

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра медичної біології та хімії

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з науково-педагогічної роботи

Едуард БУРЯЧКІВСЬКИЙ
01 вересня 2024 року



МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
ДО ЛЕКЦІЙ З НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ

МЕДИЧНА БІОЛОГІЯ

Рівень вищої освіти: другий (магістерський)

Галузь знань: 22 «Охорона здоров'я»

Спеціальність: 221 «Стоматологія»

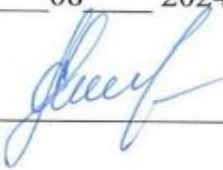
Освітньо-професійна програма: Стоматологія

Затверджено:

Засіданням кафедри медичної біології та хімії Одеського національного медичного університету

Протокол № __1__ від «__26__». __08__ 2024 р.

Завідувач кафедри

 Геннадій СТЕПАНОВ

Розробники:

д.мед.н., професор Юрій БАЖОРА;

к.біол.н., доцент Олександр КОМЛЕВОЙ.

к.мед.н., доцентка Алла ШЕВЕЛЕНКОВА;

к.мед.н., доцентка Марина ЧЕСНОКОВА;

к.мед.н., доцент Сергій ПАШОЛОК;

к.мед.н., доцентка Неллі ЛЕВИЦЬКА;

Тема

Клітинні мембрани. Транспорт речовин через плазмалему. Морфологія клітини. Структурні компоненти цитоплазми.

Актуальність теми: Актуальність теми визначається тим, що клітина є структурною і функціональною одиницею живих організмів, в тому числі людини. Практично усі хвороби людини пов'язані зі змінами структури і функції клітин. Знання морфофізіологічних властивостей органел клітини необхідні для трактування порушень основних принципів їх функціонування у виникненні патологічних процесів у людини. Матеріал теми заняття має важливе значення для подальшого сприйняття біології з основами генетики, інших фундаментальних (анатомії, гістології, ембріології, нормальної фізіології) та клінічних дисциплін.

Мета: Охарактеризувати основні властивості та ознаки, котрі властиві живим організмам як відкритим системам. Розкрити суть рівнів організації живого. Показати значення загально біологічних закономірностей у розумінні будови та життєдіяльності організму людини. Визначити роль розділів біології, що здобувачі вивчатимуть на кафедрі, в системі фармацевтичної освіти. Охарактеризувати клітину як елементарну структурну, функціональну та генетичну одиницю цілісного організму. Пояснити значення характеристики живих систем і рівнів організації живого в сприйнятті навколишнього середовища. Підкреслити, що загальнобіологічні закономірності будови та функції клітини притаманні й клітинам організму людини.

Основні поняття (перелік питань):

- суть життя, та його фундаментальні властивості;
- рівні організації життя;
- класифікація живих організмів за будовою,
- відмінності прокаріотичних і еукаріотичних клітин,
- будова та структурно-функціональна організація еукаріотичної клітини;
- будова ядра клітини, роль кожного з його компонентів;
- хімічний склад хромосом, рівні компактизації хроматину;
- особливості організації хроматину в інтерфазі;
- відмінності між еу- та гетерохроматином;
- будова метафазної хромосоми, форми метафазних хромосом;
- характеристика каріотипу людини, класифікація хромосом;
- поняття ідіограми;
- методика виготовлення метафазної пластинки;

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

Біологія – наука про життя, загальні закономірності існування та розвитку живих істот. Біологія вивчає процеси життєдіяльності організмів, їх життєві цикли, взаємозв'язок із навколишнім середовищем, походження, історичний та індивідуальний розвиток. Різноманіття живої природи настільки велике, що про біологію правильно говорити як про комплекс природничих наук, що вивчають життя живих істот з різних сторін.

Сам термін «Біологія» введений у 1802 р. одночасно вченими Жаном Батистом

Ламарком та Лудольфом Тревіранусом.

Сучасна біологія – складний високо диференційований комплекс фундаментальних і прикладних досягнень живої природи. Складовою частиною біології є МЕДИЧНА БІОЛОГІЯ, яка вивчає людину, її походження, еволюцію, географічне поширення, чисельність і структуру популяцій в просторі та часі.

Медична біологія вивчає спадковість людини, її генетичну структуру, генотипічні та індивідуальні відмінності людей, їх екологію, фізіологію, особливості поведінки. В медичних ВНЗ деякі біологічні дисципліни відокремились в самостійні науки, такі як анатомія, фізіологія, гістологія, біохімія, мікробіологія.

Курс медичної біології є базою для вивчення інших теоретичних дисциплін: фармакології, біохімії, а також клінічних дисциплін: терапії, педіатрії, інфекційних хвороб, хірургії тощо.

Що таке життя? Вперше наукове визначення життя дав Ф. Енгельс у своїй праці «Діалектика природи»: «Життя – це спосіб існування білкових тіл, істотним моментом якого є постійний обмін речовин з оточуючою їх та внутрішньою природою, до того ж з припиненням цього обміну речовин припиняється й життя, що призводить до розкладу білка», «Життя – це спосіб існування білкових тіл, і цей спосіб існування складається у своїй суті в постійному самооновленні хімічних складових цих тіл». Сучасне визначення життя дав вчений Волькенштейн: «Живі тіла, що існують на Землі, представляють собою відкриті, саморегульовані і самовідтворюючі системи, побудовані з біополімерів – білків і нуклеїнових кислот».

