновлюються. ДНК характеризується стабільністю за життя клітини та генетичною неперервністю при розмноженні клітин. У соматичних клітинах кількість ДНК в два рази перевищує кількість ДНК у ядрах сперматозоїдів чи яйцеклітин. Кожна хромосома має індивідуальну форму і генетичну інформацію завдяки генам, які в них знаходяться.

Завдяки наявності фосфатних груп ДНК заряджена негативно, і тому утворює комплекси з *гістонами* – позитивно зарядженими білками з високим вмістом аргініну і лізину. Синтез гістонів, як і ДНК, відбувається в інтерфазі.

До складу хроматину в еквімолярних кількостях входять гістони H2A, H2B, H3 і H4. На 140–200 пар нуклеотидів ДНК припадає по дві молекули кожного з них і одна молекула гістону H1. Молекули гістонів асиметричні: позитивно заряджені амінокислоти містяться на одному кінці, а незаряджені гідрофобні – на іншому. Тому одна частина молекули згортається в клубок, а інша залишається у вигляді позитивно зарядженого “хвоста”.

Молекули H2A, H2B, H3 і H4 взаємодіють між собою гідрофобними ділянками і утворюють глобулярну структуру, до складу якої входить по дві молекули цих гістонів. Таким чином, утворюється молекулярний октет, на який намотується ділянка ДНК розміром 140–200 пар нуклеотидів. Комплекс, що складається з восьми молекул гістонів і обмотаної навколо нього ділянки ДНК, називають *нуклеосомою*. Ділянка молекули ДНК утворює 1,75 оберту навколо так званої серцевини нуклеосоми.

Нуклеосоми – це еліпсоїди близько 10 нм завдовжки і 5–6 нм завширшки. Позитивно заряджені “хвости” гістонів залишаються зовні цього утвору і формують іонні зв'язки з негативно зарядженими фосфатними групами ДНК. У складі нуклеосом ДНК щільно упакована і захищена від дії ферментів.

Крім глобулярної частини, гістон H1 має два позитивно заряджених “хвості”. Наявність нуклеосом – характерна ознака хроматину еукаріот. Завдяки нуклеосомам утворюється нуклеосомна нитка – спіраль першого порядку, яка забезпечує шести-, семиразове ущільнення молекули ДНК. Проте в хромосомах вищих рослин і тварин двоспіральна молекула ДНК має загальну довжину від одного до кількох сантиметрів, у той час, коли довжина самої хроматиди – 1–30 мкм. Щільна упаковка ДНК досягається завдяки тому, що нуклеосомна нитка утворює спіралі, вищого порядку – *соленоїд*, який, у свою чергу, компактизується і утворює ще складнішу *суперспіраль*. Завдяки цьому ДНК ущільнюється і хромосоми вкорочуються порівняно з інтерфазними в кілька тисяч разів. Так, найдовша (перша) хромосома людини 6,8–1,4 мкм завдовжки, а кожна її хроматида містить подвійну суцільну спіраль ДНК 7,3 см завдовжки. Отже, в компактизованому стані довжина спіралі зменшується в 19 тис. разів.

Матеріал хромосом зберігає цілісність протягом клітинного циклу, але структурна організація хроматину змінюється. Під час реплікації ДНК нуклеосомна структура хроматину зберігається. Ділянки ДНК, на яких відбувається транскрипція, втрачають її. З припиненням синтезу іРНК хроматин знову набуває нуклеосомної структури.

Між нуклеосомами розміщуються ділянки ДНК з приєднаними до них негістоновими білками. Негістонові білки дуже різноманітні. Окремі з них регулюють транскрипцію генів, інші, так само, як ферменти, беруть участь у модифікації білків і нуклеїнових кислот, а деякі – утворюють елементи каркаса хромосом і виконують структурну роль.

Теломери – кінцеві ділянки – забезпечують існування хромосом як індивідуальних структур. Шматки пошкоджених хромосом – *фрагменти* – можуть зливатися між собою, але ніколи не з'єднуються з теломерами. Отже, теломери запобігають з'єднанню цілих хромосом і приєднанню фрагментів.

У 1960 р. в місті Денвері (США) була запропонована перша класифікація хромосом людини залежно від їх морфологічних характеристик: величини, форми, положення центромери – у порядку зменшення спільної довжини. Класифікація та

номенклатура рівномірно забарвлених хромосом розроблялася також у Лондоні в 1963 р. і Чикаго в 1966 р. Всі пари хромосом були пронумеровані арабськими цифрами, розділені на сім груп у порядку зменшення і позначені буквами англійського алфавіту від А до G. Наприклад: А (1-а, 2-а, 3-а пари) – великі метацентричні (рис. 4).

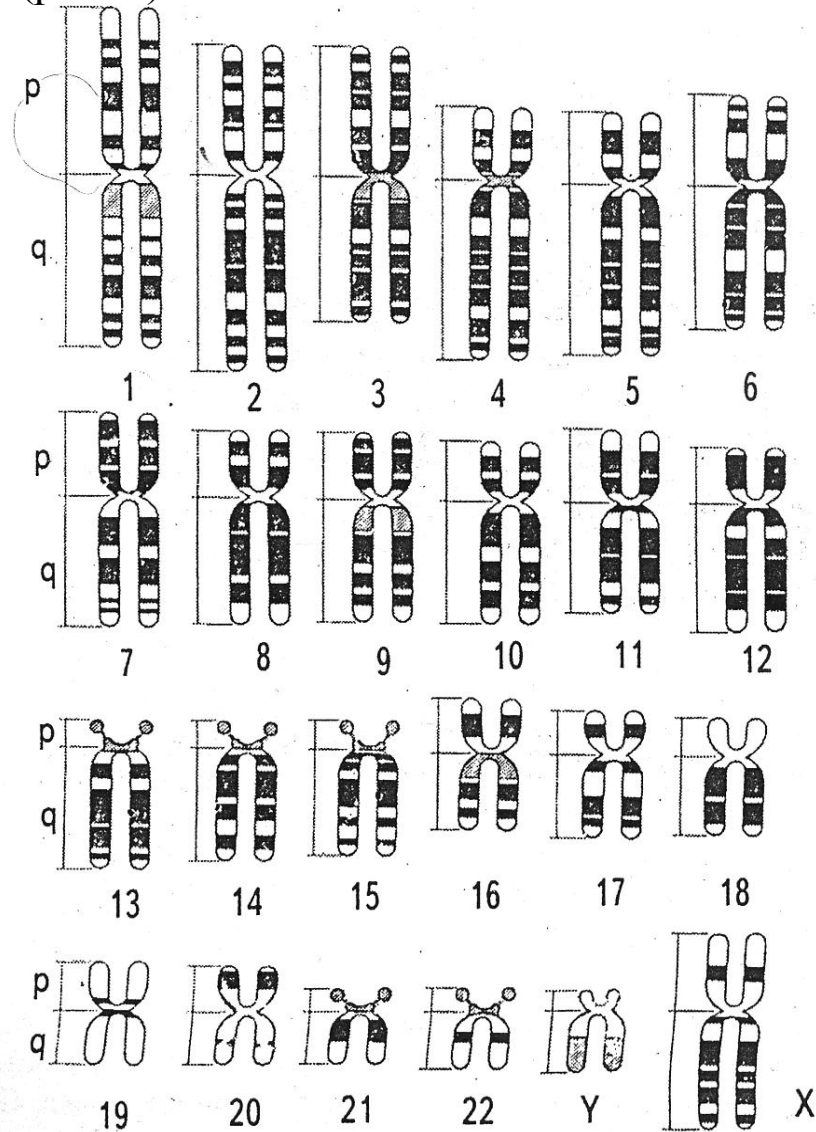


Рис. 4. Схематичні карти поперечної посмугованості хромосом людини за Q-, G- і R-методиками (Paris Conference, 1972): 1 – R-смуги; 2 – G- і Q-смуги; 3 – варіабельні смуги; p і q – плечі хромосом.

На малюнку позначені довгі (q) і короткі (p) плечі. Нумерація збільшується у напрямку від центромери до кінця плеч. Перша цифра вказує на номер локусу (району), друга – номер сегменту.

У групу **A (1–3)** входять три пари найкрупніших аутосом, які відрізняються між собою: перша і друга – за положенням первинної перетяжки, третя – меншими розмірами.

У групу **B (4–5)** – великі субметацентричні. Група B (4–5) об'єднує дві пари довгих субметацентричних хромосом, які не відрізняються між собою розмірами і морфологічними ознаками.

До групи **C (6–12)** віднесені середні субметацентричні. У групу C (6–12) входять 7 пар аутосом середньої величини з субмедіанно розташованою центромерою та X-хромосоми.

У групу **D (13–15)** входять великі акроцентричні; у групі D хромосоми об'єднані у три пари акроцентричних хромосом середніх розмірів, які також не відрізняються між собою.

Група **E (16–18)** об'єднує малі субметацентричні. У групі E пари аутосом завжди відрізняються від двох інших майже медіанною локалізацією центромери. Пари 17–18 у багатьох метафазах можуть бути різними, оскільки хромосома 18 відрізняється меншою довжиною і величиною коротких плечей. Але їх ідентифікація може викликати труднощі.

Група **F (19–20)** – малі метацентричні.

Група **G (21–22)** – малі акроцентричні. При цьому X-хромосома не відрізняється від хромосом групи C, а Y-хромосома – від хромосом групи G.

Дві останні групи (**F і G**) включають найменші аутосоми, метацентричні – **F (19–20)** і акроцентричні – **G (21–22)**. У середині груп ці пари не відрізняються. Довжина однієї і тієї ж хромосоми у мітозі може значно варіювати, оскільки і на стадії метафази продовжується конденсація хромосом, яка значно підсилюється колхіцином.

Y-хромосоми розглядаються як самостійні. Гени непарної ділянки Y-хромосоми називають голандричними. Вони обмежені лише чоловічою статтю і кількість їх невелика (риб'яча шкіра, перетинчасті пальці, чинник розвитку сім'яників, підвищення кількості волосся у зовнішньому слуховому ході тощо).

Кожна хромосома складається з ділянок, які реплікуються в різний час. Є чітке чергування районів з ранньою і пізнішою реплікаціями.

Ідентифікація кожної хромосоми стала можливою на початку 70-х років ХХ ст. Три групи учених: Т. Касперсон із співробітниками (Швеція), Б. Датріллеукс і Ж. Лежен (Франція), А. Ф. Захаров і Н. Є. Єголіна (СРСР) – запропонували чотири методи забарвлення хромосом людини, які отримали назву диференціального: *G* (гимза), *Q* (акрихін), *R* (revers – зворотній) і *C* (конститутивний гетерохроматин).

При застосуванні основних барвників інтенсивність забарвлення окремих ділянок хромосом варіює. Ділянки з високим вмістом ДНК, які дуже спіралізовані, забарвлюються інтенсивно, а деспіралізовані – мають світле забарвлення. Це чітко видно в гігантських хромосомах. У звичайних хромосомах поперечна диференціація менш виражена і виявляється переважно в ранній профазі, коли розпізнати хромосоми дуже важко.

Останнім часом почали використовувати ряд нових барвників і методів, які забезпечують диференціальне забарвлення сегментів метафазних хромосом на основі специфічної взаємодії барвників з окремими ділянками ДНК та білками. Рисунок поперечної смугастості, який виникає внаслідок диференціального забарвлення, специфічний для кожної хромосоми. Чорні смуги на рисунку – це ділянки, які інтенсивно забарвлюються флуоресцентним барвником типу хінакрину, білі – незабарвлені смуги, а крапками позначені ділянки, які в хромосомах різних індивідів забарвлюються неоднаково.

Методи диференціального забарвлення мають важливе практичне значення. Вони дають змогу “розпізнати в обличчя” кожну хромосому, навіть у близьких видів. Завдяки розробці цих методів збільшилася вирішальна здатність цитогенетичного методу. Безпомилково ідентифікують навіть незначні структурні зміни хромосом. Це має важливе значення для діагностики хромосомних захворювань людини.

Диференціальне забарвлення у поєднанні з біохімічними методами та методом соматичної гібридизації використовують для визначення локалізації генів та побудови генетичних карт.

Питання для самоконтролю.

1. Молекули яких речовин мають структуру подвійної спіралі?

2. Що таке хромосома?
3. Яка стадія клітинного циклу є найбільш сприятливою для вивчення хромосоми?
4. Яка будова хромосоми?
5. Які хромосоми у каріотипі людини мають крім первинної вторинну перетяжку?
6. Що таке центромерний індекс? Наведіть приклади.
7. Які морфологічні види хромосом зустрічаються у людини в нормі?
8. Що таке хроматин? Які види хроматину вам відомі?
9. Порівняйте структурний і факультативний гетерохроматин.
10. Що таке нуклеосоми? Яка їх будова?
11. На чому базується класифікація хромосом людини?
12. Охарактеризуйте групи хромосом каріотипу людини.
13. Завдяки чому стала можливою ідентифікація хромосом людини?

Тема 3. Каріотип людини.

Мета: вивчити особливості каріотипу людини.

Матеріали та обладнання: постійні препарати клітин крові людини, мікроскопи з імерсією, рисувальні апарати або окулярні сітки.

Завдання.

1. Вивчити аутосоми каріотипу людини.
2. Порівняти каріотипи соматичних клітин жінки та чоловіка.
3. Охарактеризувати і замалювати статеві хромосоми.

Хід роботи.

1. Зробити контурні рисунки усіх хромосом однієї метафази та переглянути будову кожної хромосоми і порівняти її з малюнком.

2. Підрахувати кількість хромосом і позначити на малюнку олівцем кожному хромосому порядковим номером.

Слід зарисувати і підрахувати хромосоми не менше ніж у 5-10 клітинах різних препаратів досліджуваного об'єкта. Якщо кількість хромосом у різних клітинах збігається, можна прийняти її за диплоїдний набір ($2n$), типовий для організму, що досліджується. Якщо ж вона у різних клітинах різна, слід

провести додаткові спостереження і за типову кількість для даного об'єкта взяти те, яке найчастіше зустрічається. Проведене дослідження дає можливість зробити висновок про морфологічні особливості хромосомного набору.

Основний зміст.

Специфічний хромосомний комплекс соматичних клітин певного виду називають *каріотипом* (від грецьких слів “каріон” – ядро і “типос” – форма). Цей термін запропонував російський цитолог Г. А. Левітський у 1924 році. Кількість, розмір і форма хромосом – характерні ознаки каріотипу.

Соматичні клітини мають диплоїдний набір хромосом (позначається $2n$). Гамети містять гаплоїдний набір (n). При статевому розмноженні організм бере початок від зиготи, в якій внаслідок запліднення об'єднуються два гаплоїдні набори. Редукція хромосом у статевих клітинах забезпечується мейозом. Мейоз і запліднення виступають як взаємокомпенсаторні процеси, завдяки яким кількість хромосом у безперервному ряді поколінь залишається сталою.

Вивчаючи метафазні хромосоми, досвідчений цитолог може безпомилково визначити, якому виду організмів вони належать.

Між кількістю хромосом і рівнем організації прямого зв'язку немає.

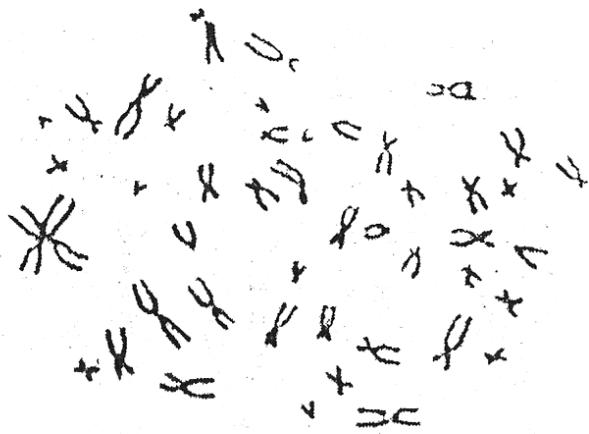
Під час уважного вивчення метафазних хромосом можна помітити, що кожна з них має гомолога, тобто морфологічно ідентичну хромосому.

Одна хромосома гомологічної пари успадковується зиготою і організмом за материнською лінією (від яйцеклітини), а інша – за батьківською (від сперматозоона).

Каріотип – одна з найхарактерніших ознак виду. Для нього характерні висока специфічність і стабільність.

Незважаючи на те, що найбільш важлива закономірність мітотичних і мейотичних поділів – впорядкована редукція генетичного матеріалу – встановлена наприкінці ХІХ ст., точне число хромосом у соматичних клітинах людини (46) вдалося визначити лише у 1956 р. Д. Тіо і А. Льовану (рис. 1).

1



2

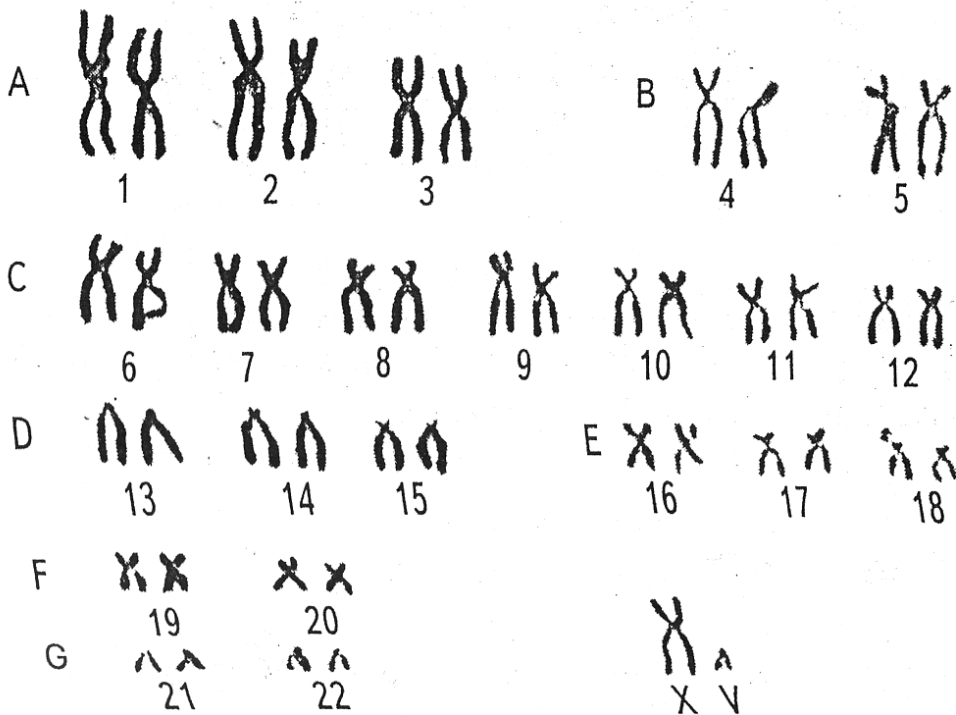


Рис. 1. Каріотип організму чоловіка.

1 – хромосоми клітин крові; 2 – хромосоми цих клітин, згруповані попарно.

Отримати точні дані про число хромосом у людини, а також виявити їх аномалії, пов'язані з хромосомними синдромами, вдалося завдяки методичним новаціям, до яких належать:

- культивування клітин;
- обробка культури клітин колхіцином з накопиченням клітин, що діляться, на стадії метафази, на якій їх зручно вивчати, оскільки хромосоми максимально спіралізовані;

– обробка гіпотонічним розчином, що викликає набухання клітин і “розпрямлення” хромосом, що також полегшує їх вивчення.

Клітини для подібних досліджень отримують з кісткового мозку (наприклад, шляхом пункції груднини), з біоптатів шкіри або м’язів та з лімфоцитів периферичної крові, культивованої з фітогемаглютиніном.

Нормальний каріотип людини включає 46 хромосом або 23 пари. З них 22 пари однакові у чоловіків і жінок та називаються *аутосомами*, а одна пара – статеві хромосоми, або *гоносоми*. Пару статевих хромосом жінок складають дві однакові великі хромосоми, які називаються *X-хромосомами*. У чоловіків одна *X-хромосома* така ж, як у жінок, а інша – маленька *Y-хромосома*. У кожній клітині містяться 22 пари аутосом і одна пара статевих хромосом – *XU*.

Для того, щоб легше було розібратися у складному комплексі хромосом, які складають каріотип, їх можна розташувати у вигляді ідіограми (рис. 2).

Складання ідіограми, як і сам термін, були запропоновані С. Г. Навашиним (1857–1930).

В ідіограмі хромосоми розташовуються у порядку зменшення розмірів. Виняток робиться для статевих хромосом, які виділяють окремо. Проте ідентифікація хромосом тільки за розмірами стикається з великими труднощами, оскільки ряд хромосом має схожі розміри. Розміри хромосом вимірюються їх абсолютною або відносною довжиною (вираженою у %) по відношенню до сумарної довжини всіх хромосом гаплоїдного набору. Найкрупніші хромосоми людини у 4–5 разів довші за найдрібніші хромосоми. Розміри хромосом корелюються з кількістю нуклеотидних пар, які входять до них. Найменша хромосома (21-а) включає близько 50 млн. пар основ, а найбільша (1-а) – близько 250 млн. пар основ. Дані про будову хромосомного комплексу використовуються каріосистематикою, яка вивчає структуру клітинного ядра у різних груп організмів.

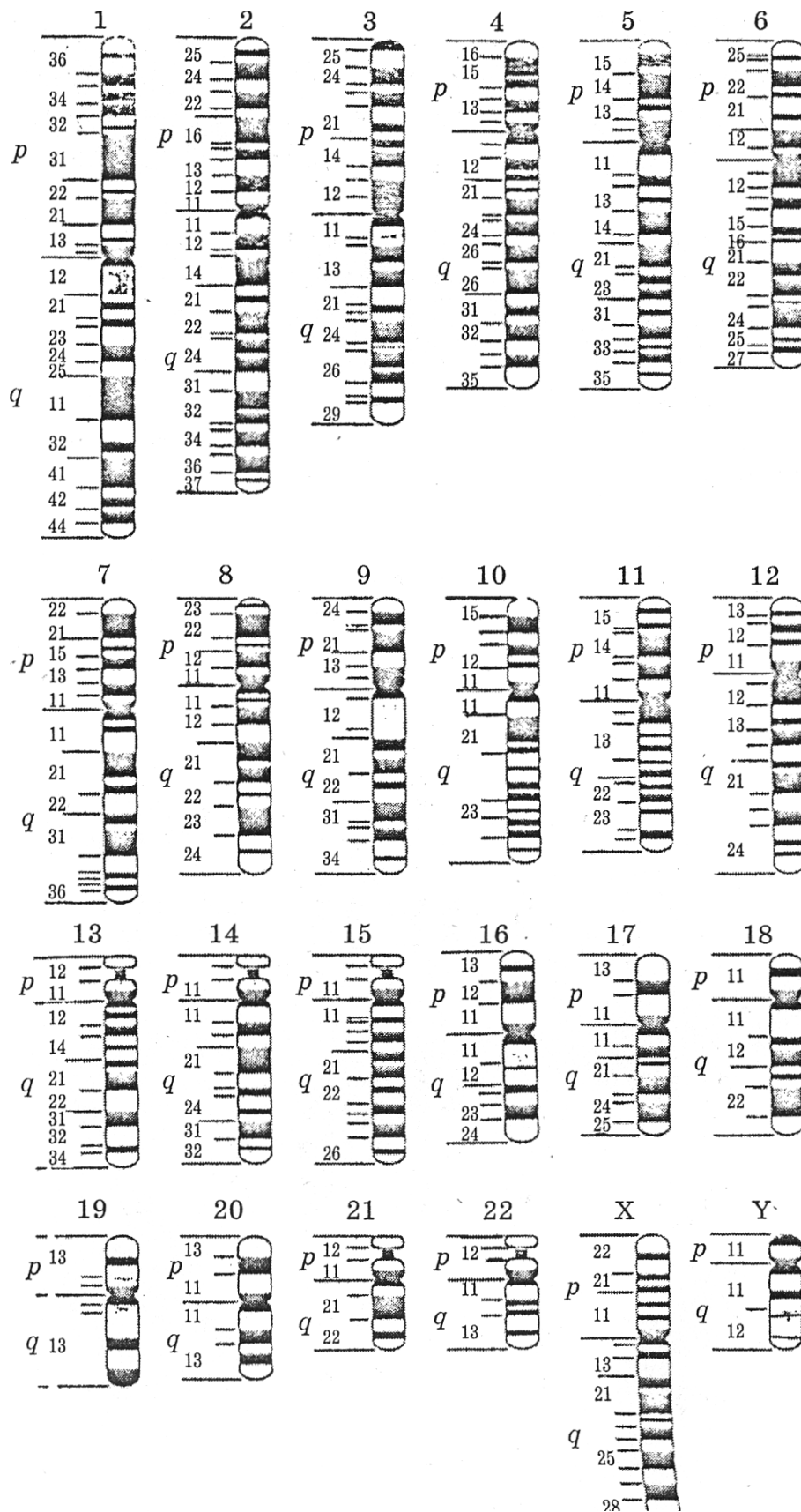


Рис.2. Ідіограма хромосом людини.

Таксономічне значення мають не тільки кількість і морфологія хромосом; враховуються такі показники, як кількість ДНК в ядрі, нуклеотидний склад ДНК, розподіл гетеро- і еухроматину, характер поперечної смугастості хромосом, який виникає при диференціальному забарвлюванні тощо.

Для багатьох груп каріосистематика використовує найповнішу характеристику ядерного апарату. Завдяки цьому виявляють ступінь філогенетичної спорідненості окремих видів та оцінюють шляхи еволюції каріотипу.

Питання для самоконтролю.

1. Що є систематичною ознакою кожного виду?
2. Що таке каріотип?
3. Який набір хромосом називають гаплоїдним і як він позначається?
4. Яке число хромосом міститься у соматичних клітинах організму людини?
5. Які хромосоми називають аутосомами, а які гоносомами?
6. Чи гомологічні X- і Y-хромосоми?
7. У клітинах конюшини 14 хромосом. Скільки хромосом у клітинах моносомика цього виду?
8. У клітинах коренів різних форм малини містяться 14, 21 і 28 хромосом. Визначте основне число хромосом у малини.
9. У клітинах коренів люцерни 16 хромосом. Скільки хромосом у трисомиків люцерни?
10. Доведіть що постійність каріотипу є відносною.

Тема 4. Генетика мітозу.

Мета: вивчити фази мітозу та зміни у хромосомах під час ділення.

Матеріали та обладнання: фіксовані корінці цибулі, мікроскопи, маленькі фарфорові тиглі, спиртівки, тонкі предметні та накривні скельця, леза бритви, крапельниці з оцтовою кислотою, фільтрувальний папір, штативи для тиглів, тигельні щипці (пінцети).

Завдання.

1. Вивчити послідовність стадій мітозу.

2. Встановити зміни, які відбуваються у цитоплазмі клітини та з хромосомами під час мітозу.
3. Замалювати фази мітозу.

Хід роботи.

1. Налити в тигель ацетокармін і помістити в нього чотири-п'ять корінців цибулі. Тигель підігріти на спиртівці, періодично відводячи, до утворення пухирців над краями (6 хв.). Після підігрівання поставити його в штатив на 30-40 хв. для забарвлювання корінців.

2. Нанести на предметне скло краплю 45 % оцтової кислоти, перенести в неї з тигля корінець, відрізати лезом бритви його меристематичний кінчик завдовжки 1,5-2 мм, а решту видалити.

3. Покласти на меристему накривне скельце, а на нього шматочок фільтрувального паперу (він вбирає надлишок оцтової кислоти) і, притримуючи папір, дерев'яною ручкою препарувальної голки зробити по ньому колові рухи. При цьому зріз роздавлюється і клітини розташовуються в один шар; на світлому фоні скла залишається рожева пляма від корінців.

4. На препараті знайти і зарисувати всі фази мітозу.

При дослідженні з імерсією (об. 90×) видно зруйновану меристематичну тканину, клітини якої мають чотирикутну форму. Більшість клітин перебуває в інтерфазі. Ядра їх великі, зернисті. Забарвленням виявляється не все ядро, а тільки хроматинові нитки та ядерця. Серед інтерфазних клітин розкидані клітини, які перебувають у різних фазах поділу. В поле зору мікроскопа разом можуть потрапити кілька клітин, що діляться, але, звичайно, щоб знайти і зарисувати всі фази мітозу, препарат доводиться пересувати.

Основний зміст.

Клітинний цикл, який включає інтерфазу та клітинний поділ, був ретельно вивчений у рослин і тварин наприкінці ХІХ – на початку ХХ століття.

Інтерфаза – період росту клітини між двома поділами. Вона триває приблизно 9/10 загальної тривалості клітинного циклу, а на мітоз припадає лише 1/10 його частина (у середньому 2-3 години).

Загальна тривалість клітинного циклу (інтерфаза + мітоз) генетично детермінована і залежить від спеціалізації клітини та умов.

Тривалість клітинного циклу у різних клітин неоднакова: від 8-12 годин у клітин кісткового мозку, до 2-3 діб в епітеліальних клітинах рогівки ока і до 20-25 діб в клітинах епітелію шкіри. Для поділу лейкоцитів людини в культурі *in vitro* потрібно принаймні 18 годин. Винятком є нервові клітини, які ніколи не завершують клітинний цикл і тому не діляться, постійно знаходячись у фазі *G*.

Мітоз (гр. *mitos* – нитка) – непрямий поділ ядра еукаріотичних клітин.

Інтерфаза поділяється на три періоди: передсинтетичний (G_1), період синтезу (*S*) і післясинтетичний (G_2).

У G_1 -періоді відбуваються інтенсивні процеси обміну. Клітина активно функціонує, продукує всі типи РНК, синтезує білки та інші структурні й функціональні компоненти органів. Клітина росте і утворює речовини, які стимулюють або пригнічують початок наступного періоду.

Період інтерфази, в якому відбувається синтез ДНК, називають *S-періодом*. Головне у цьому періоді – реплікація хромосом. Молекула ДНК хромосоми в інтерфазі деспіралізована і має довжину кілька сантиметрів. Авторадіографічні дослідження засвідчили, що ДНК хромосоми реплікуються по окремих частинах – репліконах. Реплікація репліконів відбувається в двох напрямках. У репліконі обов'язково є точка початку, у якій розпочинається реплікація, і точка закінчення, у якій реплікація припиняється. Уздовж хромосоми є багато місць одночасного синтезу ДНК. У різних репліконах синтез ДНК відбувається асинхронно, але відповідно до певної програми. Фрагменти, які синтезовані у репліконах, з'єднуються своїми кінцями і утворюють суцільні полінуклеотидні ланцюги. У *S*-періоді інтерфази відбувається також синтез білків-гістонів, з якими зв'язується кожна нитка ДНК. Після завершення *S*-періоду хромосома складатиметься з двох хроматид, кожна з яких містить по одній ідентичній молекулі ДНК, утвореній матричним синтезом. Отже, молекулярною основою подвоєння хромосом є точне самовідтворення ДНК.

У G_2 -періоді завершується синтез білків, збільшуються енергетичні запаси, відбувається поділ мітохондрій та хлоропластів, реплікуються центріолі і починає утворюватися веретено поділу.

Ядро, в якому подвоївся генетичний матеріал (ДНК) і синтезувалися необхідні продукти, вступає в мітоз, тобто починає ділитися. Мітоз складається з чотирьох послідовних фаз.

Профаза. Це найдовша фаза мітозу. Хромосоми спіралізуються, зникають ядерна оболонка і ядерце. Ядерний сік (каріоплазма) змішується з цитоплазмою і утворює місоплазму з меншою в'язкістю. Центріолі розходяться до протилежних полюсів клітини, формується мітотичний апарат з двома полюсами. Кожна профазна хромосома складається з двох хроматид. Хромосоми рухаються в екваторіальну площину і вступають у другу фазу поділу – метафазу.

Метафаза. Хромосоми розташовуються у площині екватора. За тривалістю це найкоротша фаза мітозу, вона продовжується до того часу, поки всі центромери не опиняться строго по лінії екватора. Число фігур в екваторіальній площині відповідає диплоїдному набору хромосом. Кожна хромосома представлена парою сестринських хроматид, які утримуються разом центромерою. Метафазні хромосоми досягають максимального ущільнення і розміщуються таким чином, що одна з хроматид зорієнтована до одного, а друга – до іншого полюса.

Анафаза. Це найкоротша стадія мітозу. Центромери починають ділитися, сестринські хроматиди (дочірні хромосоми) відштовхуються своїми центромерними ділянками і нитки веретена відтягують їх до протилежних полюсів. Починаючи з цієї миті, сестринські хроматиди називають хромосомами.

Телофаза. Хромосоми збираються біля відповідних клітинних центрів і деспіралізуються. Нитки веретена руйнуються. Формується ядерна оболонка, утворюється ядерце, розподіляються органоїди, утворюється оболонка між дочірніми клітинами (рис.1).

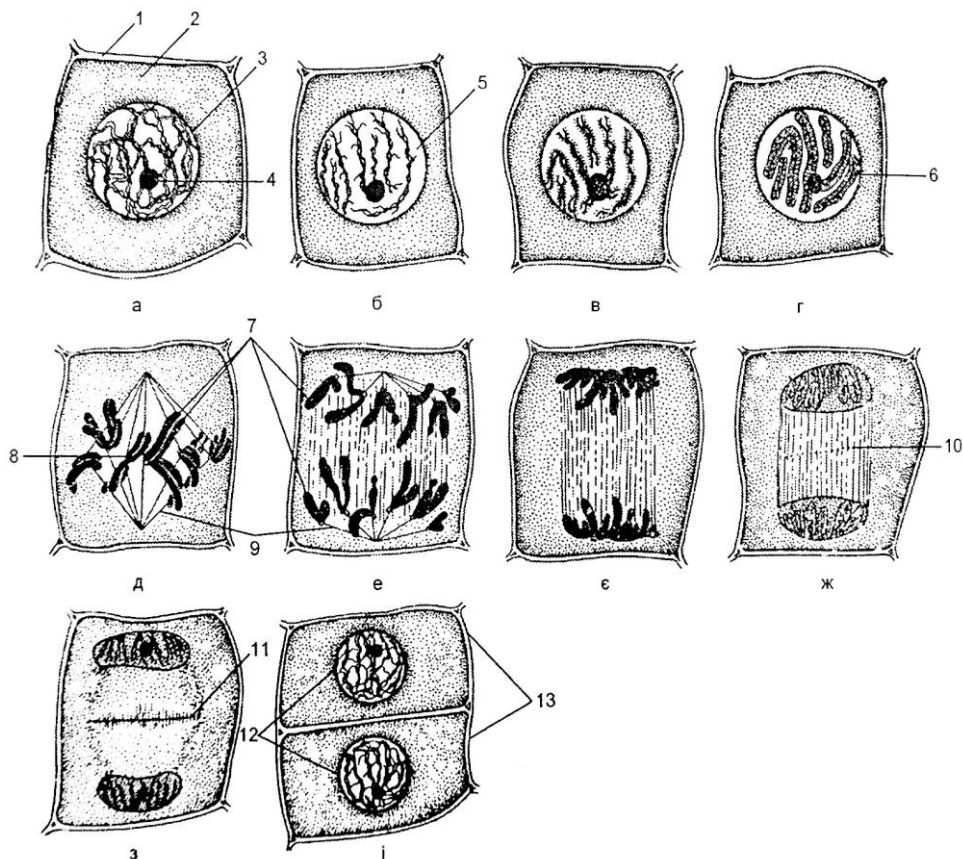


Рис. 1. Мітоз і цитокінез у клітинах конуса наростання кореня цибулі:

а – інтерфаза;
б, в – профаза;
г, д – метафаза;
1 – клітинна оболонка;
2 – цитоплазма;
3 – ядро;
4 – ядерце;
5 – міксоплазма;
6 – хромосоми;
7 – хроматиди;

е – анафаза;
є, ж, з – телофаза
і – цитокінез
8 – екваторіальна пластинка;
9 – ахроматинові нитки;
10 – ахроматинові вузлики;
11 – серединна пластинка;
12 – дочірні ядра;
13 – дочірні клітини

У деяких випадках утворюються нові ядра, але не утворюється мембрана між дочірніми клітинами. Це явище спостерігається при диференціації багатоядерних клітин.

Цитокінез (поділ цитоплазми) відбувається тоді, коли ядро перебуває в ана-, телофазі.

Отже, подвоєння хромосом відбувається в S-періоді інтерфази, а закономірний розподіл їх точних копій – в анафазі. Одиницею сегрегації генетичного матеріалу є хромосома.

Основною характеристикою мітозу є впорядкована редукція генетичного матеріалу, подвоєного у синтетичній фазі за рахунок механізму його рівномірного розподілу між клітинами.

У результаті мітозу з однієї материнської клітини утворюються дві дочірні, ідентичні материнській і одна одній. Материнська і дочірні клітини мають подвійний диплоїдний набір хромосом $2n$ і подвійну кількість ДНК – $2c$.

Мітоз – один із механізмів росту, розвитку та спосіб регенерації клітин. Його основне призначення – точний розподіл спадкової інформації між дочірніми клітинами.

Внаслідок мітозу утворюються два ядра, які містять таку саму кількість хромосом, як і вихідне ядро. Ці хромосоми утворюються від хромосом вихідного ядра шляхом точної реплікації ДНК. Таким чином, внаслідок мітотичного поділу утворюються клітини, з однаковою спадковою інформацією.

Природним доказом генетичної рівноцінності клітин, що виникають шляхом мітозу, є однайцеві близнюки. Вони утворюються з однієї зиготи, яка зазнає мітотичного поділу. Утворені клітини відокремлюються і дають початок двом або кільком ембріонам. Такі близнюки внаслідок ідентичності генетичної програми (ДНК) мають однакові білки, тому імунологічної несумісності під час трансплантації тканин і органів у них не спостерігається. Обмін речовин відбувається однотипно, що й забезпечує їх високу морфологічну подібність.

В основі *гаметогенезу* – процесу розвитку статевих клітин – лежать механізми мітозу і мейозу. Гамети утворюються в статевих залозах: яйцеклітини – в яєчнику, сперматозоони – в сім'янику. Диплоїдні клітини, з яких утворюються гамети, називають *сперматогоніями* (вони містяться в сім'янику) та *овогоніями* (містяться в яєчнику). Вони розмножуються шляхом мітозу, ростуть і перетворюються відповідно в *сперматоцити* та *овоцити першого порядку*, які вступають в мейоз. З кожного сперматоцита внаслідок двох поділів (редукційного і екваційного) утворюються чотири функціонуючі *сперматозоони*.

Кожен овоцит дає початок також чотирьом гаплоїдним клітинам, але життєздатною залишається лише одна з них – яйцеклітина, а три інші дегенерують утворюючи так звані *полярні тільця*.

Питання для самоконтролю.

1. Що таке клітинний цикл?
2. Що таке мітоз і для яких клітин він характерний?
3. Що таке інтерфаза? Охарактеризуйте її періоди.
4. Що таке реплікація хромосом? Коли вона відбувається?
5. Охарактеризуйте фази мітозу.
6. Що таке цитокінез? Коли він відбувається?
7. Назвіть різновиди мітозу.
8. Що таке ендомітоз? Яке його біологічне значення?
9. Чому амітоз називають прямим поділом ядра?
10. Для яких клітин організму людини характерний амітоз?
11. Що є природним доказом генетичної рівноцінності клітин, які виникли в процесі мітозу?
12. Яке біологічне значення мітозу?

Тема 5. Генетика мейозу.

Мета: вивчити фази мейозу та зміни у хромосомах під час поділу клітини.

Матеріали та обладнання: бутони лілійника жовтого завдовжки 3–5 мм (фіксовані чи свіжі), мікроскопи, біноклярні лупи, чашки Петрі, спиртівка, предметні та накривні скельця, пінцети, препарувальні голки, леза бритви, фільтрувальний папір.

Завдання.

1. Вивчити послідовність стадій мейозу під час редукційного та екваційного поділів.
2. Порівняти стадії профазі першого мейотичного поділу.
3. Встановити зміни, які відбуваються у цитоплазмі клітини та з хромосомами під час різних фаз мейозу.
4. Замалювати фази мейозу.

Хід роботи.

1. Щоб знайти і побачити всі стадії мейозу, кілька бутонів треба перенести в чашку Петрі (з кришкою) із 70 % спиртом і розмістити їх за ступенем розвитку.

2. Взяти один бутон за допомогою препарувальної голки та пінцета, вичленити з нього пиляк завдовжки 2-3 мм і перенести в краплю ацетокарміну на предметне скло.

3. Під бінокулярною лупою (або неозброєним оком) розрізати пиляк навпіл і, притримуючи голкою, видавити іншою голкою його вміст.

4. Додати на скло кілька крапель ацетокарміну і підігрівати близько 3 хв., проносячи кілька разів над полум'ям спиртівки (не повинно кипіти!).

5. Фільтрувальним папером ввібрати краї великої ацетокармінової краплі. Усі тканини покривів пиляка також забрати. Накрити накривним скельцем і розмістити усі клітини в один шар.

6. Знайти і замалювати всі фази мейозу (при збільшенні з імерсією).

На препараті, виготовленому з наймолодшого бутона, видно материнські клітини пилку до поділу. Забарвленим виявляється не все ядро, а лише хромосомні нитки та ядерця. У такому стані ядерця мають зернисту структуру. В профазі хромосоми стають помітними. Спочатку вони зібрані у вигляді клубка в ядерній оболонці, а із зникненням оболонки відокремлюються одна від одної.