Основні властивості живих організмів:

1. Єдність хімічного складу.
2. Обмін речовин та енергії (самовідновлення).
3. Репродукція (самовідтворення).
4. Саморегуляція.
5. Подразливість та рух.
6. Біологічна ритмічність.
7. Спадковість та мінливість.
8. Ріст та розвиток.
9. Здатність протистояти збільшенню ентропії.
10. Дискретність та цілісність.

Рівні організації життя.

1. Молекулярно-генетичний рівень: елементарна структура: коди спадкової інформації.

елементарне явище: відтворення цих кодів за принципом матричного синтезу або конваріантної редуплікації молекули ДНК. Екологічні проблеми рівня: зростання мутагенних факторів і збільшення частки мутацій у генофондах.

2. Клітинний рівень: елементарна структура: клітини, елементарне явище: життєві цикли клітин. Екологічні проблеми рівня: зростання клітинної патології. Кожна клітина – відносно автономна самостійно функціонуюча одиниця. Клітини в багатоклітинних об'єднуються в тканини та системи органів.

3. Організмівий рівень: елементарна структура: організми та системи органів,

з яких вони складаються, елементарне явище: комплекс фізіологічних процесів, які забезпечують життєдіяльність. Елементарна одиниця життя – організм. Регулююча система рівня – генотип. Спадкова інформація, закодована в генотипі, реалізується певними фенотипічними проявами, що визначають механізм адаптації та формують певну поведінку живих істот в конкретних умовах середовища. Екологічні проблеми рівня: зниження адаптаційних можливостей, розвиток пограничних станів у людини.

4. Популяційно-видовий рівень: елементарна структура: популяція, елементарне явище: видоутворення на основі природного відбору. Популяція – основна одиниця еволюції. Регулююча система рівня – її генофонд, який визначає еволюційні перспективи та екологічну пластичність популяцій. Причини, що викликають зміни генофонду популяцій: мутації, комбінативна мінливість, популяційні хвилі, ізоляція. Реалізація змін відбувається шляхом природного відбору. Екологічні проблеми рівня: зміна екологічних показників популяцій (чисельності, щільності, вікового та вікового складу).

5. Біосферно-біогеоценотичний рівень: елементарна структура: біогеоценози, елементарне явище: динамічні взаємозв'язки біогеоценозів у масштабах біосфери. Біогеоценоз – елементарна одиниця потоку енергії та кругообігу речовин. Регулююча система – генопласт – сукупність генофондів та генотипів, адаптованих один до одного популяцій в оточуючому середовищі. Весь комплекс біогеоценозів утворює живу оболонку Землі – біосферу. Між біогеоценозами існує не лише матеріально-енергетичний обмін, а й постійна конкурентна боротьба, що надає біосфері більшої динамічності. Екологічні проблеми рівня: збільшення чисельності антропоценозів та їх глобальне поширення, забруднення середовища, руйнування озонового шару Землі.

Біологічні рівні організації живої природи пов'язані між собою за принципом біологічної ієрархії. Система нижчого рівня обов'язково входить до складу більш високого рівня.

Структурно-функціональна організація клітини.

Клітина – найпростіша біологічна система, що здатна до самовідтворення та розвитку. Клітина – основна структурно-функціональна та генетична одиниця живого. Через неї проходять потоки речовин, енергії та інформації. Це динамічно стійка система, що складається з багатьох взаємопов'язаних елементів. Клітина – основа будови прокариот, одноклітинних, грибів, рослин та тварин.

Прокариоти – одноклітинні доядерні організми. Особливості будови:

1. Невеликі розміри – 0,5-3,0 мкм.
2. Відсутня ядерна мембрана, тобто немає морфологічно відокремленого ядра.
3. Генетичний матеріал представлений однією довгою кільцевою молекулою ДНК, запакованою у вигляді петель (нуклеоїд). Гістонові білки не виявлені, відсутня нуклеосомна організація хроматину. Молекулярна маса ДНК прокариот складає $2,5 \times 10^9 \pm 0,5 \times 10^9$, що відповідає приблизно 2000 структурним генам.

4. Відсутні мембранні органоїди.
5. Зовнішня клітинна мембрана утворює виступи в цитоплазму (мезосоми), які виконують функцію утворення АТФ.
6. Відсутній клітинний центр, не типові внутрішньоклітинні переміщення цитоплазми та амебоподібний рух.
7. Вкриті клітинною стінкою, яка містить глікопептид муреїн – механічно щільний захисний елемент клітинної стінки.
8. У цитоплазмі можуть міститися плазмідні – дрібні кільцеві молекули ДНК, що містять один або кілька генів.
9. Розмножуються амітозом кожні 20 хвилин.

Еукаріоти – організми, клітини яких мають ядро, оточене мембранною оболонкою. Особливості будови:

1. Форма клітин різноманітна, розміри коливаються в межах від 5 до 100 мкм.
2. Клітини мають подібний хімічний склад та обмін речовин.
3. Клітини розділені системою мембран на компартменти.
4. Генетичний матеріал зосереджений переважно в хромосомах, які мають складну будову та утворені нитками ДНК і гістоновими білковими молекулами.
5. У цитоплазмі знаходяться мембранні органоїди.
6. Поділ клітин мітотичний.

Неклітинні організми не мають клітинних структур. До них належать віруси і неклітинні інфекційні агенти - пріони і віроїди. Віруси складаються з нуклеїнової кислоти (ДНК або РНК) і білкової оболонки (капсида). Складні віруси мають додаткову оболонку (суперкапсид), що містить ліпіди. Пріони є інфекційними білками зміненої форми, що потрапляють в нервову систему. Викликають губчасту енцефалопатію (ураження головного мозку). Віроїд – це одноланцюгова кільцева РНК, що викликає захворювання лише у рослин.

Клітинні організми складаються із клітин. До них відносяться прокаріоти та еукаріоти. Прокаріоти – це доядерні організми, до них належать бактерії. Прокаріоти не мають ядра і мембранних органел. Генетичний матеріал представлений однією довгою кільцевою молекулою ДНК, яка упакована в цитоплазмі (нуклеоїд). Цитоплазма може містити дрібні кільцеві молекули ДНК (плазмідні), в яких розташовані гени, що забезпечують здатність до статевого процесу, токсигенність, стійкість до антибіотиків тощо.

Еукаріоти – це ядерні організми. До них належать тварини, рослини та гриби. Клітини еукаріот мають ядро оточено ядерною оболонкою і мембранні органели. Генетичний матеріал зосереджено переважно в хромосомах, які складаються з лінійних молекул ДНК зв'язаних з гістоновими та негістоновими білками.

Еукаріотична клітина складається з: 1) плазматичної мембрани, 2) цитоплазми, 3) ядра.

Будова цитоплазми

Цитоплазма – внутрішнє середовище клітини. До складу цитоплазми входять:

1) Цитоплазматичний матрикс (гіалоплазма). Це основа цитоплазми, водний розчин органічних та неорганічних речовин. Гіалоплазма поєднує всі частини клітини. У ній відбувається транспорт речовин, також протікають біохімічні реакції.

2) Цитоскелет - внутрішній скелет клітини, виконує опорну та рухову функції. Він представлений системою мікротрубочок, мікрофіламентів і проміжних філаментів. Мікротрубочки складаються з білка тубуліна, мікрофіламенти – з білка актина, проміжні філаменти складаються з різних білків залежно від типу клітин (кератин, десмін тощо).

3) Включення - тимчасові структури цитоплазми у вигляді крапель, гранул. Розрізняють трофічні включення (містять запасні поживні речовини), секреторні включення (гранули гормонів, ферментів для подальшого виведення з клітини), екскреторні (кінцеві продукти обміну речовин), пігментні (гранули пігменту меланіну в клітинах епідермісу шкіри).

4) Органели (органойди) – постійні структури цитоплазми з певною будовою та функцією.

За функцією органели ділять на органели загального значення та спеціального значення.

Органели загального значення є у всіх клітинах і забезпечують загальні процеси життєдіяльності клітини. Органели спеціального значення є тільки в деяких клітинах і забезпечують виконання спеціальних функцій - наприклад, джгутик у сперматозоїда, міофібрили у скелетних м'язах.

За будовою органели бувають мембранні і немембранні:

- **мембранні** – оточені мембраною, в залежності від кількості мембран поділяються на **одномембранні** – оточені однією мембраною (ендоплазматична сітка, комплекс Гольджі, лізосоми, пероксисоми);

двомембранні – утворені двома мембранами (мітохондрії та пластиди).

- **немембранні** – не мають в своєму складі мембран (рибосоми, центросоми).

Одномембранні органели

1. Ендоплазматична сітка (ЕПС) – система плоских мембранных мішечків, пухирців і трубочок, покритих однією мембраною. Заповнюють значну частину цитоплазми.

ЕПС буває 2 типів:

• **шорстка (гранулярна) ЕПС** – зв'язана з ядерною мембраною, виглядає як система плоских порожнин, поступово переходить в гладеньку ЕПС. На шорсткій ЕПС знаходяться рибосоми. В ній відбувається синтез і транспорт білків які виводяться з клітини (на експорт), білків мембран, білків-ферментів лізосом.

• **гладенька (агранулярна) ЕПС** – виглядає як система каналів. На гладенькій ЕПС немає рибосом. У ній відбувається синтез і транспорт вуглеводів та ліпідів, знешкоджуються токсичні речовини.

Білки, жири та вуглеводи, які утворилися в ЕПС, надходять до комплексу Гольджі.

2. Комплекс Гольджі

Комплекс Гольджі складається з диктіосом. Диктіосома – скупчення 5-10 плоских мембранных мішечків – цистерн, що лежать паралельно один одному. По краях цистерн є пухирці. Проксимальна частина диктіосоми звернена до ЕПС, а дистальна – у протилежний бік. Речовини, що синтезуються в ЕПС, транспортуються пухирцями до проксимальної частини диктіосоми.

Функції:

- накопичення, концентрація, пакування речовин, синтезованих в ЕПС, та їх виведення із клітини (секреція шляхом екзоцитозу);
- утворення складних органічних сполук (гліколіпідів, глікопротеїдів тощо);
- утворення лізосом;
- утворення клітинних мембран.

3. Лізосоми - пухирці вкриті однією мембраною. Містять близько 60 ферментів (кислих гідролаз), які здатні перетравлювати всі речовини клітини. Відбруньковуються від цистерн комплексу Гольджі.

Функції:

- перетравлення речовин, які потрапили в клітину шляхом фагоцитозу,
- розщеплення макромолекул
- руйнування старих органел клітини,

- самоперетравлення клітини, що веде до її загибелі - аутоліз.