Для розгляду клітини на пізніших фазах поділу треба послідовно готувати препарати зі старших бутонів, тобто бутонів більших розмірів. Частіше на одному препараті видно відразу кілька фаз мейозу (рис. 1).

Основний зміст.

Мейоз (гр. *meiosis* – зменшення) – складний поділ ядра, який передують утворенню статевих клітин і призводить до зменшення кількості хромосом вдвічі ($2n \rightarrow n$). Він відбувається в клітинах статевих залоз людини, у найпростіших, археспоріальних клітинах насінних зачатків і пиляків вищих рослин, а також у зиготах багатьох грибів і водоростей. В мейоз вступають спеціалізовані диплоїдні клітини у певний період життєвого циклу організму.

Мейоз складається з двох послідовних поділів: *редукційного* та *екваційного*; фази першого поділу позначають цифрою I

(наприклад, анафаза I), а другого — цифрою II. Інтерфазне ядро ініціальної клітини, в якому реплікувалася ДНК, синтезувалися гістони і накопичився енергетичний матеріал, вступає в редукційний поділ.

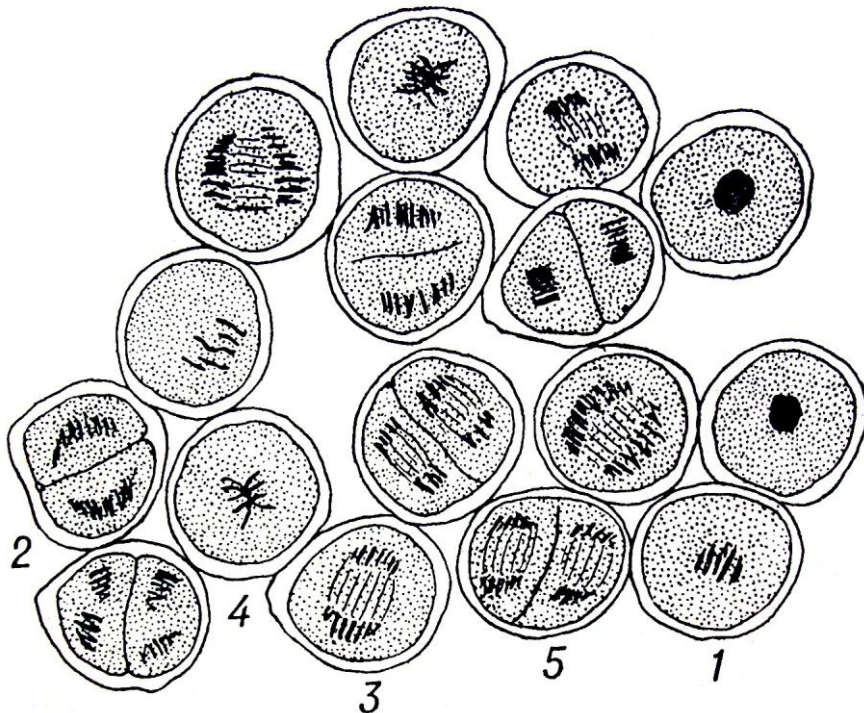


Рис. 1. Фази мейозу в клітинах пиляка лілійника жовтого:
1 – I профаза; 2 – I метафаза; 3 – I анафаза; 4 – I телофаза;
5 – II анафаза.

Профаза-I є найбільш тривалою і важливою фазою. Вона ділиться на п'ять стадій:

1) *петотена*, – або *стадія букета*. На її початку хромосоми мають вигляд довгих тонких заплутаних ниток. Кожна хромосома складається з двох ідентичних хроматид, які з'єднані центромерою. Поступово хромосоми вкорочуються і потовщуються, тобто відбувається спіралізація з утворенням хромомер. Число фігур у ній складає $2n$, а кількість молекул ДНК за рахунок реплікації в інтерфазі – $4c$;

2) *зиготена*, в якій одночасно з продовженням спіралізації починається кон'югація гомологічних хромосом (синапс) з утворенням бівалентів (тетрад) і синаптонемного комплексу. Під електронним мікроскопом у кожній хромосомі можна помітити темнозбарвлене осьове білкове тіло, яке оточує хромосому. Осьові тіла гомологічних хромосом зближуються і утворюють

синаптонемний комплекс – відбувається спарювання (кон'югація) хромосом. Сам процес спарювання називають синапсисом, а об'єднані пари гомологічних хромосом – бівалентами. Кожен бівалент складається з чотирьох хроматид. Біваленти поступово вкорочуються, потовщуються, набувають чітких обрисів. При цьому відбувається компактизація на молекулярному рівні та зовні помітне закручування хромосом.

3) *пахітена* характеризується подальшим вкороченням і потовщенням хромосом; сестринські хроматиди залишаються спареними, а несестринські відштовхуються, залишаючись у деяких місцях сполученими та утворюючи хіازми, – фігури, які нагадують букву “X”. У хіазмах внаслідок розривів і з'єднань відбувається обмін ділянками несестринських хроматид (кросинговер), що призводить до нових поєднань генів у перекомбінованих хроматидах.

Кросинговер – процес обміну ідентичними ділянками між несестринськими хроматидами гомологічних хромосом. Цей період триває у жінок від 10-13 до 50 років. Можливо, саме з цим пов'язана велика частота нерозходження хромосом у мейозі в жінок;

4) *диplotена* характеризується розпаданням синаптонемних комплексів: кон'юговані хромосоми розсуваються і гомологічні хромосоми відходять із бівалентів, зберігаючи зв'язок лише у місцях хіазм.

5) *діакінез*: число хіазм зменшується, хромосоми рухаються в екваторіальну площину; число фігур $1n$, кількість ДНК – $4c$.

Профаза першого поділу мейозу при сперматогенезі (утворення спермацитів першого порядку) продовжується декілька діб, а під час овогенезу (утворення овоцитів першого порядку) – протягом багатьох років.

Метафаза I. Стає добре помітним веретено поділу. До центромер хромосом кожного бівалента прикріплюються мікротрубочки веретена. Потім пари хромосом переміщуються до екваторіальної площини клітини і, розмістившись у ній, утворюють метафазну пластинку. У цей час можна підрахувати кількість бівалентів навіть у цитологічно несприятливих об'єктах. Центромери в метафазі I розміщуються над і під екваторіальною

площиною на однаковій відстані від неї. Біваленти розміщуються в екваторіальній площині випадково і взаємонезалежно. Кількість утворених бівалентів гаплоїдна ($1n$), кількість ДНК – $4c$.

Анафаза I. Починається з розходження гомологічних хромосом і пересування їх у напрямку полюсів. З кожного бівалента до певного полюса відходить одна двохроматидна хромосома. Отже, в анафазі I центромери не діляться, хроматиди залишаються разом, а відбувається розходження гомологічних хромосом до полюсів ($1n; 2c$).

Телофаза I. Спіралізація хромосом послаблюється, вони видовжуються і втрачають чіткість обрисів. Поступово виникає ядерна оболонка і формуються два дочірні ядра з гаплоїдним набором хромосом ($1n; 2c$).

Інтеркінез: синтез ДНК і подвоєння хромосом не відбувається; число фігур, $1n$, кількість ДНК – $2c$.

Гаплоїдні ядра з двохроматидними хромосомами зазнають другого мейотичного поділу, який відбувається за типом мітозу і має такі самі чотири фази: профазу II, метафазу II анафазу II, телофазу II. Після їх завершення утворюються чотири клітини з гаплоїдним набором.

Другий мейотичний поділ не відрізняється механізмами від звичайного мітотичного поділу, проте в анафазі II до полюсів клітини розходиться гаплоїдне число сестринських хроматид ($1n; 1c$).

Мейоз – спосіб дозрівання і ділення статевих клітин. Він виник у філогенезі з появою статевого розмноження. На відміну від мітозу мейоз проходить у два етапи, тобто складається з двох послідовних поділів, розділених інтеркінезом і включає про-, мета-, ана- і телофазу в кожному діленні. Інтеркінез (інтерфаза II) значно коротший ніж інтерфаза, подвоєння ДНК в ній не відбувається.

На відміну від мітозу з однієї материнської клітини утворюються 4 дочірні, кожна – з гаплоїдним набором хромосом.

На відміну від мітозу в мейозі відбувається редукція числа хромосом удвічі ($1n; 1c$), у зв'язку з чим мейоз називають редукційним поділом.

Під час мейозу відбувається випадковий розподіл негомологічних хромосом, що підвищує різноманітність комбінацій хромосом у гаметах. Число комбінацій хромосом в одній гаметі може бути 2^{23} , що складає 8 388 608 варіантів. Число можливих комбінацій в одній батьківській парі дорівнює добутку ймовірностей кожної гамети ($2^{23} \times 2^{23}$), тобто 2^{46} .

У профазі першого мейотичного поділу на стадії зиготени відбувається кон'югація гомологічних хромосом, а на стадії пахітени – кросинговер (взаємний обмін гомологічних ділянок хроматид), який проходить на самому початку мейозу, коли гомологічні хромосоми кон'югують між собою, що також підвищує різноманітність комбінацій хромосом у гаметах, однак у меншій мірі, ніж випадковий розподіл негомологічних хромосом.

У результаті сперматогенезу утворюються чотири функціонально активні гамети, здатні до запліднення. Сперматогенез починається в період статевого дозрівання і завершується утворенням зрілих сперматозоїдів.

У результаті овогенезу утворюється одна зріла яйцеклітина, яка успадкувала всю цитоплазму материнської. Овогенез починається в ранньому ембріональному періоді розвитку, потім зупиняється на тривалий період і завершується тільки після запліднення.

Рекомбінація – це утворення нових комбінацій хромосом у гаплоїдних продуктах мейозу. Існують чотири можливих варіанти розміщення бівалентів у метафазі I і відповідні їм набори хромосом у гаплоїдних клітинах. Рекомбінація материнських і батьківських хромосом відбувається на основі взаємнезалежної орієнтації бівалентів. Завдяки цьому утворюються клітини з різними поєднаннями материнських і батьківських хромосом. Кількість можливих рекомбінацій дорівнює 2^n , де n – гаплоїдне число хромосом. У людини, наприклад, може утворюватися 2^n , тобто 8388608 комбінацій хромосом.

До нерегулярних типів статевого розмноження відносяться партеногенез, апоміксис, гіногенез та андрогенез. Розмноження організмів без запліднення називають *апоміксисом* (гр. *аро* – без і

mixix – змішування). Залежно від того, що дає початок новому зародку – яйцеклітина чи вегетативна клітина, – розрізняють дві основні форми апоміксису – партеногенез та апогамію.

Партеногенез є однією з модифікацій статевого розмноження, при якій жіноча гамета розвивається в новий організм без запліднення. Це одностатеве розмноження.

Розрізняють *облігатний партеногенез*, при якому яйцеклітини здатні лише до партеногенетичного розвитку, і *факультативний партеногенез*, коли яйцеклітини можуть розвиватися партеногенетично або ж запліднюватися. Повний природний партеногенез завершується розвитком статевозрілих особин. Він зустрічається в усіх безхребетних і хребетних тварин, крім ссавців, у яких партеногенетичні зародки елімінуються на ранніх стадіях ембріогенезу.

Залежно від числа хромосом у жіночій гаметі, з якої починається розвиток, розрізняють два види партеногенезу – *гаплоїдний* і *диплоїдний*. У багатьох комах (мурашок, бджіл, ос) відбувається мейоз і утворюються гаплоїдні гамети. Окремі яйцеклітини запліднюються і з них утворюються диплоїдні самки, а з незапліднених яєць розвиваються фертильні гаплоїдні самці.

У попелиць відбувається диплоїдний партеногенез, за якого овоцити самки зазнають особливої форми мейозу без розходження хромосом. Унаслідок цього всі хромосоми ($2n$) переходять в яйцеклітину, а полярні тільця не одержують жодної хромосоми. Диплоїдні яйцеклітини розвиваються в материнському організмі і молоді самки народжуються вже сформованими, а не вилуплюються з яєць. Такий процес називають живородінням. Він може продовжуватися протягом кількох літніх поколінь до того часу, поки в одній з клітин не відбудеться нерозходження хромосом, внаслідок чого утвориться клітина, яка містить усі пари аутосом і одну X-хромосому. З такої клітини партеногенетично розвивається самець попелиці. Ці осінні самці і партеногенетичні самки продукують унаслідок мейозу гаплоїдні гамети і починають розмножуватися статеві. Запліднені самки відкладають диплоїдні яйця, які зимують, а

навесні з них вилупляться самки, які розмножуються партеногенетично.

При апогамії гамети не утворюються, а зародок розвивається з синергіди або антиподи. Найбільшого поширення і різноманітності апоміксис набув у квіткових рослин. Він характерний для 300 родів із 43 родин рослин.

До партеногенезу належить також *гіногенез* – такий спосіб розмноження організмів, при якому сперматозоон проникає в яйцеклітину, стимулює її розвиток, але його ядро не зливається з ядром яйцеклітини. Розвиток зародка відбувається за рахунок активованого жіночого ядра.

Гіногенез виявлено у окремих видів нематод, риб, земноводних і покритонасінних рослин Штучний гіногенез викликають заплідненням яйцеклітин спермою віддалених видів, вилученням чоловічого ядра з яйцеклітини, опроміненням, хімічними агентами тощо.

У разі партеногенезу і гіногенезу нащадки одержують генетичний матеріал лише від матері.

Андрогенез є протилежністю гіногенезу, оскільки розвиток у цьому випадку здійснюється за рахунок чоловічого ядра. Він може відбуватися тоді, коли ядро яйцеклітини з якихось причин гине до запліднення. Якщо в таку яйцеклітину проникне один сперматозоон, гаплоїдні зародки виявляються нежиттєздатними або слабкими. У разі поліспермії (проникнення в яйце кількох сперматозоонів) два сперматозоони можуть зливатися і утворювати диплоїдне ядро, на основі якого відбувається розвиток. Такі андрогенні особини за багатьма ознаками копіюють батька.

Питання для самоконтролю.

1. Що таке мейоз? З яких двох послідовних поділів він складається?
2. Чим інтерфаза відрізняється від інтеркінезу?
3. Охарактеризуйте фази редукційного поділу.
4. Що таке кон'югація? На якій стадії профазі першого мейотичного поділу вона відбувається?
5. Коли відбувається кросинговер? В чому суть цього процесу?
6. Як називаються об'єднані пари гомологічних хромосом?

7. Охарактеризуйте фази еквацийного поділу.
8. Яке біологічне значення мейозу?
9. Що таке гаметогенез?
10. Які клітини утворюються в результаті сперматогенезу та овогенезу? Коли починаються і завершуються ці процеси?
11. Чим облігатний партеногенез відрізняється від факультативного?
12. Що таке апоміксис, для яких організмів він характерний?
13. При яких модифікаціях статевого розмноження нащадки отримують генетичний матеріал лише від матері?
14. Доведіть, що гіногенез та андрогенез є протилежними процесами.
15. Чи можна штучно викликати гіногенез? Відповідь обґрунтуйте.

Тема 6. Кількісні та структурні порушення хромосом в ході мітозу і мейозу.

Мета: вивчити особливості кількісних та структурних порушень каріотипу людини.

Матеріали та обладнання: постійні препарати клітин людини, мікроскопи з імерсією, рисувальні апарати або окулярні сітки.

Завдання.

1. Вивчити кількісні порушення хромосом під час мітозу та мейозу.
2. Встановити зміни, які відбуваються під час різних структурних порушень у хромосомах.
3. Вивчити символи, за допомогою яких позначають перебудови хромосом.

Хід роботи.

1. Розглянути готові препарати каріотипу людини, які мають структурні або кількісні порушення хромосом і порівняти їх із малюнком нормального каріотипу.

2. Підрахувати кількість хромосом на готових препаратах та за допомогою символів записати їх аномалії.

Проведені дослідження дають можливість зробити висновок про морфологічні та кількісні перебудови хромосомного набору людини.

Основний зміст.

Незважаючи на те, що найбільш важлива закономірність мітотичних і мейотичних поділів – впорядкована редукція генетичного матеріалу встановлена наприкінці ХІХ ст., точне число хромосом у соматичних клітинах людини (46) вдалося визначити лише у 1956 р. Д. Тіо і А. Льовану.

Отримати точні дані про число хромосом у людини, а також виявити їх аномалії, пов'язані з хромосомними синдромами, вдалося завдяки методичним новаціям, до яких належать:

- культивування клітин;
- обробка культури клітин колхіцином з накопиченням клітин, що діляться, на стадії метафази, на якій їх зручно вивчати, оскільки хромосоми максимально спіралізовані;
- обробка гіпотонічним розчином, що викликає набухання клітин і “розпрямлення” хромосом, що також полегшує їх вивчення.

Клітини для подібних досліджень отримують з кісткового мозку (наприклад, шляхом пункції груднини), з біоптатів шкіри або м'язів та з лімфоцитів периферичної крові, культивованої з фітогемаглютиніном.

Під час мітозу і мейозу виникають спонтанні порушення структури хромосом. При цьому під впливом різних чинників хромосоми фрагментуються. Фрагменти, тобто шматки пошкоджених хромосом, можуть перекомбінуватися або навіть втрачатися. Інколи втрачаються або неправильно розходяться й цілі хромосоми. Отже, каріотип змінюється, може еволюціонувати, і постійність його є відносною.

Зміни хромосомного набору можуть виникати під впливом різних причин і викликають порушення генного балансу та хромосомні хвороби, які зумовлені *кількісними* або *структурними* змінами хромосом (відповідно геномними або хромосомними мутаціями).

До геномних мутацій належать ті зміни, які пов'язані з числом хромосом. Збільшення кратності повного гаплоїдного набору хромосом більш ніж у два рази називається *поліплоїдією* ($3n$; $4n$; $5n$). *Аутоплоїдія* – виникає як результат поділу хромосом без подальшого поділу клітини. *Анеуплоїдія* – зміна кількості

хромосом в диплоїдному наборі, некратному гаплоїдному ($2n+1$; $2n-1$).

У патології людини проявляється як триплоїдія, так і тетраплоїдія. Можливі зміни в одній з пар у бік втрати гомолога (*моносомія*) або придбання додаткового гомолога (*трисомія і тетрасомія, тобто анеуплоїдія*).

Серед полісомій виділяють *повні* або *регулярні* (збільшення на цілу хромосому: трисомія, тетрасомія, пентасомія) та *мозаїчні стани*, коли організм сформований із 2-3 клітинних клонів.

Аномалії в соматичних клітинах, які виникають за їх життя, не викликають яких-небудь виражених патологічних змін, але їх нагромадження в соматичних клітинах може бути чинником, що стимулює розвиток клонів злоякісних клітин, а можливо, і процесів старіння.

Механізми геномних мутацій

До механізмів, які лежать в основі геномних мутацій, відносяться: нерозходження хромосом при поділі клітин, “анафазне відставання” і поліплоїдизація.

Нерозходження хромосом може відбуватися як у мітозі, так і в першому або другому поділах мейозу. X-ромосоми, які повинні розділитися під час поділу клітин, залишаються з'єднаними і відходять до одного полюсу. Найчастіше у таку перебудову втягуються акроцентричні хромосоми. В результаті під час дозрівання статевих клітин можуть формуватися аномальні гамети – із зайвою хромосомою (дисомія) і гамети з нестачею хромосоми (нуллісомія). При заплідненні дисомної гамети утворюється трисомна зигота, а від нуллісомної – моносомна. Нуллісомна гамета за аутосомою нежиттєздатна. Трисомна гамета має знижену життєздатність, однак у випадку виживання вона є причиною народження дитини з хромосомною патологією.

Нерозходження хромосом у мітозі під час ділення соматичних клітин може викликати мозаїцизм. У такому організмі будуть присутні три клони клітин: з нормальним каріотипом, трисомією і моносомією.

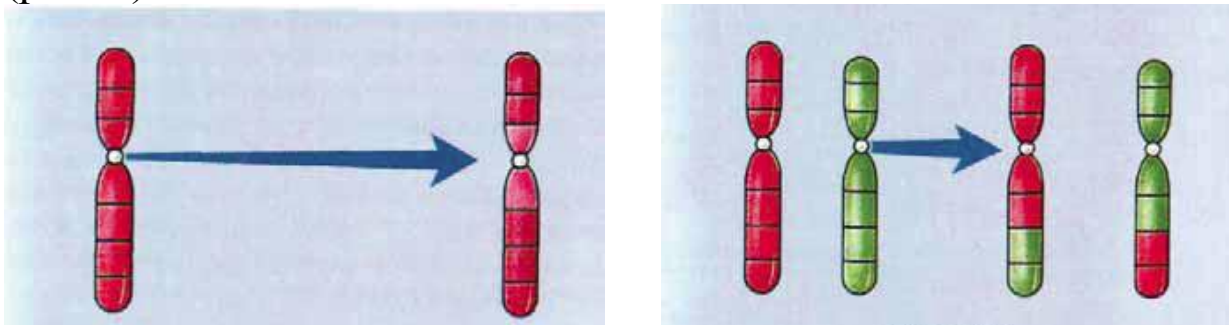
“Анафазне відставання”. Втрата окремої хромосоми (моносомія) може мати місце під час анафази, коли одна

хромосома може відстати від інших. Якщо це відбувається на перших стадіях дроблення, формується мозаїцизм, під час якого в організмі є два клони клітин з нормальним каріотипом і моносомією.