В процесі існування лізосоми проходять ряд стадій: первинні лізосоми, вторинні та залишкові тільця (постлізосоми). Лізосоми, що відбруньковуються від комплексу Гольджі – це первинні лізосоми, вони містять лише ферменти. Вторинні лізосоми утворюються при злитті первинних лізосом з піноцитозним або фагоцитозним міхурцем (фаголізосоми) або з пошкодженими органелами і макромолекулами (аутофагосоми). Во вторинних лізосомах відбуваються процеси внутрішньоклітинного травлення. Залишкові тільця (постлізосоми) є останнім етапом перетворення лізосом. Вони містять неперетравлені рештки. Рештки виводяться з клітин шляхом екзоцитозу, або залишаються в клітині до її загибелі. При мутації генів, які кодують ферменти лізосом, виникають хвороби накопичення, при яких нерозщеплені макромолекули накопичуються всередині клітини. Відомо більш ніж 25 хвороб накопичення. Прикладами є одна з форм глікогенозів (хвороба Помпе) і хвороба Тея-Сакса. При глікогенозі в печінці і м'язах накопичуються залишкові тільця з нерозщепленим глікогеном. При хворобі Тея-Сакса в нейронах – сфінголіпіди. Ендоплазматична сітка, комплекс Гольджі і лізосоми утворюють єдину вакуолярну систему цитоплазми.

4. Пероксисоми – пухирці, вкриті однією мембраною. Вони містять ферменти окисно-відновних реакцій. Ферменти пероксисом синтезуються рибосомами в цитоплазмі та проникають у пероксисоми. Пероксисоми збільшуються у розмірах. Нові пероксисоми утворюються шляхом брунькування від збільшених пероксисом.

Функції: - окиснення речовин (жирних кислот, амінокислот) за допомогою O_2 з утворенням пероксиду водню (H_2O_2);

- знешкодження токсичних речовин (етанолу, формальдегіду тощо) за допомогою пероксиду водню,
- розкладання пероксиду водню до води і кисню за участю ферменту каталази;
- синтез жирних кислот, мієлінової оболонки нервів тощо.

При мутації генів, що кодують ферменти та інші білки залучені у формуванні пероксисом, виникають пероксисомні хвороби.

Двомембранні органели

1. Мітохондрія.

Вкрита двома мембранами. Зовнішня мембрана гладенька, внутрішня утворює складки -кристи. В кристах знаходяться ферменти для синтезу АТФ. Внутрішнє середовище - матрикс. Вкрита двома мембранами Зовнішня мембрана мітохондрії гладенька, внутрішня утворює складки – кристи. У кристах знаходяться ферменти окисно-відновних ланцюгів реакцій енергетичного обміну, ферменти для синтезу АТФ (АТФ-соми). Внутрішнє середовище мітохондрій - матрикс. У матриксі розташовані кільцеві ДНК, рибосоми. Мітохондріальні ДНК містять гени, які кодують 5% білків мітохондрій, РНК. Рибосоми і ДНК мітохондрій близькі за будовою до бактеріальних. Це пояснюється походженням мітохондрій від прокаріотів (симбіотична теорія походження мітохондрій). Кількість мітохондрій збільшується шляхом їх поділу.

Функції:

1. Енергетична станція клітини. В мітохондріях проходить кисневий етап енергетичного обміну, синтезуються АТФ;
2. Забезпечує цитоплазматичну спадковість.

Порушення функції мітохондрій призводить до спадкових мітохондріальних хвороб. Вони характеризуються ураженням нервової системи, серця, скелетних м'язів, очей. Мітохондріальні хвороби, пов'язані з мутаціями мітохондріальної ДНК, успадковуються від матері всіма дітьми. Від хворого батька не успадковуються.

Немембранні органели

1. Рибосоми.

Складаються з двох субодиниць: великої та малої. Кожна із субодиниць утворена білками (40%) та рРНК (60%). Мала субодиниця складається з однієї рРНК і близько 30 білкових молекул. Велика субодиниця містить 3 рРНК і близько 50 молекул білка. Субодиниці рибосоми утворюються в ядрі клітини в ядерцях і виходять із ядра в цитоплазму. Вони можуть бути розташовані вільно в цитоплазмі або на мембранах гранулярної ЕПС.

Функція:

– синтез білка.

2. Клітинний центр (центросома).

Складається із двох центріолей. Кожна центріоль – це циліндричне тільце, що утворено дев'ятьма триплетами (9×3) мікротрубочок.

Функція: клітинний центр формує нитки веретена поділу, які забезпечують розходження хромосом до полюсів клітини під час поділу.

Транспорт речовин через плазмалему.

Оболонка клітини включає цитоплазматичну мембрану (плазмалему або цитолему), надмембранну і підмембранну структури.

Цитоплазматична мембрана (плазмалема) складається з ліпідів та білків. Основні ліпіди мембрани: фосфоліпіди, гліколіпіди, холестерол. Основу мембрани складають амфіфільні ліпіди (фосфоліпіди, гліколіпіди), що мають гідрофільні та гідрофобні кінці. Вони розташовані у два шари. Гідрофільні кінці (або головки) звернені назовні, а гідрофобні кінці (хвости) звернені всередину один до одного. Гідрофобний холестерол міститься в середній частині подвійного шару ліпідів.

Білки мембрани розташовані мозаїчно. За локалізацією в мембрані білки поділяються на:

- *інтегральні*, які проходять мембрану наскрізь;
- *напівінтегральні*, що включаються лише до одного шару ліпідів (зовнішній чи внутрішній);
- *периферичні (поверхневі)*, які розташовані на зовнішній або внутрішній поверхні мембрани.

Білки мембрани виконують різні функції: структурну, транспортну, ферментативну, рецепторну, захисну, опорну, забезпечують міжклітинні контакти.

Товщина мембрани 8-11 нм. Мембрани органел мають подібну структуру.

Оскільки шар ліпідів рідкий, а білки розташовані мозаїчно, така модель будови мембрани називається **рідинно-мозаїчною**.

Надмембранна структура тваринної клітини – це глікокалікс (3-4 нм). Він містить глікопротеїни і ферменти. Основні функції – рецепторна, захисна, міжклітинні контакти.

Підмембранна структура – це мікротрубочки і мікрофіламенти на внутрішній поверхні мембрани, виконує опорну функцію.

Функції цитоплазматичної мембрани:

1. Захисна, опорна функція,
2. Сигнальна (містить рецептори і антигени),
3. Взаємодія з іншими клітинами, утворює міжклітинні контакти в багатоклітинних організмах (комунікаційна функція),
4. Бар'єрна (мембрана непроникна для багатьох гідрофільних речовин та іонів),
5. Транспортна.

Цитоплазматична мембрана напівпроникна. Вона забезпечує вибіркового транспорту речовин.

Існують пасивний і активний види транспорту.

1. Пасивний транспорт – відбувається без витрат енергії.

Речовини потрапляють з області з високою концентрацією в область з низькою

концентрацією – *за градієнтом (різницею) концентрації*. До пасивного транспорту відноситься:

- **Проста дифузія** – транспорт низькомолекулярних і жиророзчинних речовин за градієнтом концентрації через біліпідний шар мембрани. Так транспортуються деякі іони, гази (O_2 , CO_2) і жиророзчинні речовини (холестерол, стероїдні гормони, ефір, вітамін D тощо). Дифузія триває до тих пір, поки концентрація молекул не вирівняється по обидва боки мембрани.

- **Полегшена дифузія** – це рух молекул за градієнтом концентрації через інтегральний білок-переносник або білковий канал. Білок-переносник змінює форму коли речовина, що транспортується, з'єднується з ним і переміщує речовину через мембрану. Так поступають до клітини амінокислоти, глюкоза. Білкові канали забезпечують регульований транспорт деяких іонів (K^+ -канали, Na^+ -канали, аніонні канали)

- **Осмоз** – дифузія молекул води через напівпроникну мембрану. Молекули води рухаються через мембрану в напрямку більшої концентрації розчину (тобто меншої концентрації води), доки концентрація розчинених молекул не вирівняється з обох боків мембрани. Осмос йде через біліпідний шар (дуже повільно) і через білки-водні канали аквапорини (швидко).

Напрямок дифузії води залежить від концентрації розчину в середовищі, що оточує клітину. Розчин може бути ізотонічним, гіпотонічним і гіпертонічним.

Приклад ізотонічного розчину – фізіологічний розчин хлориду натрію, який містить 0.9% NaCl.

2. Активний транспорт – це транспорт із витратою енергії (АТФ). Він проходить з області з низькою концентрацією в область з високою концентрацією (проти градієнта концентрації) або забезпечує транспорт великих молекул.

- **Іонні насоси** забезпечують активний транспорт іонів. Іонні насоси – це спеціальні білки в клітинній мембрані, які вимагають витрат енергії для транспортування іонів проти градієнта концентрації. Прикладом є калій-натрієвий насос.

Калій-натрієвий насос забезпечує перенос іонів калію і натрію через мембрану проти градієнту концентрації. Калій-натрієвий насос – це не тільки транспортний білок, він також є ферментом аденозинтрифосфатазою. Він розщеплює АТФ і використовує енергію для транспорту іонів калію і натрію проти градієнту концентрації. При розщепленні однієї молекули АТФ із клітини переносяться три іона натрію, а в клітину транспортуються два іона калію. Насос забезпечує різницю (градієнт) концентрації іонів калію і натрію в цитоплазмі і в навколишньому середовищі. В цитоплазмі клітини створюється висока концентрація іонів калію а в навколишньому середовищі натрію. В середині клітини виникає дефіцит позитивно заряджених іонів, а на зовнішній поверхні мембрани їх надлишок. Це, у свою чергу, створює негативний заряд на внутрішній стороні мембрани і позитивний на зовнішній. В мембрані виникає мембранний потенціал покою. Він важливий для роботи м'язових клітин і нейронів.

Ендоцитоз – поглинання великих частинок та молекул шляхом вп'ячування мембрани. До нього належать фагоцитоз, піноцитоз і вибіркового піноцитоз. **Фагоцитоз** – поглинання клітиною твердих частинок з утворення мембранних пухирців (фагосом). Наприклад, лейкоцити поглинають бактерії, які потім перетравлюються ферментами лізосом.

Піноцитоз – поглинання клітиною води і розчинених у воді речовин також з утворенням мембранних пухирців. Вибірковий ендоцитоз – ендоцитоз після зв'язування речовини зі специфічним рецептором.

- **Екзоцитоз** – виведення речовин із клітини в вигляді міхурців, з подальшим потраплянням речовини в міжклітинний простір. Наприклад, таким чином секретуються речовини за допомогою комплексу Гольджі.

Ядро

Ядро – обов'язковий структурний компонент кожної еукаріотичної клітини, який містить генетичний матеріал. У тваринних клітинах спадкова інформація зберігається в

ядрі та мітохондріях. У рослинних – в ядрі, мітохондріях і пластидах. Ядро складається з ядерної оболонки, каріоплазми, хромосом, ядерця.