При поліплоїдизації у кожній клітині геном представлений більше ніж двічі. У людини виявлена триплоїдія, при якій число хромосом дорівнює $3n = 69$ і тетраплоїдія, при якій число хромосом дорівнює $4n = 96$.

Характерні клінічні прояви аутосомних синдромів зумовлені незначними за розмірами хромосомними сегментами. До найбільш розповсюджених захворювань з порушенням кількості хромосом відноситься трисомія 21 (наявність 47 хромосом замість 46 за рахунок зайвої хромосоми 21-ї пари). Трисомія по сегменту $18q11$ пов'язана з характерними фенотипічними проявами – синдрому Едвардса, втрата сегмента $5p15$ – синдрому “котячого крику”, трисомія- X ($47, XXX$), синдром $47, XYY$, $47, XXY$ – синдром Клайнфельтера. До геномних мутацій відносяться також трисомія-13 – синдром Патау, трисомія- $9p$ – синдром Реторе.

Структурні зміни (хромосомні мутації) можуть полягати у переміщенні матеріалу в рамках однієї хромосоми (*інверсії*), або між двома і більше хромосомами (*транслокація*), не змінюючи балансу генного набору в цілому і не завдаючи шкоди здоров'ю (рис. 1).



Інверсія

Транслокація

Рис. 1.

Але при утворенні гамет у носіїв таких перебудов виникають незбалансовані гамети. При розходженні транслокованих хромосом у гаметогенезі баланс порушується, гамета може

придбати хромосому з нестачею матеріалу або його надлишком. При злитті з нормальною гаметою іншого організму можливі чотири типи зигот: нормальна, перебудована збалансована, частково трисомна та частково моносомна. Із зиготи другого типу розвивається організм – носій збалансованої транслокації з нормальним здоров'ям, із зигот 3 та 4 типу розвиваються організми з хромосомними хворобами.

Структурна зміна може первинно змінювати генний баланс хромосоми. До таких змін відносять *делеції* і *дуплікації* (рис. 2).

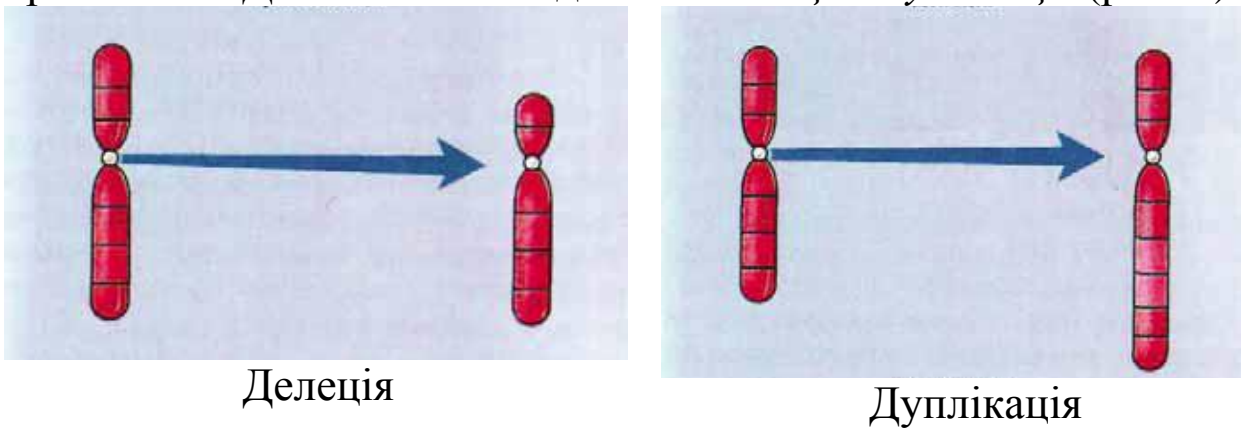


Рис. 2.

Делеції – втрата частини хромосоми без її переносу на іншу. Вони викликають зміну фенотипу, але якщо втрачені гени є життєво необхідними, то це призводить до смерті або патології. Дуплікації – подвоєння якої-небудь хромосомної ділянки. Це впливає в основному на фенотип, оскільки гени лише додаються, а не втрачаються. *Нехватки* – хромосома втрачає кінцеві фрагменти і втрачені ділянки видаляються за межі ядра в ході мейозу. В клітині можуть виникати комбіновані порушення хромосомного набору. Більшість делецій та дуплікацій летальні (якщо навіть організм життєздатний, то їх носії все одно не можуть залишити потомство).

До хромосомних перебудов відносяться *транслокації* – мутації, що пов'язані з обміном ділянками між негомологічними хромосомами або прикріплення ділянки однієї хромосоми до хромосоми негомологічної пари.

Серед них виділяють: *реципрокні*, або збалансовані (взаємний обмін ділянок без втрати матеріалу) *нереципрокні*, або незбалансовані (перенесення ділянки однієї хромосоми на іншу з

втратою або добавкою спадкового матеріалу), тип центричного злиття, або *робертсонівський* (після розриву хромосом у біляцентромірній ділянці з'єднуються два фрагменти з центромерами, які зливаються в одну, причому одна інактивується). Характерні для транслокаційної форми хвороби Дауна (рис. 3).

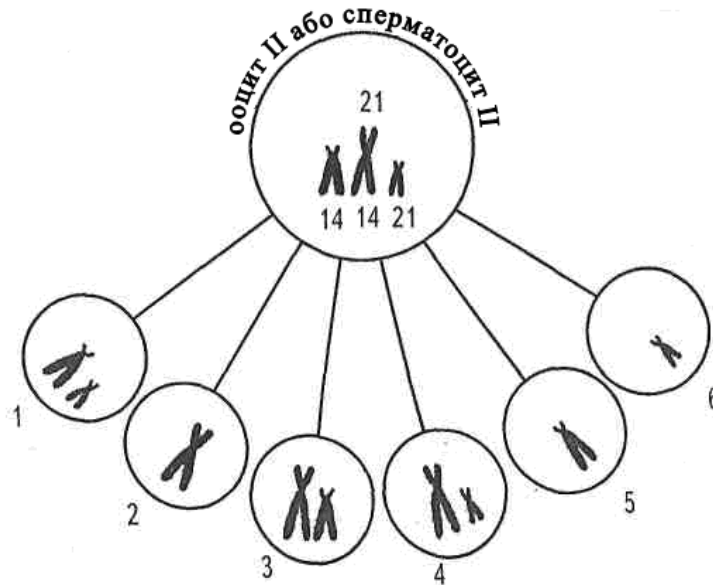


Рис. 3. Тип гамет у носіїв робертсонівської транслокації 21/14:

- 1 – моносомія-14 і 21 (норма); 2 – моносомія-14 і 21 з робертсонівською транслокацією; 3 – дисомія-14 і моносомія-21; 4 – дисомія-21, моносомія-14; 5 – нулісомія-21; 6 – нулісомія-14.

Транспозиції – це вставка невеликого фрагменту хромосоми, що несе декілька генів в якусь іншу ділянку хромосоми або перенесення частини генів в інше місце.

До внутрішньохромосомних перебудов відносяться:

- *ізохромосома* – хромосома з двома ідентичними плечами: або довгими, або короткими. Лінія розриву проходить по центромері;

- *інверсія* – поворот ділянки хромосоми на 180 градусів з наступним з'єднанням розривів у новому порядку. Інверсії розділяються на пери- і парацентричні в залежності від того, одне чи двоє плеч задіяні у перебудові;

– *кільцева хромосома* – утворення хромосоми у вигляді кільця, пов'язане з втратою її теломерних хромосом;

– *фрагментні хромосоми*, тобто фрагменти, які не містять центромери чи її частини, що називаються ацентричними.

Більша частина випадків хромосомних хвороб зумовлена наявністю у здорового батька чи матері робертсонівської транслокації або збалансованих реципрокних транслокацій між двома чи більшою кількістю хромосом та інверсій.

Хромосомні хвороби зустрічаються у середньому з частотою 0,7-0,8 % серед новонароджених. Частота хромосомних перебудов у ембріонів значно вища. Вважається, що 30-40 % запліднених яйцеклітин гинуть на стадії зиготи-бластоцисти (перші тижні після запліднення), тобто до імплантації. У першому триместрі вагітності хромосомні перебудови відмічаються у 50 % спонтанних абортів, у другому триместрі їх кількість знижується до 25-30 %, а після 20-го тижня – до 7 %.

Отже, більша частина хромосомних мутацій припиняють розвиток зародка на ранніх стадіях вагітності, що викликає спонтанні аборти. Лише відносно невелика кількість хромосомних аномалій збалансована і не супроводжується вираженою патологією розвитку.

Важкість клінічної картини при аномаліях хромосом залежить від величини хромосомного дисбалансу. Тому повні трисомії зустрічаються рідше, ніж часткові. Повні трисомії за великими хромосомами серед живонароджених взагалі не виявлені, як і моносомії по аутосомах.

Чим більше у хромосомі гетерохроматину, тим більша ймовірність виявлення перебудов. Цим пояснюється найбільша частота повних трисомій по хромосомах 8, 9, 13, 18, 21, X, Y.

Перебудови хромосом позначаються такими символами.

1. Мозаїцизм клітинних ліній або відношення частки клітин з нормальним та аномальним каріотипом: 46, XX/47, XXX (50 % / 50 %).

2. Додаткова хромосома позначається знаком “+”, наприклад: 47, XX,+21 – це каріотип з додатковою хромосомою 21.

3. Втрата хромосоми або її частини (делеція) позначається знаком “-” поруч із символом плеча чи символом *del*, наприклад,

синдром “котячого крику” можна позначити як 46, XX, 5 p⁻ або як 46, XX, *del* (5 p13).

4. Транслокація – *t* (у випадку незбалансованої транслокації) або *dic* –дицентрик (у випадку дицентричної хромосоми). Наприклад: незбалансована транслокація між акроцентричними хромосомами 46, XX, *t* (14; 21) або 46, XX, *dic* (14; 21) (*p*11; *q*22).

5. Реципрокна транслокація – *rcp*. Наприклад: 46, XX, *rcp* (2; 5) (*q*21; *q*31).

6. Робертсонівська транслокація – *rob*. Наприклад: 46, XX, *dic* (21; 21) (*q*11; *q*11), чи транслокаційна форма синдрому Дауна.

7. Ізохромосома – *i*. Наприклад: 46, X, *i* (*Xq*) – наявні 2 довгих плеча X-хромосоми, які розділені центромерою.

8. Інверсія – *inv*. Наприклад: 46, XX, *inv*(3) (*p*25; *q*21), тобто ділянка хромосоми 3, розташована між точками *p*25 і *q*21 інвертована.

9. Інсерція – *ins*. Наприклад: 46, XY, *ins* (16) (*p*12-*pter*) чи вставка у кінці короткого плеча, *ter* – кінець.

10. Дуплікація – *dup*. Наприклад: 46, XY, *dup*(3)(*q*21-*qter*) чи дуплікація на термінальному кінці довгого плеча.

11. Кільцева хромосома – *r*. Наприклад: 46, XX, *r*(13).

Тривалість життя особини з хромосомною перебудовою залежить від величини хромосоми, її генного складу. Має значення кількість генетично активного (еухроматинового) матеріалу в хромосомі. Повні трисомії у новонароджених виявляються переважно за аутосомами 8, 13, 18, 21, які містять більше гетерохроматинового матеріалу в порівнянні з іншими хромосомами відповідних груп.

Особливо небезпечна втрата генів, що визначають утворення білків, які беруть участь у провідних біохімічних реакціях та забезпечують життєдіяльність клітини.

Характерною ознакою вроджених вад розвитку, зумовлених хромосомним дисбалансом, є їх множинність та системність. Характерні черепно-лицьові дисморфії, вади розвитку скелета, кінцівок, вади внутрішніх органів, серця, сечостатевої і травної систем, нервової системи, відставання в рості та психічному розвитку.

У різних особин одне і те ж хромосомне порушення може бути різної важкості. Наприклад, трисомія 21 (хвороба Дауна) і моносомія X (синдром Шерешевського–Тернера). Внутрішньоутробно гинуть 2/3 ембріонів з трисомією 21, доживає до народження лише 1 із 40-50 ембріонів з моносомією X.

Частота хромосомних аномалій сягає 15 % у дітей з олігофренією і 20-50 % у дітей з порушенням статевого диференціювання (у половині випадків виявляється мозаїцизм).

При повторних та спонтанних абортах, мертвонародженнях, народження дітей з вадами розвитку з частотою до 5 % у одного чи обох батьків виявляються збалансовані перебудови хромосом.

Виявлення хромосомних перебудов використовується для картування генів спадкових хвороб. За допомогою цього методу вдалось картувати на різних хромосомах гени синдрому Ваарденбурга, тип I і тип II, нейрофіброматозу, тип I і тип II.

Наразі цей феномен знайшов своє наукове пояснення. Відповідно до генетичної теорії раку звичайним компонентом клітин організму є так звані протоонкогени, які в результаті дії зовнішніх чинників (вірусів, які включають їх в свій геном, хімічних речовин – канцерогенів) перетворюються в онкогени і можуть викликати рак у людини. У здорової людини ділянки ДНК (протоонкогени) перебувають в неактивному стані, відрізняючись від онкогена лише одним нуклеотидом. Так, наприклад, встановлено, що один з білків продуктів онкогена містить у 12-у положенні амінокислоту валін, а білок відповідного протоонкогена – гліцин. Число описаних онкогенів швидко росте. До початку 90-х років було описано близько 20 онкогенів, а в кінці XX століття – близько 100.

Вважалось, що онкогени попадають в організм разом з вірусами. Ситуація виявилась принципово іншою: віруси захоплюють протоонкогени з ДНК людини, перетворюючись в пухлинні. Онкогени ідентифіковані практично на всіх хромосомах людини.

Таким чином, механізм перетворення протоонкогена в онкоген пов'язаний з включенням в протоонкоген рухомих елементів ДНК – транспозонів з їх наступною амплікацією

онкогенів, а також хромосомними перебудовами, які викликають внутрішньогенні мутації, та точковими мутаціями, що викликають незбалансованість фенотипічного середовища. У процесі онтогенезу ДНК постійно зазнає впливу чинників зовнішнього середовища і пошкоджується. Але цьому процесу протидіють механізми, які усувають пошкодження. З віком кількість пошкоджень ДНК збільшується, а системи репарації порушуються. В результаті ризик онкологічних захворювань підвищується.

Хромосомні перебудови зустрічаються практично в усіх ракових клітинах, однак лише частина з них специфічна для конкретної пухлини. Наприклад, транслокація між 8-ю і 21-ю хромосомами характерна для гострого мієлоїдного лейкозу, а між 9-ю і 22-ю – хронічного мієлоїдного лейкозу.

Хромосомні аберації (транслокації, делеції, інерції та ін.) є одним із механізмів активації протоонкогенів. При багатьох формах лейкозу виявляються високоспецифічні хромосомні перебудови, типові для однієї чи декількох форм хвороби.

Клінічні прояви при аномаліях X-хромосом і Y-хромосом значно легше переносяться організмом, ніж аутосомні перебудови. Це пов'язано з тим, що Y-хромосома майже повністю складається із генетично неактивного гетерохроматину, а у випадку X-хромосоми наявний механізм компенсації дози (лайонізація). Всі X-хромосоми, крім однієї, інактивуються, перетворюючись у гетерохроматичні тільця Барра, які пізно реплікуються. Ймовірність виявлення аномалій статевих хромосом досить висока.

Аномаліями статевих хромосом є синдром Клайфельтера (цитогенетичні варіанти синдрому: 47, XXУ; 48, XXXУ; 49, XXXХУ), синдром Шерешевського–Тернера (45, X0) і синдром трисомії-X (47, ХХХ).

У 1949 р. канадський дослідник М. Барр виявив відмінності інтерфазних ядер кішок і котів. У кожному диплоїдному ядрі самок він знайшов невелике тільце, яке одержало назву *статевого хроматину*, або тільця Барра (рис. 4).

В ядрах клітин kota таких тілець не було. Пізніше виявилось, що тільце Барра, яке інтенсивно забарвлюється основними

барвниками і знаходиться найчастіше біля ядерної мембрани є інактивованою X-хромосомою, яка дещо запізнюється з реплікацією.

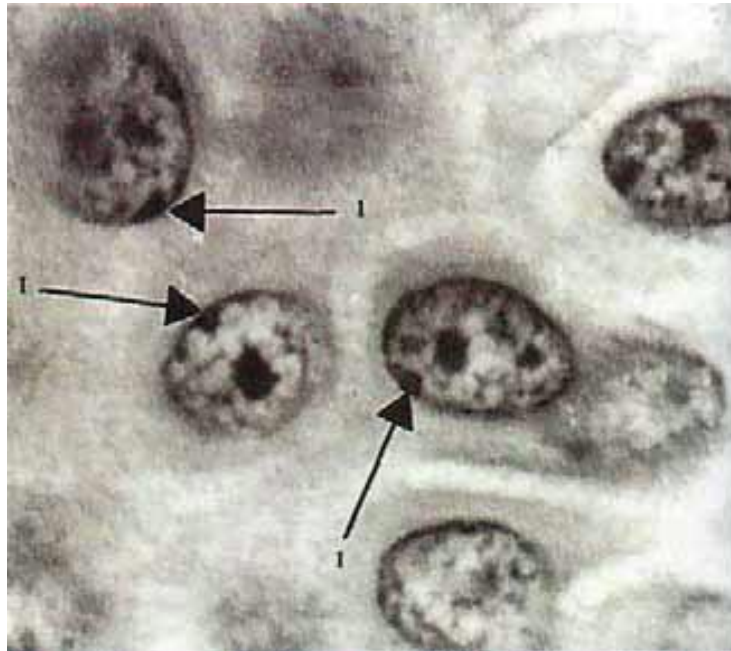


Рис. 4. Статевий хроматин (тілець Барра) (1).

Статевий хроматин можна легко виявити також у клітинах жінок, тоді як у здорових чоловіків його немає. Внаслідок спонтанних порушень розподілу статевих хромосом у мейозі інколи виникають гамети з аномальним хромосомним комплексом (XX, XY, 0), які можуть давати початок зиготі та ембріонам з нетиповим набором статевих хромосом (XXX, XXY, YO, XO, XXXY). За наявності Y-хромосоми зародок людини незалежно від кількості X-хромосом диференціюється в чоловічому напрямі, а за її відсутності – в жіночому.

Нестача або надлишок статевих хромосом призводить до важких порушень функціонування організму, безплідності та розумової відсталості.

Взаємозв'язок між кількістю X-хромосом і тілець Барра в нормі і патології такий: кількість тілець завжди на одиницю менша кількості X-хромосом.

Статевий хроматин легко виявляється під мікроскопом і використовується для ранньої дородової діагностики статі шляхом амніоцентезу.

Амніоцентез – дородовий діагноз, який дозволяє встановити стать плоду і наявність у нього цитологічного або біохімічного дефекту, що є причиною важких спадкових захворювань. Плід розвивається в амніотичній рідині. З нього злушуються клітини і для того, щоб їх добути, кваліфікований спеціаліст проколює голкою шприца матку та амніон і відсмоктує амніотичну рідину разом з клітинами. Вони розмножуються в стерильному поживному середовищі і використовуються для цитоаналізів та біохімічних досліджень.

Якщо діагноз важкого захворювання плоду поставлений, жінка може прийняти рішення про аборт, тому що амніоцентез проводиться у дво-тримісячному віці плоду.

Потреба в цьому виникає тоді, коли в родоводі спостерігалися випадки важких, зчеплених зі статтю, спадкових захворювань.

Питання для самоконтролю.

1. Завдяки яким методам вдалося вивчити аномалії каріотипу людини?
2. Що таке геномні мутації? Чим вони відрізняються від хромосомних?
3. Охарактеризуйте види геномних мутацій.
4. Які хромосомні перебудови відносяться до структурних?
5. Чим інверсії відрізняються від транслокацій?
6. Порівняйте делеції та дуплікації.
7. Охарактеризуйте види транслокацій.
8. Які види внутрішньохромосомних перебудов вам відомі? Охарактеризуйте їх.
9. Що вам відомо про механізми хромосомних мутацій?
10. Що таке анеуплоїдія?
11. Які вам відомі механізми мозаїцизму (міксоплоїдії)?
12. Які наслідки хромосомних перебудов каріотипу людини?
13. З чим пов'язане порушення ембріонального розвитку при хромосомних абераціях?
14. Що таке амніоцентез? Яке його значення?
15. Що вам відомо про статевий хроматин? Для яких хромосом він характерний?