Форма ядра залежить від форми клітини та функцій, що вона виконує. Розміри ядра також в основному залежать від розмірів клітини. Ядерно-цитоплазматичний індекс – відношення об'ємів ядра та цитоплазми. Зміна цього відношення є однією з причин клітинного поділу або порушення обміну речовин.

Ядро складається з ядерної оболонки, каріоплазми, хромосом і ядерця.

Ядерна оболонка інтерфазного ядра складається з двох елементарних мембран (зовнішньої та внутрішньої); між ними знаходиться перинуклеарний простір, який через канали ендоплазматичного ретикулуму зв'язаний з різними частинами цитоплазми. Обидві ядерні мембрани пронизані порами, через які відбувається вибіркового обмін речовин між ядром та цитоплазмою. Зсередини ядерна оболонка вкрита білковою сіткою – ядерною ламіною, що зумовлює форму та об'єм ядра. До ядерної ламіни теломірними ділянками приєднуються хромосоми (нитки хроматину). Мікрофіламенти утворюють внутрішню основу ядра. Внутрішній «скелет» ядра має значення для забезпечення упорядкованого протікання основних процесів реплікації, транскрипції, процесингу. Зовні ядро також вкрите мікрофіламентами, які є елементами цитоскелета клітини. Зовнішня ядерна мембрана на своїй поверхні має рибосоми та пов'язана з мембранами ендоплазматичного ретикулуму. Ядерна оболонка має вибірково проникність. Потoki речовин регулюються специфічними особливостями білків мембран та ядерних пор (від 1000 до 10000).

Основні функції ядерної оболонки:

1. Утворення компартменту клітини, де зосереджений генетичний матеріал та утворені умови його збереження та подвоєння.
2. Відокремлення вмісту ядра від цитоплазми.
3. Підтримка форми та об'єму ядра.
4. Регуляція потоків речовин (з ядра через пори в цитоплазму потрапляють різні види РНК та субодиниці рибосом, а в середину ядра переносяться необхідні білки, вода, іони).

Каріоплазма – однорідна безструктурна маса, що заповнює простір між хроматином та ядерцем. Вона містить воду (75-80 %), білки, нуклеотиди, амінокислоти, АТФ, різні види РНК, субодиниці рибосом, проміжні продукти обміну речовин та здійснюють взаємозв'язок структур ядра та цитоплазми.

Ядерця (одне або декілька) – гранулярні, округлі, сильно зафарбовані структури, що не мають мембрани. Ядерця складаються з білків, РНК, ліпідів та ферментів. Вміст РНК не більший за 15 % та знаходиться переважно в центрі його. Ядерця фрагментуються на початку поділу клітини та відновлюються після його закінчення. В ядерці виділяють 3 ділянки: фібрилярну; гранулярну; слабозафарбовану. Фібрилярна ділянка ядерця складається з ниток РНК. Це місце активного синтезу рибосомної РНК на рРНК – генах впродовж молекули ДНК до конденсованого хроматину. Гранулярна ділянка складається з частинок РНК, схожих із рибосомами цитоплазми. Це місце об'єднання РНК та рибосомальних білків і утворення зрілих малих та великих субодиниць рибосом. Слабозафарбована ділянка ядерця містить ДНК (не активну), яка не транскрибується. Утворення ядерця пов'язано зі вторинними перетинками метафазних хромосом (ядерцеві організатори), в ділянці яких локалізовані гени, кодуєчі синтез р-РНК. В клітинах людини ці функції виконують хромосоми №№ 13, 14, 15, 21 і 22, які мають сателіти (супутники).

Основні функції ядерець:

1. Синтез рибосомної РНК.
2. Утворення субодиниць рибосом.

Функції ядра:

1. Збереження та передача спадкової інформації.
2. Регуляція всіх процесів життєдіяльності клітини.
3. Репарація ДНК.
4. Синтез усіх видів ДНК.
5. Утворення рибосом.
6. Реалізація спадкової інформації шляхом регуляції синтезу білків.

Хромосоми – є носіями спадкової (генетичної) інформації. В інтерфазному ядрі вони знаходяться у вигляді хроматинових ниток, що переплітаються. Це – комплекс ДНК та білків (дезоксирибонуклеопротейд – ДНП). В залежності від ступеня конденсації хроматин поділяють на:

1. Гетерохроматин – сильно спіралізований та генетично неактивний, виявляється у вигляді сильно зафарбованих темних ділянок ядра.
2. Еухроматин – малоконденсований, генетично активний, виявляється у вигляді світлих ділянок ядра.

Хімічний склад хромосом:

1. ДНК – 40 %.
2. Основні або гістонові білки – 40 %.
3. Негістонові (кислі, нейтральні) – 20 %.
4. Сліди РНК, ліпідів, полісахаридів, іонів металів.

Комплекс ДНК з гістоновими і негістоновими білками має назву хроматину.

У процесі мітозу хромосоми спіралізуються та становляться добре помітними та інтенсивно зафарбованими структурами, які можна бачити під світловим мікроскопом. Максимальна спіралізація спостерігається в метафазі мітозу.

Будова метафазної хромосоми.

Метафазна хромосома складається з двох повздовжніх ниток ДНП або двох сестринських хроматид, з'єднаних один із одним в області первинної перетинки (центромери). Центромера (найменше спаралізована ділянка хромосоми) ділить тіло хромосоми на 2 плеча. Коротке плече позначають латинською буквою р, довге – q. Центромера – ділянка ДНК, де містяться спеціальні білки, які створюють кінетохори, до яких прикріплюються нитки ахроматинового веретена. Це сприяє поділу дочірніх хроматид під час анафази. Кінці плечей хромосом називаються теломерами. Це генетично неактивні спіралізовані ділянки, які заважають з'єднанню хромосом між собою, забезпечуючи їх індивідуальність. Втрата цих ділянок може супроводжуватись хромосомними перебудовами.

Деякі хромосоми мають вторинні перетяжки, що відділяють від тіла хромосоми ділянку – супутник (супутникові хромосоми). Вторинні перетяжки містять гени рибосомних РНК. На них утворюються ядерець, тому вторинні перетяжки -центри організації ядерець.

В залежності від розташування центромери розрізняють наступні види хромосом:

1. Метацентричні або рівноплічі.
2. Субметацентричні – центромера помірно зсунена від середини хромосоми та плечі мають різну довжину.

- Акроцентричні – центромера значно зсунена до одного кінця хромосоми та одне плече дуже коротке. У людини 10 акроцентричних хромосом в каріотипі. На коротких плечах знаходяться вторинні перетяжки.
- Телоцентричні – патологічні хромосоми. Виникають при повній втраті одного плеча.

Хромосомні набори – це сукупність хромосом певної клітини. . Розрізняють 2 типи клітин:

- Соматичні – мають диплоїдний набір $2n=46$.
- Статеві – мають гаплоїдний набір хромосом $n=23$.

Каріотип – повний хромосомний набір певного виду організмів, який характеризується певним числом, розмірами та формою хромосом. В каріотипі всі хромосоми парні (гомологічні); вони містять алельні гени та кон'югують при мейозі. Хромосоми ділять на: аутосоми – однакові в обох статей, нестатеві, і гетерохромосоми – статеві хромосоми – різний набір у чоловічої і жіночої статей. В каріотипі людини 46 хромосом, або 23 пари. З них: 22 пари аутосом та 2 пари гетерохромосом: XX у жінок та XY у чоловіків.

Ідіограма – графічне зображення хромосом з урахуванням довжини, форми, особливостей диференційного забарвлення..

Правила хромосом.

- Постійність числа хромосом:

Людина – 46	Голуб – 16
Кімнатна муха – 12	Кішка – 38
Зелена жаба – 26	Собака – 78
Окунь – 28	Курка – 78
Кроль – 44	Аскарида – 2
Тарган – 48	Дрозофіла – 8
Шимпанзе – 48	Карп – 104
Кінь – 66	Рак річний – 116

- Парність хромосом. Кожна хромосома соматичних клітин має гомологічну – схожу за розмірами, розташуванням центромери та вмістом генів.
- Індивідуальність хромосом. Кожна пара хромосом відрізняється від іншої пари розмірами, розташуванням центромери та вмістом генів.
- Безперервність хромосом. В процесі подвоєння генетичного матеріалу дочірня молекула ДНК синтезується на основі інформації материнської молекули ДНК (кожна хромосома від хромосоми).

Методика виготовлення метафазної пластинки.

Для вивчення каріотипу людини використовують лейкоцити крові, клітини ембріона, фібробласти шкіри, клітини плаценти, ворсинчастої оболонки плоду, клітини амніотичної рідини. Препарат, на якому добре видно хромосоми, називається метафазною пластинкою.

Методика:

- Декілька крапель крові з вени або пальця поміщують в пробірку з поживним

середовищем № 199 та фітогемагглютиніном (ФГА), що стимулює поділ клітин.

2. Поміщують в термостат при $t\ 37\ ^\circ\text{C}$ на 72 год. За цей час клітини проходять декілька поділів.
3. Додають алкалоїд колхіцин, який руйнує нитки веретена та припиняє поділ на стадії метафази.
4. Додають гіпотонічний розчин КСІ, в якому клітини набухають, хромосоми відходять одна від одної.
5. Готують тимчасовий препарат: 1 краплю культури крапають на предметне скло з висоти 1 м для того, щоб клітини розбилися і хромосоми розташувалися далеко одна від одної.
6. Препарат фіксують сумішшю метанолу і ацетату, зафарбовують за методом Романовського-Гімзи.
7. Вивчають за допомогою світлового мікроскопу під імерсією.

Класифікація хромосом людини.

В 1960 р. англійський генетик Патау розробив класифікацію хромосом, що буда прийнята на міжнародному генетичному Конгресі в американському місті Денвер. Згідно Денверській класифікації, всі автосоми розділено на 7 груп в залежності від їх довжини та розташування центромери.

Кожна група позначається латинськими літерами від А до G. Хромосоми розташовуються попарно по мірі зменшення їх розмірів, з урахуванням положення центромери, наявності вторинних перетинок та супутників і нумеруються арабськими цифрами від більшої (№ 1) до меншої (№ 22). Виключенням є статеві хромосоми, які нумеруються і виділяються окремо. Групи хромосом добре відмінні одна від одної. Пари хромосом усередині групи можна відрізнити лише за допомогою методу диференційного забарвлення хромосом. Це було покладено в основу Паризької класифікації хромосом (1971 р.). При диференційному забарвленні в кожній парі хромосом виявляється характерний лише для неї унікальний порядок чергування темних і світлих смужок – гетеро- та еухроматинових ділянок.