Тема 7. Захворювання з різними типами успадкування.

Мета: вивчити види генних хвороб з різними типами успадкування ознак.

Матеріали та обладнання: роздатковий матеріал.

Завдання.

1. Виділити ознаки для розпізнавання аутосомно-домінантного типу успадкування.
2. Встановити ознаки для розпізнавання аутосомно-рецесивного типу успадкування.
3. Визначити можливі генотипи у дітей у шлюбі хворого чоловіка і здорової жінки при різних видах X -зчепленого успадкування.
4. Записати схеми різних варіантів успадкування ознак.

Хід роботи.

1. Показати схематично генотипи потомків, якщо батько гетерозиготний за аутосомно-домінантним геном (Aa), а мати гомозиготна по нормальному алелю (aa).

2. Встановити ймовірність народження хворої дитини при аутосомно-рецесивному типі успадкування, якщо батьки здорові, але є носіями патологічних генів. Запропонуйте схему успадкування.

3. Покажіть схематично генотипи дітей, народжених у шлюбі жінки-носія і здорового чоловіка при X -зчепленому рецесивному успадкуванні.

4. Проаналізуйте в яких шлюбах найчастіше народжуються діти з аутосомно-рецесивними захворюваннями? Запропонуйте схеми успадкування.

5. Які генотипи батьків, якщо сини здорові, а всі дочки – здорові носії при X -зчепленому домінантному типі успадкування? Запропонуйте схему успадкування.

6. Який генотип жінки з групою крові $A(II)$, якщо у неї народилася дитина з групою крові $O(I)$? Відповідь обґрунтуйте схематично.

Основний зміст.

У генетиці терміни “хвороба” і “синдром” є синонімами. Спадковими називають такі хвороби, етіологічним чинником яких є мутація.

Якщо хвороба розвивається в особин з певною генетичною конституцією під впливом чинників довкілля, то мають на увазі *хвороби зі спадковою схильністю*. Вони поділяються на дві підгрупи. У першій підгрупі етіологічним чинником є генна мутація, проте для її реалізації необхідний специфічний чинник зовнішнього середовища: певні хімічні речовини в їжі, повітрі, лікарські препарати, деякі продукти харчування.

У другій підгрупі етіологічні чинники середовищні, однак ймовірність захворювання і його перебіг залежать від генетичної конституції особини, яка обумовлює ту чи іншу ступінь схильності до різних хвороб.

Спадкові хвороби, крім специфічних ознак, мають спільні ознаки, які необхідно знати фахівцям у галузі спеціальної психології та корекційної педагогіки.

Повторні випадки захворювання у сім'ї – характерна ознака менделюючих захворювань і хвороб із спадковою схильністю. За розподілом цих хвороб серед родичів встановлюють тип їх успадкування. Однак слід пам'ятати, що при малій кількості членів сімей спадкова патологія може характеризуватися спорадичним проявом (тільки в одного члена сім'ї). У той же час сімейний характер хвороби ще не доводить її спадкового характеру. Причиною такого накопичення можуть бути навколишні чинники, у тому числі соціальні.

Генні хвороби – це різнорідна за клінічними проявами, етіологією і патогенезом група захворювань, що успадковуються відповідно до законів Менделя. В основі генних захворювань лежать мутації одного гена. У зв'язку з цим такі хвороби називають моногенними, менделюючими або монофакторіальними.

На сьогодні відомо понад 4500 генних хвороб. Вони виявляються у 4,2-6,5 % новонароджених. На їх частку припадає 8-10 % у структурі загальної смертності дітей до п'ятирічного віку.

Генні (точкові) мутації різноманітні. До них відносяться делеції, інсерції (вставки), експансія (збільшення числа) тринуклеотидних повторів, порушення сплайсингу (процесу дозрівання мРНК), міссенс і нонсенс мутації, які викликають

заміну однієї амінокислоти у білку або зупинку синтезу білка. Кожна з таких мутацій може бути причиною спадкової хвороби. У деяких випадках в одному і тому ж гені можна виявити всі перераховані вище мутації, кожна з яких викликає одну й ту ж генну хворобу. Таким прикладом може служити *фенілкетонурия*, клінічні прояви якої можуть бути обумовлені принаймні мутаціями 30 різних локусів. У гені *муковіцидозу* таких мутацій більше 300, що зумовлює високу частоту даного захворювання. З іншого боку, мутації в межах одного гена можуть викликати різні хвороби. Генні мутації можуть порушувати функції структурних, транспортних, ембріональних білків та білків-ферментів. Мутації, які викликають спадкові хвороби, називають *патологічними*.

Клінічні симптоми патологічних мутацій можуть виявлятися в різні періоди онтогенезу, проте у своїй більшості час реалізації подібної мутації не перевищує 20 років. Лише близько 10 % генних хвороб розвивається у старшому віці. Близько 25 % всіх випадків моногенних хвороб є вродженими.

Схожа клінічна картина може виявлятися при мутаціях різних генів (генокопіювання) і при дії екзогенних (зовнішніх) чинників (фенокопіювання). Якщо ж мутантний генотип не виявляється завдяки зовнішнім впливам, наприклад, лікувальним заходам, то такий феномен називають нормокопіюванням.

Виходячи з генетичного принципу, виділяють генні хвороби з *аутосомно-домінантним, аутосомно-рецесивним, X-зчепленим рецесивним, X-зчепленим доміантним, Y-зчепленим (голандричним) і мітохондріональним (цитоплазматичним) типами успадкування.*

Тип успадкування генного захворювання залежить від локалізації патологічної мутації на аутосомі або статевій хромосомі, від її доміантності або рецесивності, а також від того, де вона виникла: в ядерній ДНК або мітохондріальній.

Патологічні мутації, що виникають в Y-хромосомі, найчастіше порушують формування сім'яників або сперматогенез. Такі мутації успадковуються рідко, тому що викликають порушення фертильності особини. Закономірності даного типу успадкування можна простежити на прикладі мутації, характерною ознакою якої є "волохаті вуха".

Виділяють генні хвороби із встановленим первинним дефектом (приблизно 9-10 % всіх випадків) та хвороби з невстановленим первинним дефектом. На частку останніх припадає більше 90 % всіх випадків.

Встановлення первинного молекулярного дефекту має на меті визначення виду мутації у конкретному гені. Первинні дефекти мутантних алелей можуть виявлятися у чотирьох варіантах: відсутність синтезу білка, синтез аномального білка, недостатній синтез білка і надлишковий синтез білка. Вияв первинного біохімічного дефекту пов'язаний з виявленням простої біохімічної реакції, у виконанні якої бере участь аномальний білок. На основі первинного біохімічного дефекту виникає патогенез генної хвороби, яка у різноманітних відхиленнях у розвитку формує характерний фенотип.

Велика група генних хвороб (більше 700 форм, у тому числі 200 з встановленим первинним дефектом, тому що картовані мутації, встановлений вид мутації і помилки у синтезі білкової молекули) відноситься до так званих вроджених хвороб обміну. У зв'язку з тим, що причиною подібних хвороб є ферментні порушення, такі хвороби називають також *ензимопатіями*. Серед них вроджені порушення обміну амінокислот, вуглеводів, ліпідів, пуринів, біосинтезу гормонів, порфіринового і білірубінового обміну, обміну металів, еритронону, лімфоцитів і лейкоцитів, транспортних систем нирок.

Якщо порушені ферменти лізосом, то не відбувається самоочищення організму від мертвих клітин, розвиваються хвороби накопичення. Виділяють й інші хвороби клітинних органел: мітохондріальні та пероксисомні.

Фахівцю у галузі корекційної педагогіки та психології необхідно знати ознаки генних хвороб у дітей молодшого віку. Це буде сприяти ранньому розпізнаванню, направленню на медико-генетичне консультування і розробці адекватних методів медико-психолого-педагогічної корекції, лікуванню та профілактиці відхилень у розвитку.

На першому році життя показанням для направлення на медико-генетичне консультування і лабораторну діагностику є затримка психомоторного та фізичного розвитку, якщо вона

поєднується із судомними випадками і ознаками психічної деградації у перші місяці життя. Чинниками, які викликають підозру, є також незвичайний запах сечі і тіла дитини, жовтяниця, блювання, м'язова гіпо- або гіпертонія у поєднанні із судомами та комою. Такі стани можуть спостерігатися при вроджених порушеннях обміну. Якщо немає екзогенних причин, то на ензимопатичну природу хвороби можуть вказувати діарея і гіпотрофія у дитини із затриманим фізичним і психомоторним розвитком, а також збільшення печінки та/або селезінки.

На другому році життя важливо звернути увагу на дані анамнезу, які свідчать про прогредієнтний характер недомагання з поступовою втратою раніше набутих навичок після періоду нормального розвитку.

У всіх випадках має насторожувати наявність у дитини психічного недорозвитку без будь-якої причини, а також поєднання затримки фізичного розвитку, гротескної зовнішності, недостатньої рухливості суглобів, гідроцефально-гіпертензійного синдрому, помутніння рогівки, прогресуючого зниження слуху, катаракти, ураження нирок, підвивиху кришталика, зміни структури волосся, збільшення печінки та селезінки. Такі симптоми характерні для хвороб нагромадження. Слід також звернути увагу на дітей з епілептичними випадками, ознаками інтоксикації, блювотою, діареєю, алалією. Ознаками ферментативної недостатності можуть бути також гіпертрофія без видимої причини, непереносимість окремих продуктів харчування та нефролітіаз (сечокам'яна хвороба).

До найважливіших особливостей генних хвороб відносяться їх клінічний *поліморфізм* та *генетична гетерогенність*. Суть генетичної гетерогенності полягає в тому, що різні мутації можуть супроводжуватися подібними фенотипними проявами, що ускладнює клінічну діагностику. Наприклад, глухота може бути пов'язана з різними домінантними, рецесивними та X-зчепленими мутаціями. Суть клінічного поліморфізму полягає у тому, що мутації в одному і тому ж локусі можуть викликати різні за тяжкістю форми хвороби. Наприклад, міопатія Дюшенна (важка форма) розвивається при повній блокаді синтезу дибрефіну, а міопатія Беккера (легка форма) – при частковій.

Причинами клінічного поліморфізму можуть бути експансія тринуклеотидних повторів, різна доза генів (наприклад, при гомозиготизації домінантних генів), гени-модифікатори, вплив генотипу і зовнішнього середовища.

Поширеність генної хвороби вважається високою, якщо її частота серед новонароджених перевищує 1 : 10000, низькою, якщо даний показник опускається до 1 : 100000 новонароджених. До найчастіших відносяться приблизно 15 генних хвороб. Сюди належать, зокрема, фенілкетонурія, вроджений гіпотиреоз, синдром Мартіна–Бела, муковісцидоз, міодистрофія Дюшенна–Беккера, нейрофіброматоз (тип I і тип II) та ін. До рідкісних генних хвороб відносяться ахондроплазія, тирозинемія (тип I), лейциноз або хвороба “кленового сиропу”.

Хвороби з аутосомно-домінантним типом успадкування

При аутосомно-домінантних захворюваннях тільки шлюби $Aa \times aa$ мають практичне значення. Гомозиготний за патологічним домінантним геном генотип хворого одного з батьків (шлюб $AA \times aa$) можливий тільки при асортативності (вибірковості, не випадковості) шлюбів у популяції. Такі шлюби мало ймовірні із-за відносної рідкості і зниженої репродуктивної здатності хворих із вродженими хворобами або з хворобами з аутосомно-домінантним типом успадкування, які виявляються у дитинстві. У літературі є дані про можливість зміни і збільшення важкості захворювання при гомозиготизації аутосомно-домінантних генів. Так, Фогель і Мотульський (1989) наводять випадок олігодактилії у дитини (AA) від шлюбу двоюрідних сибсів з брахідактилією ($Aa \times Aa$).

Якщо один з батьків гетерозиготний за аутосомно-домінантним геном (Aa), а інший гомозиготний по нормальному алелю (aa), то в такому шлюбі можливі наступні варіанти генотипів у нащадків:

Батьки $Aa \times aa$

Гамети $A \ a \ a \ a$

Діти $Aa; Aa; aa; aa$

Таким чином, кожна дитина у шлюбі хворого (Aa) зі здоровим (aa) має 50 %-у ймовірність (ризик) отримати нормальний алель (a) і бути здоровою, а також ймовірність (ризик) успадкувати

патологічну мутацію (A) і бути хворою. При цьому співвідношення здорових і хворих дітей у потомстві становить 1:1 і не залежить від статі дитини.

Для хвороб з аутосомно-домінантним типом успадкування характерна частота патології у гетерозиготних носіїв (Aa) у кожному поколінні і співвідношення 1:1 хворих і здорових серед сибсів. Для генних хвороб з даним типом успадкування типові неповна пенетрантність (прояв) і експресивність (виразність). Остання стосується не тільки різних родин, але і членів однієї і тієї ж сім'ї, утруднюючи діагностику. Захворювання з аутосомно-домінантним типом успадкування можуть бути як вродженими, так і виявлятися в будь-якому віці. Наприклад, *хорея Гентінгтона* і *хвороба Альцгеймера* виявляються у віці 35-40 років і після 60 відповідно. Нарешті, аутосомно-домінантним хворобам властивий перебіг з підвищеною важкістю і навіть зміною фенотипу у гомозиготних домінантних особин.

Практично в усіх хворих, які страждають на патологію з аутосомно-домінантним типом успадкування, відзначається порушення репродуктивної функції, а іноді й стерильність, що може бути пов'язано як з біологічними, так і соціальними чинниками. Так, новими мутаціями обумовлено 80-90 % всіх випадків ахондроплазії, 30-50 % випадків нейрофіброматозу-1. Винятком з цього правила є хвороби з пізнім початком, коли до початку хвороби дітонародження вже закінчено. Для батьків дитини з новою мутацією, яка виникла у статевій клітині одного з них, повторний ризик народження хворої не перевищує популяційний, а для самої дитини дорівнює 50 %. Ймовірність виникнення домінантної мутації у статевій клітині у літніх батьків вища, ніж у молодих.

Прикладами захворювання з аутосомно-домінантним типом успадкування можуть служити *синдроми Ваарденбурга, Марфана, Маршалла, Стіклера, нейрофіброматоз Реклінгаузена, нижньощелепний дизостоз*.

Для розпізнавання аутосомно-домінантного типу успадкування найбільш важливими є наступні ознаки:

– ознака (хвороба) виявляється в кожному поколінні без пропусків (вертикальний тип успадкування), виключаючи випадки неповної пенетрантності гена;

– будь-яка дитина хворого з аутосомно-домінантним захворюванням має 50 %-й ризик успадкувати це захворювання від батьків;

– неуражені члени сім'ї не можуть мати хворих дітей;

– частота і передача аутосомно-домінантних захворювань не пов'язана зі статтю, тобто особи чоловічої і жіночої статі уражаються однаково часто.

Хвороби з аутосомно-рецесивним типом успадкування

Аутосомно-рецесивні захворювання проявляються тільки у гомозигот, які отримують по одному рецесивному гену від кожного з батьків. Захворювання може повторюватися у сибсів пробанда, поширюючись вширину у межах одного покоління (горизонтальний тип успадкування). Характерним типом шлюбу при аутосомно-рецесивних захворюваннях є шлюб ($Aa \times Aa$): батьки здорові, але є носіями патологічних генів. У такому шлюбі ймовірність народження хворої дитини становить 25 %.

Батьки	Aa	\times	Aa	
Гамети	A	a	A	a
Діти	AA ;	Aa ;	Aa ;	aa
	25%	50 %	25 %	

У зв'язку з тим, що хворі діти народжуються у здорових батьків, такі сім'ї можна виявити тільки після народження хворої дитини, ретроспективно встановити генотипи батьків і повторний ризик народження хворої дитини. Носії аутосомно-рецесивного гена – рідкісне явище, тому їх випадкова зустріч мало ймовірна. Навпаки, при кровно-родинних шлюбах ймовірність такої зустрічі підвищується, тому що обоє можуть успадкувати рідкісний рецесивний ген від загального предка. Якщо, наприклад, подружжя є двоюрідними братом і сестрою, то такий ген вони можуть успадкувати від баби чи діда.

За аутосомно-рецесивним типом успадковуються переважна більшість вроджених порушень обміну речовин, муковісцидоз, синдроми Лоуренса–Муна, Барді–Бідля та інші. На сьогоднішній день основними методами їх попередження є медико-генетичне

консультування і пренатальна (допологова) діагностика. Важливе значення має можливість виявлення гетерозиготних носіїв.

Шлюби $Aa \times aa$ зустрічаються досить рідко. Зустріч подружжя з такими генотипами більш ймовірна, якщо шлюб кровно-споріднений. Можливі такі випадки, коли хворий (aa) чоловік обирає дружину з родини з аналогічною недугою, наприклад глухотою. Характер розщеплення потомства при таких шлюбах імітує аутосомно-домінантний тип успадкування.

Батьки	Aa	\times	aa
Гамети	A a		a a
Діти	Aa ; Aa ;		aa ; aa
	50%		50%

У деяких випадках хворі діти з аутосомно-рецесивною патологією народжуються також в шлюбах $aa \times aa$. У такому випадку ймовірність народження хворої дитини становить 100 %.

До аутосомно-рецесивних хвороб відносяться *муковіцидоз, більшість вроджених дефектів обміну, синдром Ушера, синдроми Лоуренса–Муна і Барді–Бідля.*

Коротка характеристика аутосомно-рецесивного типу успадкування включає:

- захворювання простежуються у родоводі по горизонталі (частіше в межах одного покоління), в основному серед сибсів пробанда;
- повторний ризик народження хворої дитини у здорових батьків складає 25 %;
- відзначається підвищена частота кровно-споріднених шлюбів серед батьків пробандів;
- обидві статі уражаються з однаковою частотою.

X-зчеплене успадкування

Гени, які локалізовані на статевих хромосомах, називаються зчепленими зі статтю. Зчеплені зі статтю гени можуть знаходитися як на X -хромосомі, так і на Y -хромосомі. Проте в клінічній генетиці практичне значення мають X -зчеплені захворювання, тобто такі, при яких патологічні гени знаходяться на X -хромосомі.

Розподіл X -зчепленої ознаки у потомстві залежить від розподілу X -хромосоми, яка несе аномальний ген. Оскільки у

жінок є дві X -хромосоми, а у чоловіків одна, то можливі наступні варіанти генотипів: у чоловіків – $XA Y$; $Xa Y$, у жінок – $XA XA$; $XA Xa$; $Xa Xa$; (XA – домінантний ген, розташований на X -хромосомі, Xa – рецесивний ген, розташований на X -хромосомі).

Отже, у жінок можливі гомозиготний за домінантною алеллю генотип, гетерозиготний генотип і гомозиготний за рецесивною алеллю генотип. У чоловіків можливий тільки гомозиготний генотип, тому що алель, яка знаходиться на X -хромосомі, у чоловіка не має пари на Y -хромосомі.

X-зчеплене рецесивне успадкування

X -зчеплені рецесивні захворювання проявляються у чоловіків, які мають відповідний ген, а у жінок тільки у разі гомозиготного стану (що спостерігається дуже рідко), частіше при кровно-споріднених шлюбах.

За X -зчепленим рецесивним типом успадковуються синдром Мартіна–Бела, гемофілія A і B , дальтонізм тощо.

Типовим прикладом X -зчепленого рецесивного захворювання є гемофілія A – незгортання крові внаслідок дефіциту восьмого фактора згортання крові.

Клінічні ознаки включають часті й тривалі кровотечі навіть з невеликої ранки, крововиливи у внутрішні органи і суглоби. Частота захворювання – 1 на 10000 новонароджених хлопчиків. Гемофілією страждають, як правило, чоловіки, причому матері останніх – здорові жінки, які є носіями рецесивного гена гемофілії. Якщо чоловіки-гемофіліки одружуються із здоровими жінками, то їхні сини успадкують хромосому Y , вільну від цього гена. Вони здорові і не мають гена гемофілії. Дочки чоловіків-гемофіліків фенотипічно здорові, але всі є гетерозиготними за геном гемофілії, тобто є носіями цього гена. Їхні сини у 50 % випадків також успадкують гени гемофілії і виявляться хворими. Гетерозиготними будуть і 50 % дочок такої матері. Оскільки у хлопчиків немає другої X -хромосоми, то рецесивний ген гемофілії виявляє свою дію, і вони страждають на гемофілію. У дівчаток дві X -хромосоми, на другій X -хромосомі локалізований домінантний (нормальний) ген, тому успадкований рецесивний ген не виявляє своєї дії – дівчатка не хворіють гемофілією. Таким

чином, у розглянутому випадку 50 % хлопчиків будуть вражені гемофілією і 50 % дівчаток виявляться гетерозиготними носіями гемофілії.

Відомі випадки, коли гемофілією хворіють жінки, але вони мають місце лише тоді, коли дівчатка народжуються від батьків, один з яких є гемофіліком (батько), інший – гетерозиготним носієм (мати). Ймовірність такого шлюбу невелика.

Передача рецесивного гена, який детермінує гемофілію, від гетерозиготних носіїв до їхніх дочок, внуків і т. д., які стають гетерозиготними носіями і сини яких у 50 % випадків хворіють на гемофілію, добре простежується при ознайомленні з генеалогією деяких сімей у Європі. Їхній родовід іде від англійської королеви Вікторії, гетерозиготної за геном гемофілії. Від гемофілії померли три правнуки королеви Вікторії – іспанські інфанти Альфонс, Гонзало і Джеймс, які були синами Альфонса XIII і Вікторії-Євгенії Баттенбергської. Гемофіліком був також син останнього російського царя Миколи II Олексій, який успадкував ген гемофілії від своєї матері, цариці Олександри Федорівни (Аліси), а остання, у свою чергу, отримала його через матір від своєї прабабусі – королеви Вікторії.

Іншим цікавим прикладом успадкування генів, зчеплених з X-хромосою, є успадкування дальтонізму (колірної сліпоти). Успадкування дальтонізму відбувається аналогічно успадкуванню гемофілії, тому що рецесивний ген локалізований на хромосомі X. Батько передає X-хромосому всім дочкам, а мати передає одну з її двох X-хромосом всім дітям. У зв'язку з цим сини матері-дальтоніка теж дальтоніки, причому незалежно від стану зору батька. Однак якщо батько має нормальний зір, то нормальний зір успадковують всі його дочки від цього шлюбу, хоча вони будуть гетерозиготними носіями. У шлюбі останніх з чоловіками, зір яких нормальний, народяться дівчатка з нормальним зором, а хлопчики – дальтоніки і з нормальним зором у співвідношенні 1:1. Дівчинка-дальтонік може народитися лише в шлюбі чоловіка-дальтоніка з жінкою-дальтоніком або з гетерозиготним носієм.

Використовуючи наведені вище дані, можна визначити всі можливі генотипи дітей у потомстві хворого чоловіка і здорової жінки:

Батьки	$XAXA$	×	XaY
Гамети	XA XA		Xa Y
Діти	$XAXa$;		$XAXa$; XAY ; XAY

За схемою всі діти будуть фенотипічно здоровими, але генотипічно всі дочки є гетерозиготними носіями. Якщо жінка-носіє вийде заміж за здорового чоловіка, можливі наступні варіанти у потомстві:

Батьки	$XAXa$	×	XAY
Гамети	XA Xa		XA Y
Діти	$XAXA$;	$XAXa$;	XAY ; XaY

Дочки у 50 % випадків будуть носіями патологічного гена, а для синів існує 50 %-ий ризик бути хворими.

Таким чином, основні критерії хвороб з X -зчепленим типом успадкування такі:

- захворювання зустрічається в основному в осіб чоловічої статі. Хворі гомозиготні жінки при X -зчеплених рецесивних захворюваннях є винятком, який спостерігається в тому випадку, якщо хворий чоловік одружується з носієм гена цього захворювання;

- хвороба передається від хворого батька через його фенотипічно здорових дочок половині його онуків чоловічої статі (наслідування “ходом шахового коня”);

- захворювання ніколи не передається від батька до сина;

- у носіїв можуть виявлятися субклінічні ознаки захворювання;

- ступінь ризику для синів жінки, яка є достовірним носієм захворювання, становить 50 %;

- половина дочок жінки – носія захворювання – також будуть носіями.

Всі фенотипічно здорові дочки хворого батька є облігатними гетерозиготними носіями.

Сама по собі передача ознаки від хворих дідів через здорових матерів хворим онукам ще не може бути доказом локалізації гена в X -хромосомі. Аналогічний тип передачі можливий і у випадку

аутосомного гена, прояв якого обмежений чоловічою статтю. Вирішальним є той факт, що всі сини хворих чоловіків здорові. Однак цим критерієм неможливо скористатися, якщо захворювання настільки важке, що хворі не залишають потомства.

X-зчеплений домінантний тип успадкування

На відміну від X-зчепленого рецесивного успадкування захворювання з X-зчепленим домінантним успадкуванням зустрічаються у два рази частіше в жінок, ніж у чоловіків. Вражені особини, як правило, мають нормальну репродуктивну здатність. Найважливіша особливість X-зчепленого домінантного успадкування полягає у тому, що хворі чоловіки передають ген (або захворювання) тільки своїм дочкам. Хвора жінка передає X-зчеплений домінантний ген половині своїх дітей незалежно від статі, як і при аутосомно-домінантному типі успадкування. Таким чином, лише діти хворих батьків дають можливість розрізнити X-зчеплене домінантне і аутосомно-домінантне успадкування. Для всіх ознак з встановленим X-зчепленим домінантним типом успадкування було показано, що в середньому чоловіки вражені важче, ніж жінки. Це закономірно, оскільки у гетерозиготних жінок часткова компенсація може визначатися наявністю нормальної алелі в іншій X-хромосомі. Повністю цей факт став зрозумілим після відкриття феномену випадкової інактивації однієї з X-хромосом у жінок (лайонізації). X-зчеплене домінантне успадкування відбувається при летальності чоловіків-гомозигот.

У жінок X-зчеплені захворювання мають менш важкі прояви, ніж у чоловіків. У деяких випадках ураження чоловічих зигот є настільки важким, що вони гинуть внутрішньоутробно. Тоді в родовах серед уражених повинні бути тільки жінки, а серед їхніх уражених дітей – тільки дочки, причому в співвідношенні зі здоровими доньками й синами 1:1:1. Крім того, чоловічі гомозиготи, які не гинуть на дуже ранній стадії вагітності, повинні виявлятися в спонтанних абортах або серед мертвонароджених хлопчиків. Ленц (1961) першим показав, що цей тип спадкування існує у людини при захворюванні, відомого під назвою нетримання пігменту (синдром Блоха–Сульцбергера). Допускається, що летальність чоловічих плодів має місце при

рото-лице-пальцевому синдрому (множинні гіперплазовані вуздечки язика, незростання губи і піднебіння, гіпоплазія крил носа, асиметричне вкорочення пальців), синдромі Ретта–Гольтца та інших хворобах.

Серед захворювань, які характеризуються *X*-зчепленим домінантним успадкуванням, можна назвати *вітамін D-резистентний рахіт (фосфат-діабет)*, який характеризується ураженням скелета і не піддається лікуванню вітаміном D, *орфаці-дигітальний синдром, синдром нетримання пігменту Блоха–Сульцбергера і синдром Ретта*.

Приклади шлюбів при хворобах з *X*-зчепленим домінантним типом успадкування.

Хворий батько

Батьки $XaXa \times XAY$
 Гамети батьків $XaXa \quad XA \quad Y$
 Нащадки $XAXa; XaY; XAXa; XaY$
 Всі дочки – здорові носії, сини здорові.

Хвора мати

Батьки $XAXa \times XaY$
 Гамети батьків $XA \quad Xa \quad Xa \quad Y$
 Нащадки $XAXa; XaXa; XAY; XaY$

Ймовірність захворіти – 50 % для дітей незалежно від статі.

Відомо, що понад двісті генів людини локалізовані в *X*-хромосомі. Зокрема, на *X*-хромосомі локалізовані гени, які контролюють гемофілію *A* і *B*, м'язову дистрофію, колірну сліпоту, ювенільну глаукому, атрофію зорового нерва, пігментний ретиніт та ін. Понад 60 генів у *X*-хромосомі визначають синдроми розумової відсталості. Більшість із цих хвороб успадковується за рецесивним типом. Домінантний тип спадкування у разі хвороб, які детермінуються генами, зчепленими з *X*-хромосою, більш рідкісний.

Питання для самоконтролю.

1. Які хвороби називають спадковими?
2. Чим спадкові хвороби відрізняються від хвороб із спадковою схильністю?
3. Охарактеризуйте особливості генних хвороб.

4. Чи можна стверджувати, що генні хвороби є спадковими хворобами? Відповідь обґрунтуйте.
5. На чому базується класифікація генних хвороб?
6. У яких шлюбах найчастіше народжуються діти із захворюваннями, що успадковуються за аутосомно-домінантним типом?
7. Яке співвідношення по статті серед хворих з аутосомно-домінантним типом успадкування?
8. Яка ймовірність народження хворої дитини у шлюбі, де, один з батьків страждає на захворювання з аутосомно-домінантним типом успадкування?
9. Чим можна пояснити народження дитини з аутосомно-домінантним захворюванням у двох здорових батьків?
10. Чи є ферментопатії основною групою захворювань, що успадковуються за аутосомно-домінантним типом?
11. У кого частіше виявляються захворювання з аутосомно-рецесивним типом захворювання: у хлопчиків чи дівчаток?
12. Які генотипи здорових батьків, якщо у них народилася дитина з фенілкетонурією?
13. Чому всі дочки чоловіка з X -зчепленим рецесивним захворюванням є гетерозиготними носіями, а всі сини – здоровими?
14. Чим відрізняються X -зчеплені типи успадкування від аутосомних?
15. З чим може бути пов'язане народження сина, який має рецесивне X -зчеплене захворювання від двох здорових батьків?
16. Хто частіше страждає рецесивними X -зчепленими хворобами: чоловіки чи жінки? Відповідь обґрунтуйте.

Тема 8. Принципи діагностики спадкових хвороб

Мета: вивчити принципи діагностики спадкових хвороб.

Матеріали та обладнання: постійні препарати клітин людини, мікроскопи з імерсією, стерильні шпатель, предметне скло, покривне скельце, ацеторсеїн.

Завдання.

1. Провести дослідження X -хроматину буккального мазка.

2. Вивчити методи діагностики спадкових хвороб.

Хід роботи.

1. Після полоскання ротової порожнини стерильним шпателем необхідно взяти пробу епітеліальних клітин із внутрішньої поверхні щоки і перенести її на предметне скло. Потім зафарбувати її ацеторсеїном і накрити покривним скельцем.

2. Дослідження слід проводити за допомогою імерсії у світловому мікроскопі при збільшенні 1:140. Необхідно провести аналіз у 100 клітинах епітелію. Для аналізу доцільно відібрати клітини з чіткими контурами ядер.

3. Проаналізувати методи діагностики спадкових хвороб та зробити висновки.

Основний зміст.

Фахівцю у галузі корекційної педагогіки та психології необхідно знати ознаки генних хвороб у дітей молодшого віку. Це буде сприяти ранньому розпізнаванню, направленню на медико-генетичне консультування і розробці адекватних методів медико-психолого-педагогічної корекції, лікуванню та профілактиці відхилень у розвитку.

На першому році життя показанням на направлення на медико-генетичне консультування і лабораторну діагностику є затримка психомоторного та фізичного розвитку, якщо вона поєднується із судомними випадками і ознаками психічної деградації у перші місяці життя. Чинниками, які викликають підозру, є незвичайний запах сечі і тіла дитини, жовтяниця, блювання, м'язова гіпо- або гіпертонія у поєднанні із судомами та комою. Такі стани можуть спостерігатися при вроджених порушеннях обміну. Якщо немає екзогенних причин, то на ензимопатичну природу хвороби можуть вказувати діарея і гіпотрофія у дитини із затриманням фізичного і психомоторного розвитку, а також збільшення печінки та/або селезінки.

На другому році життя важливо звернути увагу на дані анамнезу, які свідчать про прогресивний характер недомагання з поступовою втратою раніше набутих навичок після періоду нормального розвитку.

У всіх випадках має викликати занепокоєння наявності у дитини психічного недорозвитку без будь-якої причини, а також поєднання затримки фізичного розвитку, гротескної зовнішності, недостатньої рухливості суглобів, гідроцефально-гіпертензійного синдрому, помутніння рогівки, прогресуючого зниження слуху, катаракти, ураження нирок, підвивиху кришталика, зміни структури волосся, збільшення печінки та селезінки. Такі симптоми характерні для хвороб нагромадження. Слід також звернути увагу на дітей з епілептичними припадками, ознаками інтоксикації, блювотою, діареєю, алалією. Ознаками ферментативної недостатності можуть бути також гіпертрофія без видимої причини, непереносимість окремих продуктів харчування та нефролітіаз (сечокам'яна хвороба).

Нові дані щодо патогенезу багатьох генетично обумовлених форм розумової відсталості були отримані завдяки досягненням молекулярної біології, що дозволяє здійснити діагностику захворювання на рівні першопричини – дефекту ДНК. На сьогодні розроблені методи прямої ДНК-діагностики для цілого ряду нервово-психічних захворювань, які обумовлюють складну структуру дефекту, наприклад, таких, як синдром Леша–Ніхана, фенілкетонурії та інших. До теперішнього часу зчеплення з поліморфними фрагментами ДНК встановлено для цілого ряду дефектів, які поєднуються з розумовою відсталістю. Більшість із них успадковується за X-зчепленим типом. До них відноситься синдром розумової відсталості з фрагільною X-хромосою та багато інших. Досягнення молекулярної генетики змінили уявлення про стабільність генетичного матеріалу. Підвищена радіочутливість хромосом властива, зокрема, при всіх цитогенетичних варіантах синдрому Дауна, що відкриває нові можливості для розробки патогенетичної терапії.

Зараз проводяться дослідження, спрямовані на корекцію спадкових захворювань, які проявляються у вигляді різних форм складних дефектів, пов'язаних з нестабільністю хромосом.

Етіопатогенетична корекція пов'язана з розробкою методів виділення та клонування генів, які контролюють процеси репарації спадкового матеріалу, із наступним введенням їх у клітини. Патогенетичний напрямок подібного впливу

спрямований на зниження рівня ендогенних чинників, що викликають пошкодження генетичного матеріалу. У цьому відношенні розробляються методи, спрямовані на усунення дії вільних радикалів, які генерують ушкодження.

Сучасні методи діагностики дозволяють виявляти спадкові хвороби на найбільш ранніх стадіях, що є умовою їх успішного лікування та корекції, як медикаментозної, так і хірургічної.

При лікуванні спадкових хвороб, як і будь-яких інших, використовуються три підходи, які визначають три рівні корекції у розвитку патологічного процесу: симптоматичний, патогенетичний та етіологічний.

Принципи діагностики спадкових захворювань

1. Аналіз фенотипу із синдромальним підходом до діагностики.

2. Генеалогічний аналіз, який не потребує великих затрат, однак передбачає добре знання родоводу і вміння лікаря на основі законів успадкування встановити ризик захворювання у сім'ї пробанда. Умови об'єктивного висновку – наявність 3-4 поколінь у генеалогічному дереві та виявлення патології по горизонталі.

3. Спеціальні генетичні обстеження.

На основі цитогенетичного аналізу можна виявити хромосомні хвороби і аберації. Значно полегшує його сучасна техніка – оптико-електронний комплекс “Метаскан-2”, програми до якого створили українські вчені. Це такі дослідження, як визначення статевого хроматину, дослідження каріотипу (метафаза мітозу).

Метод дослідження X-хроматину буккального мазка має суттєве значення при народженні дитини з аномаліями статевої диференціації, коли в мінімально короткий термін необхідно визначити стать і в ряді випадків (андреногенітальний синдром, особливо сілвтрачаюча форма) почати замісну терапію глюкокортикоїдами за життєво важливими показниками. У той же час аналіз каріотипу може бути проведений лише через 2-3 тижні. Визначення статевого хроматину ґрунтується на феномені гетерохроматизації X-хромосом. Відомо, що одна із двох X-хромосом в осіб жіночої статі в інтерфазному ядрі

знаходиться у неактивному стані і набуває вигляду кульки хроматину із чіткими контурами, безпосередньо під ядерною мембраною. У жінок відсоток клітин із виявленим X-хроматином коливається в нормі від 9 % до 33 % у залежності від фази менструального циклу, у чоловіків в нормі X-хроматин відсутній.

Метод дослідження хромосомного набору дуже широко використовується у практиці медико-генетичного обстеження. Цей метод використовується при наявності у пробанда множинних вроджених вад розвитку (МВВР), аномалій статевої диференціації, у жінок із звичним невиношуванням (2 і більше мимовільних абортів в ранніх термінах вагітності), при безплідних шлюбах, порушеннях менструального циклу; для підтвердження клінічно встановлених діагнозів хромосомних захворювань (хвороба Дауна, синдром Патау, синдром “котячого крику”, синдром Шерешевського–Тернера, синдром Клайнфельтера). Метод є абсолютно необхідним для визначення повторного ризику народження дітей із хромосомними захворюваннями у даного подружжя. Наприклад: визначення регулярної трисомії у пробанда по 21 хромосомі практично дає сприятливий прогноз для майбутніх дітей, в той же час різноманітні транслокації дають різний відсоток повторного народження дітей з тією чи іншою паталогією. Зокрема, транслокація 21 хромосоми на гомологічну для неї хромосому 21 пари зумовлює у 100 % випадків серед нащадків носія даної перебудови хворобу Дауна.

Дослідження хромосомного набору проводиться в метафазних пластинках лімфоцитів. Для культивування лімфоцитів у стерильних умовах береться кров у кількості 0.2 мл у флакон із спеціальним середовищем (середовище Ігла) з додаванням сироватки крові великої рогатої хвороби (куди вводять фітогемаглютинін (ФГА) – специфічний стимулятор мітозу). Цю роботу виконують за допомогою ламінарного бокса. Після цього флакон ставиться у термостат (температура +37 °C) на 3 доби – приблизно 70 годин. За цей період мітоз клітин доходить до метафази, коли кожна хромосома може бути ідентифікована. Для пригнічення подальшого процесу поділу в культуру клітин вводять колхіцин (інгібітор поділу). Через 1,5-2 години клітини

обробляють за методом гіпотонічної обробки (0,56 % розчином хлористого калію) і фіксують сумішшю етилового спирту та льодяної оцтової кислоти (3:1). Фарбування проводиться диференціальним методом (G-методика) за Гімзе з додаванням трипсину. Аналіз хромосом проводиться у світловому мікроскопі при збільшенні у 2000 разів.

Цитологічний аналіз ядер соматичних клітин людини дозволяє на основі чотирьох показників виявити функціональний стан геному та організму людини в цілому, а також вікові та статеві особливості. Цей метод дає змогу визначити ступінь порушення спадкового апарату, зворотність змін та ефективність лікування.

Біохімічний метод дозволяє визначити концентрацію різних речовин (уринолізис, тонкошарова хроматографія, визначення ферментів при хворобах обміну) і опосередковано робити висновки про стан експресії генів, що їх кодують. Особливого значення вони набувають при встановленні гетерозиготності за рецесивним патологічним типом.

Виділяються дві групи біохімічних обстежень:

– *скринінг-програма* для виявлення серед хворих з прогредієнтними психоневрологічними порушеннями з підозрою на спадкові порушення метаболізму, яка полягає в біохімічному аналізі сечі (уринолізис) на наявність підвищення кількості тих чи інших метаболітів (якісні тести): проба Фелінга (фенілкетонурія, гістидинемія, тирозиноз, лейциноз), проба з 2,4-динітрофенілгідрозинном (2,4 ДНФГ) – (фенілкетонурія), проба Бенедикта (на редуковані речовини при порушеннях вуглеводного обміну), тест із магнієвим реактивом (деталізація проби Фелінга), проба на галактозу і лактозу, проба Сулковича (на кальцій), проба Легалья (на кетоніві тіла), тест Обермейєра (на індикан), тест на ксантуринову кислоту, тест на цистин та гомоцистин.

У випадках, коли селективний скринінг при наявності відповідної клініки виявив ті чи інші відхилення у пробанда, проводяться кількісні методи визначення даних порушень: тонкошарова хроматографія амінокислот, вуглеводів, ліпідів. ТШХ зводиться до розділення на спеціальних хроматографічних

пластинах “Сілуфол” (Чехія) або “Фіксіон” (Угорщина) біологічної рідини на амінокислоти, вуглеводи, ліпіди. Основний принцип методу полягає в різній мірі адсорбції речовини на селікогелі. Після нанесення матеріалу на пластину, де вже нанесено стандартну суміш, відповідних інгредієнтів, пластину опускають у хроматографічну катеру, заповнену необхідними реактивами (найчастіше це Н-бутанол, льодяна оцтова кислота і вода у співвідношенні 3:1:1). Після розгонки і висушування пластини проводять фарбування пінгідриним реактивом;

– *молекулярні* – визначення певного гена (пряма детекція гена), МВ тощо або визначення певних послідовностей нуклеатидів, що супроводжують той чи інший ген. Пряма детекція гена полягає в ампліфікації певного фрагменту гена МВ, відповідного місцю локалізації передбачуваної мутації клітин – це ланцюгова полімеразна реакція (Δ F-508 – делеція фенілаланіну в 508 положенні гена МВ).

Дерматогліфічний метод полягає у тому, що на основі 57 якісних і кількісних характеристик відбитків долонь та пальців можна не лише встановити спадкову хворобу, а й схильність до мультифакторіальної патології. Існують комп’ютерні програми, які з достовірністю створюють алгоритми розпізнавання 13 полігенних хвороб.

Програма масового та селективного скринінгу новонароджених

При цьому потібно врахувати такі моменти:

– частота даної патології у популяції має бути відносно високою: в межах до одного випадку і більше на 10000 новонароджених;

– перспектива корекції спадкового дефекту у випадку максимально раннього його виявлення;

– наявність специфічних діагностичних систем з високою пропускнуою здатністю.

Прикладом ефективного впровадження програми масового скринінгу є фенілкетонурія. Вона зумовлена дефектом обміну фенілаланіну. Якщо не вдатися до лікування у перші місяці життя дитини, розвивається стійка енцефалопатія, а згодом настає інвалідність з явищами різкого відставання у психомоторному

розвитку. Ефективною протидією хворобі є максимально раннє призначення сумішей (гідролізаторів білків), позбавлених фенілаланіну: “берлофен”, “нофенал”, “апонті”.

Дотримання дієти з перших місяців життя може дати майже повну корекцію дефекту. Це значною мірою стимулює науку до пошуку ефективних лабораторних заходів скринінгової діагностики. Американський вчений Гатрі вперше запропонував такий метод (*проба Гатрі*). Для діагностики фенілкетонурії використовують мутантні штами *Bacillus subtilis*, для існування яких необхідні метаболіти, що утворюються в крові хворого (у випадку фенілкетонурії – фенілаланін). Результат вважається позитивним, тобто вказує на наявність хвороби, коли мутантні штами бактерій починають розмножуватись після додавання у живильне середовище висушеної краплі крові.

Застосовуючи метод Гатрі, технічно можливо налагодити масовий скринінг на інші спадкові дефекти (лейциноз, гістидинемію, гомоцистинурію, тирозинемію, галактоземію).

Впровадження у практику імуноферментного аналізу дозволило забезпечити можливість масового скринінгу інших хвороб новонароджених, зокрема природженого гіпотиреозу, адреногенітального синдрому та галактоземії.

Існуючі програми селективного скринінгу дозволяють уточнювати діагноз хвороб, які виявлені під час масового скринінгу, а також проводити обстеження спеціалізованих категорій хворих у будинках-інтернатах для розумово відсталих дітей та в педіатричних стаціонарах.

Отже, поєднане вивчення каріотипу людини, фізичних і фізіологічних особливостей організму, біохімічні дослідження в сукупності з популяційним і генеалогічним аналізом відкривають широкі перспективи для клінічної і профілактичної медицини.

Питання для самоконтролю.

1. В чому суть етіопатогенетичної корекції?
2. Перерахуйте принципи діагностики спадкових захворювань.
3. Яке значення мають цитогенетичні дослідження для діагностики спадкових хвороб?
4. В чому суть методу дослідження X-хроматину буккального мазка?

5. Як проводяться дослідження хромосомного набору людини у практиці медико-генетичного обстеження?
6. Які аномалії можна визначити за допомогою біохімічного методу?
7. Охарактеризуйте групи біохімічних обстежень.
8. В чому суть дерматогліфічного методу?
9. Охарактеризуйте програму масового та селективного скринінгу новонароджених.
10. Наведіть приклади ефективного впровадження програми масового скринінгу.
11. В чому суть методу Гатрі? Які дефекти можна виявити, використовуючи цей метод?

Термінологічний словник

АБЕРАЦІЯ ХРОМОСОМНА – перебудова структури хромосоми, пов'язана з будь-якою формою зміни. Узагальнена назва будь-якого з типів хромосомних мутацій.

АГЕНЕЗІЯ (аплазія) – повна вроджена відсутність органу або його частини.

АГЛОСІЯ – відсутність мови.

АГНАТІЯ – аплазія нижньої щелепи.

АКРОЦЕНТРИЧНА ХРОМОСОМА – хромосома, у якій центромера знаходиться поблизу одного з кінців, при цьому одне плече хромосоми довге, а інше – коротке.

АДРЕНОГЕНІТАЛЬНИЙ СИНДРОМ – група спадкових патологій, які характеризуються підвищеним виділенням гормонів кори надниркових залоз, що призводить до прискореного соматичного розвитку та прогресуючого розвитку вторинних чоловічих статевих ознак.

АДРЕНОЛЕЙКОДИСТРОФІЯ – Х-зчеплене рецесивне захворювання, що полягає у руйнуванні мієлінової оболонки нервових волокон і призводить до поступового розвитку недоумства, атрофії зорових нервів, паралічу, розладу координації рухів, мови, ковтання, туговухості та епілептичних нападів.

АКРОЦЕФАЛІЯ – високий череп.

АЛЕЛІ – форми гена, що викликають фенотипічні відмінності і локалізовані на гомологічних ділянках гомологічних хромосом.

АЛОПЕЦІЯ – стійке або тимчасове, повне або часткове випадання волосся.

АЛЬБІНІЗМ – генетично зумовлена відсутність пігменту меланіну в шкірі, волоссі та райдужній оболонці ока.

АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕЇН (АФП) – ембріональний білок, що виявляється в крові плоду новонародженого, вагітної жінки, а також в амніотичній рідині.

АМЕЛІЯ – повна відсутність кінцівки.

АМНІОТИЧНІ ТЯЖІ (тяжі Симонара) – вада розвитку амніона у вигляді тканинних тяжів, що проходять усередині

матки і зв'язують між собою різні ділянки плодової поверхні плаценти з поверхнею плоду.

АМНІОЦЕНТЕЗ – метод пренатальної діагностики генетичних аномалій.

АМПЛІФІКАЦІЯ – утворення додаткового гена.

АНАЛІЗУЮЧЕ СХРЕЩУВАННЯ – схрещування гетерозиготи з рецесивною гомозиготою (особина-аналізатор), що дозволяє визначити число типів гамет, що утворюються у гібрида.

АНЕУПЛОЇДІЯ – явище, при якому клітини мають незбалансований набір хромосом.

АНІРИДІЯ – відсутність райдужної оболонки.

АНИЗОКОРІЯ – симптом, при якому зіниці лівого й правого ока різні.

АНКІЛОБЛЕФАРОН – зрощення країв повік спайками, покритими слизовою оболонкою.

АНОМАЛАД – вторинно-множинні аномалії, що виникають внаслідок однієї відомої або передбачуваної аномалії чи дії механічного чинника.

АНОМАЛІЯ – відхилення від норми.

АНОРХІЗМ – агенезія яєчок.

АНОТІЯ – аплазія вушних раковин.

АНОФТАЛЬМІЯ – відсутність одного або обох очних яблук.

АНТИГЕН – стороння білкова молекула, що індукує синтез антитіла.

АНТИМОНГОЛОЇДНИЙ РОЗРІЗ ОЧЕЙ – опущені зовнішні кути очних щілин.

АНТИЦИПАЦІЯ – тенденція до більш раннього прояву в наступних поколіннях.

АНЕНЦЕФАЛІЯ – відсутність великих півкуль мозку (вада розвитку).

АРАХНОДАКТИЛІЯ – незвично довгі і тонкі пальці (“павукоподібні”).

АРИНЕНЦЕФАЛІЯ – аплазія нюхових цибулин, борозен, трактів і пластинок.

АРТРОГРИПОЗ – природжені контрактури суглобів.

АСОРТАТИВНІ ШЛЮБИ – шлюби, при яких вибір шлюбного партнера за однією або декількома ознаками не випадковий.

АТРЕЗІЯ – повна відсутність каналу або природного отвору.

АУТОСОМИ – нестатеві хромосоми.

АУТОСОМНО-ДОМІНАНТНА СПАДКОВІСТЬ – тип успадкування ознаки, контрольованої домінантним алелем, розміщеним у нестатевій хромосомі.

АУТОСОМНО-РЕЦЕСИВНА СПАДКОВІСТЬ – тип успадкування ознаки, контрольованої рецесивним алелем, розміщеним у нестатевій хромосомі.

АФАКІЯ – природжена відсутність кришталика внаслідок порушення диференціювання ектодерми.

АХЕЙРІЯ (аподія) – недорозвинення або відсутність кисті.

БІВАЛЕНТ – пара кон'югуючих гомологічних хромосом у профазі першого мейозу.

БІОПСІЯ ХОРІОНУ – процедура, яка проводиться на 7-11-му тижні вагітності з метою отримання клітин для пренатальної діагностики.

БІОХІМІЧНИЙ СКРИНІНГ НА СПАДКОВІ ДЕФЕКТИ ОБМІНУ – обстеження контингентів новонароджених або розумово відсталих різними біохімічними методами.

БЛАСТОПАТІЯ – вади, що виникають внаслідок ураження бластоцисти, тобто зародка до 15 днів після запліднення.

БЛЕФАРОФІМОЗ – укорочення повік по горизонталі, тобто звуження очних щілин.

БЛЕФАРОХАЛАЗІЯ – атрофія шкіри верхніх повік.

БЛИЗНЮКИ ДИЗИГОТНІ – організми, що розвиваються з двох різних зигот унаслідок запліднення двох різних яйцеклітин, мають різні генотипи і можуть бути однієї або різних статей.

БЛИЗНЮКИ МОНОЗИГОТНІ – організми, що розвиваються з однієї зиготи, мають однакові генотипи і належать до однієї статі.

БЛИЗНЮКОВИЙ МЕТОД – обстеження близнюкових пар з метою визначення ролі спадковості та середовища у розвитку ознаки.

БРАХІДАКТИЛІЯ – укорочення пальців.

БРАХИЦЕФАЛІЯ – збільшення поперечного розміру голови при відносному зменшенні подовжнього розміру.

ВАДИ ПСИХІЧНОГО РОЗВИТКУ – проміжні між дебільністю та нормою форми інтелектуальної недостатності.

ВІТІЛГО – осередкова депігментація шкіри.

ВИРОЖДЕНІСТЬ ГЕНЕТИЧНОГО КОДУ – одній амінокислоті відповідають декілька кодонів. Заміна третьої основи кодону не завжди веде до заміни амінокислоти.

ВРОДЖЕНІ ВАДИ РОЗВИТКУ – стійкі морфологічні зміни органів, їх частин або ділянок тіла, що виходять за межі нормальних варіацій будови та порушують їх функції.

ГАМЕТА – зріла статеві клітина, що містить гаплоїдний набір хромосом.

ГАМЕТОПАТІЯ – вроджені вади, в основі яких лежать мутації в статевих клітинах (гаметах).

ГАМАРТОМА – пухлиноподібне утворення, що виникло в результаті порушення ембріонального розвитку.

ГЕМЕРАЛОПІЯ – різке погіршення зору при слабкому освітленні, нічна сліпота.

ГЕН – послідовність нуклеотидів у ДНК, яка обумовлює певну функцію: кодує синтез білків, РНК або забезпечує транскрипцію іншого гена.

ГЕННА ІНЖЕНЕРІЯ – сукупність прийомів, методів і технологій отримання рекомбінантних РНК і ДНК, виділення генів з організмів (клітин), здійснення маніпуляцій з генами і введення їх в інші організми.

ГЕННА ТЕРАПІЯ – введення генетичного матеріалу (ДНК або РНК) в клітину, функцію якої він змінює.

ГЕНОКОПІЇ – подібні фенотипи, сформовані під впливом різних генів та мутацій.

ГЕНОМ – сукупність генів у гаплоїдній клітині. Геноми формують генотип організму.

ГЕНОТИП – уся генетична інформація організму.

ГЕНОФОНД – сукупність алелей, що зустрічаються у особин однієї популяції.

ГЕТЕРОЗИГОТА – організм, що містить два різних алелі в одному локусі гомологічних хромосом.

ГЕТЕРОХРОМАТИН – ділянка хромосоми або хромосома, що має щільну компакту структуру і генетично неактивна.

ГЕТЕРОХРОМІЯ РАЙДУЖКИ – неоднакове забарвлення різних ділянок райдужки.

ГІДРОФТАЛЬМ (буфтальм) – збільшення очного яблука.

ГІДРОЦЕФАЛІЯ – надмірне накопичення цереброспінальної рідини в порожнині черепа (водянка головного мозку).

ГІПЕРКЕРАТОЗ – надмірне потовщення рогового шару епідермісу.

ГІПЕРТЕЛОРИЗМ – збільшення відстані між органами (зазвичай про очі).

ГІПЕРТРИХОЗ – надмірний ріст волосся.

ГІПОПЛАЗІЯ ПРИРОДЖЕНА – недорозвиток органу.

ГІПОТЕЛОРИЗМ – зменшення відстані між органами.

ГІПОТИРЕОЗ – недостатність щитовидної залози.

ГІРСУТИЗМ – надмірне оволосіння у дівчаток за чоловічим типом.

ГІСТОНИ – основні білки, що утворюють з ДНК комплекси в хромосомі.

ГЛАУКОМА – підвищений внутрішньоочний тиск.

ГОЛАНДРИЧНЕ УСПАДКУВАННЯ – успадкування, зчеплене з У-хромосоною.

ГОМОЗИГОТА – організм, що містить два однакових алелі в одному локусі гомологічних хромосом.

ГОМОЛОГІЧНІ ХРОМОСОМИ – ідентичні хромосоми за величиною і формою, а також за числом і типом генів, які вони несуть.

ГОНАДНИЙ ДИСГЕНЕЗ – порушення розвитку статевих органів.

ГРУПА ЗЧЕПЛЕННЯ – сукупність усіх генів, локалізованих в одній хромосомі.

ДАКТИЛОСКОПІЯ – вивчення шкірного малюнка пальців.

ДАКТИЛОСКОПІЯ ГЕННА – виявлення варіацій в числі і довжині тандемних повторів ДНК.

ДАЛЬТОНІЗМ – порушення колірної зору, що характеризується нездатністю розрізняти червоний і зелений кольори.

ДЕКСТРОКАРДІЯ – розташування серця справа.

ДЕЛЕЦІЯ – тип хромосомної мутації, при якій втрачається ділянка хромосоми; тип генної мутації, при якій випадає ділянка молекули ДНК.

ДЕМЕНЦІЯ – зниження інтелекту внаслідок органічного ураження головного мозку, що порушує здатність до побутової та соціальної адаптації.

ДІАСТЕМА – щілина між центральними різцями верхньої щелепи. Як правило, поєднується з низько розташованою вуздечкою.

ДИСКОРІЯ – “котяче око”, зіниця у вигляді щілини.

ДИСКОРДАНТНІСТЬ – несхожість близнюків за певною ознакою.

ДИСТИХІАЗ – подвійний ряд вій.

ДОЛІХОЦЕФАЛІЯ – переважання подовжніх розмірів голови над поперечними.

ДУПЛІКАЦІЯ – тип хромосомної мутації, при якій подвоєна яка-небудь ділянка хромосоми; тип генної мутації, при якій подвоєна яка-небудь ділянка ДНК.

ЕКЗОНИ – кодовані ділянки гена, що несуть інформацію для синтезу специфічного білка.

ЕКЗОФТАЛЬМ – зміщення очного яблука вперед, що супроводжується розширенням очної щілини.

ЕКЗЕНЦЕФАЛІЯ – відсутність кісток зведення черепа і м'яких покривів голови, внаслідок чого великі півкулі розташовуються відкрито на основі черепа у вигляді окремих вузлів, покритих м'якою мозковою оболонкою.

ЕКСПРЕСІВНІСТЬ – ступінь вираженості генетично детермінованої ознаки.

ЕКСПРЕСІЯ ГЕНА – активізація транскрипції гена, в процесі якої на ДНК утворюється мРНК.

ЕКСТРОФІЯ СЕЧОВОГО МІХУРА – природжена тріщина сечового міхура і черевної стінки з випинанням задньої стінки міхура через дефект черевних м'язів назовні.

ЕКТОПІЯ – зміщення органу.

ЕКТОПІЯ КРИШТАЛИКА – зміщення кришталика із скловидної ямки.

ЕКТРОДАКТИЛІЯ – аплазія центральних компонентів кисті (стопи) з формуванням “клішнеподібної” кисті (стопи).

ЕМБРІОПАТІЯ – вада, що виникає в період від 16-го дня до кінця 8-го тижня після запліднення.

ЕМБРІОТОКСОН ЗАДНІЙ – периферичне помутніння рогівки у вигляді кільця або напівкільця.

ЕНДОНУКЛЕАЗИ– ферменти, що розщеплюють зв'язки усередині полінуклеотидного ланцюга.

ЕНЗИМИ – ферменти, що регулюють і спрямовують обмін речовин в усіх живих організмах.

ЕНЗИМОПАТІЇ – хвороби, що розвиваються за відсутності або недостатньої активності певних ензимів.

ЕПБУЛЬБАРНИЙ ДЕРМОЇД – ліподермоїдне розростання на поверхні очного яблука, частіше на межі райдужки і склери.

ЕПКАНТ – вертикальна складка шкіри у формі півмісяця, що прикриває внутрішній кут очної щілини.

ЕПСПАДІЯ – верхня тріщина уретри, що супроводжується викривленням статевого члена.

ЕРИТРОБЛАСТОЗ (гемолітична хвороба новонароджених) – хвороба плоду і новонародженого, викликана імунним конфліктом за резус-фактором.

ЕУКАРІОТИ – організми, клітини яких мають ядро, оточене мембраною.

ЄВГЕНІКА – вчення про поліпшення людини генетичними методами.

ЗАПЛІДНЕННЯ – злиття гамет (яйцеклітини і сперматозоїда) з утворенням зиготи ($2n$), з якої розвивається багатоклітинний організм.

ЗИГОТА – диплоїдна клітина, що утворюється в результаті злиття яйцеклітини і сперматозоїда.

ЗОНД ГЕНЕТИЧНИЙ – короткий відрізок ДНК або РНК відомої структури чи функції, мічений якою-небудь радіоактивною або флуоресцентною сполукою.

ІДІОГРАМА – схематичне зображення хромосомного набору, яке показує відносний розмір та форму хромосом.

ІДІОТІЯ – найтяжча форма олігофренії, що характеризується майже повною відсутністю відповідних психічних реакцій на зовнішнє середовище.

ІМУНІТЕТ – стійкість (резистентність, опірність,) організму до різних чинників, що дозволяє зберігати власну цілісність і біологічну індивідуальність.

ІМПРИНТИНГ (генний або хромосомний) – феномен, суть якого полягає в різній активності гомологічних хромосом (чи генів) залежно від їх походження (материнська або батьківська).

ІНБРИДНІ ШЛЮБИ – шлюби між кровними родичами другого і наступних поколінь.

ІНВЕРСІЯ – тип хромосомної мутації, при якій послідовність генів в ділянці хромосом змінена на зворотну; тип генної мутації, при якій у певній ділянці ДНК послідовність основ замінена на зворотну.

ІНІОНЦЕФАЛІЯ – відсутність частини або усієї потиличної кістки з розширенням великого потиличного отвору, внаслідок чого більша частина головного мозку розміщується в області задньої черепної ямки.

ІНСЕРЦІЯ – тип генної мутації, при якій є вставка відрізка ДНК в структурі гена.

ІНТЕРФАЗА – фаза клітинного циклу між діленнями клітини, що поділяється на пресинтетичний (G1), синтетичний (S) і постсинтетичний (G2) періоди.

ІНТРОН – ділянка ДНК, що транскрибується при сплайсингу і що не бере участі в кодуванні поліпептидного ланцюга.

КАМПОМЕЛІЯ – викривлення кінцівок.

КАРІОТИП – сукупність ознак хромосомного набору (число, розмір, форма хромосом), характерних для виду.

КЕРАТОКОПУС – конічне випинання стоншеної і рубцево-зміненої рогівки.

КЛАСТЕР – група різних генів, що знаходиться в певній ділянці хромосоми, об'єднана загальними функціями, наприклад, кластер генів гістонових білків.

КЛІТИННИЙ ЦИКЛ – період життя клітини від одного поділу до іншого або від останнього поділу до загибелі клітини; складається із самого поділу клітини та інтерфази.

КЛИНОДАКТИЛІЯ – латеральне або медіальне викривлення пальця.

КЛОН – генетично однорідне потомство однієї особини, утворене нестатевим шляхом.

КЛОНУВАННЯ ГЕНА – отримання мільйонів ідентичних копій певної ділянки ДНК з використанням з цією метою мікроорганізмів.

КОД ГЕНЕТИЧНИЙ – єдина система запису спадкової інформації в ДНК.

КОДОМІНАНТНИЙ АЛЛЕЛЬ – алель, який проявляється в гетерозиготі.

КОДОМІНУВАННЯ – прояв у гетерозиготних особин ознак обох алелей.

КОДОН (ТРИПЛЕТ) – послідовність трьох нуклеотидів в молекулі ДНК (або мРНК), що кодує одну з амінокислот в молекулі білка.

КОЕФІЦІЄНТ ІНБРИДИНГУ – ймовірність того, що у одного індивіда дві алелі в цьому локусі походять від одного предка.

КОЛОБОМА – щілиновидний дефект ока.

КОНКОРДАНТНІСТЬ – подібність близнюків за певною ознакою.

КОН'ЮГАЦІЯ – зближення і об'єднання у бівалент (тетраду) двох гомологічних хромосом, кожна з яких подвоєна.

КОРДОЦЕНТЕЗ – процедура узяття крові з пупкової вени плоду.

КОРРЕКТОПІЯ – природжене зміщення зіниці.

КРАНІОСІНОСТОЗ – передчасне заростання черепних швів, що обмежує ріст черепа і веде до його деформації.

КРИПТОФТАЛЬМ – недорозвиток або відсутність очного яблука, повік і очної щілини.

КРОСИНГОВЕР – обмін ділянками між гомологічними хроматидами в процесі мейозу.

ЛАГОФТАЛЬМ – неповне зімкнення повік.

ЛЕЙКОКОРІЯ – біла зіниця.

ЛЕНТИКОНУС – випинання частини кришталика.

ЛОКУС – місце розташування гена в хромосомі.

МАКРОГЛОСІЯ – патологічне збільшення язика.

МАКРОДАКТИЛІЯ – надмірне збільшення пальців кистей і стоп.

МАКРОСОМІЯ (гігантизм) – надмірне збільшення розмірів тіла.

МАКРОСТОМІЯ – надмірно широка ротова щілина.

МАКРОТІЯ – збільшені вушні раковини.

МАКРОЦЕФАЛІЯ – збільшення розмірів черепа.

МЕГАЛОУРЕТЕР – розширення і подовження сечоводу.

МЕЙОЗ – спосіб ділення статевих клітин, внаслідок якого хромосомний набір зменшується вдвічі. Забезпечує сталість хромосомного набору тих видів організмів, яким притаманне статеве розмноження.

МІКРОГЕНІЯ – малі розміри нижньої щелепи.

МІКРОГНАТІЯ – малі розміри верхньої щелепи.

МІКРОПОЛІГІРІЯ – велике число дрібних і аномально розташованих звивин великих півкуль.

МІКРОСТОМІЯ – маленька ротова щілина.

МІКРОТІЯ – зменшення розмірів вушних раковин.

МІКРОФАКІЯ – малі розміри кришталика.

МІКРОФТАЛЬМІЯ – малі розміри очного яблука.

МІКРОЦЕФАЛІЯ – малі розміри головного мозку і мозкового відділу черепа.

МІССЕНС-МУТАЦІЇ – генні мутації при яких змінений кодон починає кодувати іншу амінокислоту.

МІТОЗ – тип ділення соматичних клітин, при якому відбувається точний розподіл генетичної інформації.

МІТОХОНДРІАЛЬНЕ УСПАДКУВАННЯ – успадкування ознак, що передаються через ДНК мітохондрій.

МІТОХОНДРІАЛЬНІ ЕНЦЕФАЛОМІОПАТІЇ – група спадкових хвороб, що спричинюють порушення дихальних функцій мітохондрій і ураження численних систем органів організму внаслідок мутації генів мітохондріального генома.

МНОЖИННІ АЛЛЕЛІ – наявність більше двох алелей одного і того ж локуса.

МОДИФІКАЦІЯ – фенотипічні неспадкові зміни, що виникають під дією різних чинників середовища.

МОЗАЇК – індивід, у якого є клітини з різними хромосомними наборами.

МОЗАЇЦИЗМ – неоднорідність хромосомного набору в різних клітинах організму. Частина клітин може мати аномальний хромосомний набір, інша частина – нормальний. На відміну від повної хромосомної аномалії (гаметичної) порушення виникає на ранніх стадіях дроблення зиготи.

МОНГОЛОЇДНИЙ РОЗРІЗ ОЧЕЙ – опущені внутрішні кути очних щілин.

МОНОАПУС – відсутність однієї нижньої кінцівки.

МОНОБРАХІЯ – відсутність однієї верхньої кінцівки;

МОНОДАКТИЛІЯ – наявність одного пальця на кисті або стопі, різновид олігодактилії.

МОНОСОМІК – клітина, тканина, організм, в хромосомному наборі якого відсутня одна з хромосом.

МОНОСОМІЯ – відсутність однієї з хромосом в диплоїдному наборі.

МОРФОГЕНЕТИЧНІ ВАРІАНТИ ПРИРОДЖЕНІ (син: мікроаномалії розвитку, ознаки, дизембріогенез) – відхилення в розвитку, що виходять за межі нормальних варіацій, але функції органу, не порушують.

мРНК – матриця для синтезу білка в еукаріот, утворюється у ядрі в результаті процесингу і сплайсингу та переходить у цитоплазму, де інформація транслюється.

МУКОПОЛІСАХАРИДОЗ – природжений дефект обміну мукополісахаридів.

МУЛЬТИФАКТОРІАЛЬНІ ХВОРОБИ – хвороби, які розвиваються в результаті взаємодії певних комбінацій алелей різних локусів та специфічних дій чинників довкілля.

МУТАГЕН – чинник, що викликає мутацію.

МУТАНТ – організм, що несе мутантний алель.

МУТАЦІЯ – зміна в спадкових структурах: генах, хромосомах та геномі.

НАНІЗМ – карликовість.

“**МИС ВДОВИ**” – клиновидний ріст волосся на лобі.

НЕВУС – вроджена пляма, родимка: обмежена дисплазія шкіри у вигляді плями або пухлиноподібного утворення.

НІСТАГМ – мимовільні, швидкі такі, що йдуть одне за одним рухи очей з одного боку в інший (іноді – кругові або вгору-вниз), пов'язані із захворюванням ЦНС.

НОНСЕНС-МУТАЦІЇ – генні мутації в послідовності ДНК, що призводять до появи стоп-кодону в транскрибованій мРНК.

НОРМА РЕАКЦІЇ – фенотипна реакція генотипу організму на конкретні умови середовища.

НУКЛЕОСОМА – комплекс, що складається з 8 молекул білків-гістонів і обмотаної навколо нього ділянки ДНК.

НУКЛЕОТИД – мономер ДНК або РНК, до складу якого входять азотисті основи, вуглевод і залишок фосфорної кислоти.

НУЛЛІСОМІК – анеуплоїд, в каріотипі якого відсутня пара гомологічних хромосом.

ОМФАЛОЦЕЛЕ – грижа пупкового канатика.

ОНТОГЕНЕЗ – індивідуальний розвиток організму.

ООГЕНЕЗ – процес диференціації, дозрівання і утворення жіночих гамет (яйцеклітин).

ООГОНІЙ – примордіальна зародкова клітина, що під час мітозу дає початок ооцитам.

ООЦИТ – жіноча статеві клітина, з якої в результаті мейозу формується яйцеклітина.

ОРГАНОГЕНЕЗ – фаза онтогенезу, під час якої із зародкових листків відособлюються і диференціюються ембріональні органи.

ОРТОДАКТИЛІЯ – див. симфалангія.

ПАХІГІРІЯ – потовщення основної звивини.

ПАХІОНІХІЯ – потовщення нігтів.

ПЕНЕТРАНТНІСТЬ – ймовірність (або частота) прояву ознаки у носіїв домінантного гена або у осіб, гомозиготних за рецесивним геном.

ПЕРОМЕЛІЯ – мала довжина кінцівок при нормальних розмірах тулуба.

ПЛАЗМІДИ – позахромосомні чинники спадковості, генетичні елементи здатні стабільно існувати у клітині в автономному, не пов'язаному з хромосомами, стані (генетичний апарат мітохондрій).

ПЛАТІБАЗІЯ – сплюснення основи черепа, що зазвичай супроводжується деформацією великого потиличного отвору.

ПЛАТІСПОНДІЛЯ – сплюснення хребців.

ПЛЕЙОТРОПІЯ – множинність прояву дії гена в різних органах і тканинах.

ПОЛІГЕННІ ОЗНАКИ – ознаки, обумовлені багатьма генами, кожний з яких чинить лише невеликий вплив на міру експресії цієї ознаки.

ПОЛІДАКТИЛІЯ – збільшення числа пальців.

ПОЛІПЕПТИД – послідовність амінокислотних залишків, з'єднаних пептидним зв'язком.

ПОЛІПЛОЇД – організм, що має три або більше хромосомних набори.

ПОЛІПЛОЇДІЯ – явище, що призводить до зміни числа хромосом в клітинах організму, кратному гаплоїдному.

ПОЛІСОМА – комплекс молекул мРНК з декількома розташованими на ній активними рибосомами, кожна з яких синтезує молекулу білка.

ПОЛІТЛІЯ – надмірна кількість сосків.

ПРЕАУРІКУЛЯРНІ ФІСТУЛИ (преаурікулярні ямки) – ходи, що сліпо закінчуються, зовнішній отвір яких розташований біля основи висхідної частини завитки вушної раковини попереду мочки.

ПРЕНАТАЛЬНА ДІАГНОСТИКА – діагностика спадкових хвороб або інших порушень в період внутрішньоутробного розвитку.

ПРОБАНД – особа, родовід якої складається.

ПРОБОСЦИС – хоботоподібний відросток, розташований біля кореня носа або при циклопії над єдиною очною щілиною.

ПРОГЕНІЯ – виступання нижньої щелепи вперед в порівнянні з верхньою.

ПРОГЕРІЯ – передчасне старіння.

ПРОГНАТІЯ – виступання верхньої щелепи вперед в порівнянні з нижньою.

ПРОЗЕНЦЕФАЛІЯ – недостатній розподіл переднього мозкового мішура на великі півкулі.

ПТЕРИГІУМ – крилоподібні складки шкіри.

ПТОЗ – опущення повік.

РОЗЩЕПЛЕННЯ – поява в потомстві особин (різних фенотипічних і генотипічних класів), що відрізняються один від одного.

РЕКОМБІНАЦІЯ – перегрупування генів при утворенні гамет у гібридів, а також перегрупування ознак батьків. Ці явища ведуть до нових поєднань ознак у потомства.

РЕПАРАЦІЯ – відновлення пошкодженої структури ДНК.

РЕПЛІКАТИВНА ВИЛКА (реплікон) – частина молекули ДНК, в якій здійснюється синтез нової ДНК у формі одного ланцюжка.

РЕПЛІКАЦІЯ ДНК – процес, при якому інформація, закодована в послідовності основ молекул батьківської ДНК; передається з максимальною точністю дочірній ДНК.

РЕСТРИКТАЗИ – ферменти, здатні розділяти молекулу ДНК на фрагменти у визначених місцях.

РЕЦЕСИВНИЙ АЛЕЛЬ – алель гена, який не проявляється у гетерозиготному стані.

РИБОСОМА – органоїд цитоплазми, що складається з великої і малої субодиниць, на якій відбувається синтез поліпептиду.

РНК – рибонуклеїнова кислота що бере участь в процесах біосинтезу білка та виконує різні функції (мРНК, тРНК, рРНК).

РОДОВІД – схема, що показує спорідненість між членами однієї сім'ї у ряді поколінь.

рРНК – РНК, що становить основну масу (80 %) РНК клітини і разом з певними білками рРНК формує рибосоми.

САЙТ – ділянка молекули нуклеїнової кислоти.

СЕКВЕНУВАННЯ – визначення нуклеотидної послідовності ДНК за допомогою ферментів рестриктаз.

СІМЕЙНІ ХВОРОБИ – хвороби, що спостерігаються у декількох членів сім'ї в одному або декількох поколіннях.

СИБСИ – рідні брати і сестри.

СИМФАЛАНГІЯ (ортодактилія) – зрощення фаланг пальців.

СИНДАКТИЛІЯ – повне або часткове зрощення сусідніх пальців кисті або стопи.

СИНДРОМ ГЕНЕТИЧНИЙ – стійка сукупність симптомів захворювання, об'єднаних єдиним патогенезом.

СИНОСТОЗ – злиття кісток.

СИНОФРИЗ – зрощені брови.

СИРЕНОМЕЛІЯ – злиття нижніх кінцівок.

СКАФОЦЕФАЛІЯ – подовжений череп з виступаючим гребенем на місці передчасно зарослого сагітального шва.

СКЛЕРОКОРНЕА – дифузне помутніння рогівки, при якому рогівка біла і не відрізняється від склери.

СКРИНІНГ – масове обстеження різних верств населення для виявлення осіб з патологією.

СПАДКОВА ХВОРОБА – хвороба, для якої етіологічним чинником є генна, хромосомна або геномна мутація.

СПЛАЙСІНГ – процес видалення інтронів і об'єднання екзонів у зрілу мРНК.

СТАТЕВИЙ ХРОМАТИН – тільце (інактивована X-хромосома), що забарвлюється в клітинному ядрі. Число тілець завжди на одиницю менше, ніж число X-хромосом.

СТАТЕВІ ХРОМОСОМИ – хромосоми, що відрізняються у двох статей і позначаються як X та Y.

СТЕНОЗ – звуження каналу або отвору.

СТОПА-ГОЙДАЛКА – стопа з провисаючим зводом і виступаючою назад п'ятою.

СТРАБІЗМ – косоокість.

СФЕРОФАКІЯ – кулястий кришталик.

ЗЧЕПЛЕННЯ ГЕНІВ – спільна передача генів (ознак), обумовлена локалізацією генів в одній і тій же хромосомі.

ТАНДЕМНІ ПОСЛІДОВНОСТІ – множинні копії однакових послідовностей, розташованих одна за одною, орієнтованих в одному напрямі.

ТАУРОДОНТИЗМ – значне збільшення порожнини зуба.

ТЕЛЕАНГІОЕКТАЗІЯ – локальне розширення капілярів і дрібних судин.

ТЕЛЕКАНТ – зміщення внутрішніх кутів очних щілин при нормально розташованих орбітах.

ТЕРАТОГЕНИ – чинники, які зумовлюють порушення процесу ембріогенезу та виникнення вад розвитку.

ТЕРМІНАЦІЯ – завершення процесу.

ТІЛЬЦЯ БАРРА – статевий хроматин.

ТРАНСГЕНЕЗ – технологія перенесення окремих генів або їх груп з одного організму в інший.

ТРАНСКРИПЦІЯ – прочитування спадкової інформації при експресії гена; перенесення генетичної інформації від ДНК до РНК.

ТРАНСЛОКАЦІЯ – хромосомна мутація, що характеризується обміном ділянками між негомологічними хромосомами.

ТРАНСЛЯЦІЯ – передача спадкової інформації; синтез білкової молекули або перекладів послідовності підстав мРНК в послідовність амінокислот в поліпептидному ланцюзі.

ТРИГОНОЦЕФАЛІЯ – розширення черепа в потиличній і звуження в лобовій частині.

“ТРИЛИСНИК” – аномальна форма черепа, що характеризується високим виступаючим лобом, плоскою потилицею, випинанням скроневих кісток, при з'єднанні яких з тім'яними визначаються глибокі тиски.

ТРИРАДІУС – елемент шкірного візерунка – місце сходження трьох гребенів.

ТРИСОМІЯ – наявність додаткової хромосоми в каріотипі диплоїдного організму; вид полісомії, при якій є три гомологічні хромосоми (особа з трисомією називається трисоміком).

тРНК – транспортна РНК, яка переносить амінокислоти до відповідних ділянок іРНК, що слугує матрицею для синтезу білкової молекули.

ФЕНІЛКЕТОНУРІЯ – спадкове порушення перетворення незамінної амінокислоти феніланіну на тирозин через недостатність специфічного ферменту фенілаланінгідроксинази, що успадковується за аутосомно-рецесивним типом і проявляється протягом перших місяців життя дитини.

ФЕНОКОПІЯ – неспадкова зміна організму під впливом умов існування, яка імітує фенотип організму з іншим організмом.

ФЕНОТИП – сукупність усіх зовнішніх та внутрішніх ознак організму та його властивостей, які формуються внаслідок взаємодії генотипу з умовами середовища.

ФЕТОПАТІЯ – результат ушкодження плоду в період від 9-го тижня вагітності до пологів.

ФЕТОСКОПІЯ – процедура, що дозволяє обстежувати плід в матці за допомогою волоконно-оптичної техніки.

ФЕТОТЕРАПІЯ (плодова терапія, пренатальна терапія) – лікування плоду до народження.

ФОКОМЕЛІЯ – відсутність або значне недорозвинення проксимальних відділів кінцівок, внаслідок чого стопи або кисті здаються прикріпленими безпосередньо до тулуба.

ХОРЕЯ – клінічний синдром кількох захворювань, який характеризується постійними неритмічними, хаотичними, швидкими скороченнями різних м'язів кінцівок, обличчя, глотки, тулуба.

ХРОМАТИДИ – структурні елементи хромосоми, що формуються внаслідок її подвоєння в інтерфазі ядра клітини.

ХРОМАТИН – молекула ДНК в комплексі з білками-гістонами.

ХРОМОСОМНА МУТАЦІЯ (АБЕРАЦІЯ) – зміна в структурі хромосом.

ХРОМОСОМНИЙ НАБІР – сукупність хромосом в ядрі нормальної гамети або зиготи.

ХРОМОСОМИ – суборганоїди ядра, видимі в період ділення клітини, що містять гени та здатні до самовідтворення.

Х-ЗЧЕПЛЕННЕ УСПАДКУВАННЯ – успадкування ознак, гени яких локалізовані в Х-хромосомі.

ЦЕБОЦЕФАЛІЯ – “мавпяча” голова.

ЦЕНТРОМЕРА – звужена коротка ділянка хромосоми, яка з'єднує її хроматиди та контролює їх рух до протилежних полюсів клітини під час її поділу.

ЦИКЛОПІЯ – наявність єдиного ока в одній орбіті, розташованого по середній лінії в області лоба.

ЯДРО – життєво важливий органоїд еукаріотичних клітин, особливістю якого є наявність генетичного матеріалу (ДНК).

ЯДЕРЦЕВИЙ ОРГАНІЗАТОР – область хромосоми, що містить гени, кодує рРНК.

ЯЙЦЕКЛІТИНА – статеві клітина, що утворюється в гаметогенезі у жінок.

Рекомендована література.

1. Бенникова Е. А., Бужиевская Г. И., Сильванская Е. М. Генетика эндокринных заболеваний. – К.: Наук. думка, 1993. – 400 с.
2. Бочков Н. П. Клиническая генетика. – М.: Медицина, 1997. – 288 с.
3. Ватти К. В., Тихомирова М. М. Руководство к практическим занятиям по генетике. – М.: Просвещение, 1972. – 179 с.
4. Голуб Н. П. Генетика : Навч. посібник для студентів факультетів дошкільної та початкової освіти вищих навчальних закладів. – Умань: “Візаві”, 2011, – 230 с.
5. Дегтярьова Н. І. Лабораторний і польовий практикум з генетики. – К.: Вища шк., 1973. – 272 с.
6. Козлова С. И., Семенова Е. П., Демидова Н. С., Блинников О. Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. – М.: Медицина, 1991. – 318 с.
7. Мастюкова Е. М., Московкина А. Г. Основы генетики. Клинико-генетические основы коррекционной педагогики и специальной психологии. – М.: Гуманитар.-изд. центр ВЛАДОС, 2005. – 367 с.
8. Медична біологія / За ред. В. П. Пішака, Ю. І. Мажори. Підручник. – Вінниця: Начальна книга, 2004. –
9. Лазюк Г. И., Лурье И. В., Черствой Е. Д. Наследственные синдромы множественных пороков развития. – М.: Медицина, 1983. – 203 с.
10. Литвиненко О. І., Атраментова Л. О. Генетика: Збірник задач. – К.: Вища шк., 1987. – 95 с.
11. Лищенко І. Д. Генетика з основами селекції. Навч. посібник. – К.: Вища шк., 1994. – 416 с.
12. Наследственная патология человека. В 2 т. / Под ред. Ю. Е. Вельтищева, Н. П. Бочкова. – М.: Медицина, 1992.
13. Помогайбо В. М., Петрушок А. В. Генетика людини. – К.: Видавничий центр “Академія”, 2011. – 279 с.
14. Тератология человека: Руководство для врачей / Под ред. Г. И. Лазюка. – М.: Медицина, 1991. – 480 с.

Навчальне видання

Голуб Надія Петрівна
Голуб Володимир Миколайович

МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ
ДО ВИКОНАННЯ ПРАКТИЧНИХ РОБІТ
З ОСНОВ ГНЕТИКИ

Підписано до друку 21.02.2013 р.
Формат 60x84/16.
Папір офсетний. Ум. друк. арк. 6,27.
Тираж 300 прим.
Замовлення № 200

Видавничо-поліграфічний центр “Візаві”
20300, м. Умань, вул.. Тищика, 18/19
тел. (04744) 4-64-88, 4-67-77
e-mail: vizavi08@mail.ru
Свідоцтво суб’єкта видавничої справи
ДК №2521 від 08, 06. 2006.