<i>Група</i>	<i>Номер пари</i>	<i>Будова</i>
A	1, 2, 3	Найкрупніші, 1 та 3 – метацентричні, 2 – субметацентрична.
B	4, 5	Крупні субметацентричні.
C	6-12	Середні субметацентричні, 6 пара подібна з X-хромосоною.
D	13-15	Середні ацентричні, мають супутники.
E	16-18	Короткі, 16 – метацентрична, 17 – 18 – субметацентричні.
F	19, 20	Дрібні, метацентричні.
G	21, 22	Найменші, ацентричні, подібні з Y-хромосоною.

Важливою ознакою, яка полегшує класифікацію хромосом, є центромерний індекс – відношення (в %) довжини короткого плеча до довжини всієї хромосоми. Довжина найбільшої хромосоми людини – 11 мкм (№ 1). Довжина найменшої хромосоми людини –

2,3 мкм (№ 22). Класифікація всіх хромосомних хвороб людини основана на даних класифікації хромосом. Приклад: трисомія за 21 парою хромосом – хвороба Дауна. Цитогенетика – наука про генетичний апарат клітини.

Рівні упаковки генетичного матеріалу.

Загальна довжина молекули ДНК в одній хромосомі людини досягає приблизно 4 см, а сумарна довжина ДНК ядра однієї клітини дорівнює в середньому 1,96 м. Укласти такий довгий ціп в 46 хромосом можна лише завдяки дуже ефективній конденсації.

1. Перший рівень упаковки ДНК – нуклеосомний – спіралізація ДНК на гістонових білках та утворення нуклеосомної нитки. Гістони поділяють на 5 класів: H1, H2A, H2B, H3, H4. В їх склад входить від 102 до 215 амінокислот. 8 гістонових білків ($2H2A + 2H2B + 2H3 + 2H4$) з'єднуються разом, утворюючи шароподібну структуру – КОР (октамер), на якому спіралізується ДНК та робить майже 1,75 обертів. КОР, оплетений ДНК, називається нуклеосомою. В склад нуклеосоми входить ДНК, яка складається з 146 п. н. Вільна ДНК, що знаходиться між нуклеосомами, називається ЛННКЕРНОЮ, або ДНК, що зв'язує, та містить в середньому біля 60 п. н. В результаті спіралізації на гістонових білках довжина молекули ДНК зменшується в 7 разів; нуклеосомна нитка має товщину 10 - 11 нм.
2. Другий рівень упаковки – соленоїдний (хроматинова фібрила) – спіралізація нуклеосомної нитки за допомогою гістона H1. Утворюється спіраль (хроматинова фібрила) товщиною 30 – 40 нм. Один виток спіралі соленоїда містить 6 – 10 нуклеосом. Цим досягається укорочення ДНК ще в 6 разів. У сумі нитка ДНК вкорочується в 42 рази.
3. Третій рівень упаковки – хроматидний або петлевий – конденсація соленоїда на негістонових білках з утворенням петель та вигинів, які складають основу хроматиди та виявляються в профазі. Довжина ДНК вкорочується в 10 – 20 разів, а товщина збільшується до 300 нм. Загальне укорочення в 42 рази.
4. Четвертий рівень упаковки – рівень метафазної хромосоми – суперспіралізація хроматид з утворенням еухроматинових та гетерохроматинових ділянок. Довжина вкорочується ще в 5 разів, а товщина збільшується до 500 – 600 нм.

Питання для самоконтролю до теми:

1. Предмет і завдання біології та медичної біології
2. Рівні організації живого
3. Основні форми життя
4. Структурні компоненти еукаріотичної клітини
5. Будова і функції ядра
6. Хімічний склад і будова хромосом
7. Каріотип людини, міжнародна класифікація хромосом людини
8. Методика виготовлення метафазних пластинок (препарату хромосом людини)

Список джерел до теми:

1. Медична біологія / За ред. В. П. Пішака, Ю. І. Бажори. Підручник / Видання 3-є, перероблене і доповнене.- Вінниця: Нова книга, 2017. - 608 с.
2. Молекулярний і клітинний рівні організації життя. Біологія індивідуального розвитку / Ю.І. Бажора, А.В. Шевеленкова, М.М. Чеснокова, С.П. Пашолок, О.М. Комлевой, Н.А. Левицька, В.І. Осінцева : навчально-методичний посібник. Одеса : Друкарське підприємство «ЕКСПРЕС-РЕКЛАМА», 2022.- 87 с.
3. Барціховський В. В. Медична біологія: підручник / В. В. Барціховський, П. Я.

Шерстюк.- К.: ВСВ «Медицина», 2024.- 312 с. + 16 с. кольор. вкл.

4. Emery's Elements of medical genetics. 15th ed. / Peter Turnpenny, Sian Ellard. Elsevier, 2017. 400 p. Medical Biology / Bazhora Yu. I., Bulyk R. Ye., Chesnokova M. M. [et al.]. – 2nd ed. – Vinnytsia: Nova Knyha, 2019. 448 p.
5. Medical Biology / Bazhora Yu. I., Bulyk R. Ye., Chesnokova M. M. [et al.]. – 2nd ed. – Vinnytsia: Nova Knyha, 2019. 448 p.

Тема

Особливості генетики людини. Прояви основних закономірностей успадкування на прикладі менделюючих ознак людини (моно-, ди- та полігібридне схрещування)

Актуальність теми: Вивчення основних закономірностей успадкування ознак різних організмів сприяє науковому розумінню важливих критеріїв живого – спадковості і мінливості, а також оцінки гена як матеріального носія спадкової інформації, тобто створює базу для засвоєння подальших розділів навчальної дисципліни.

Більшість спадкових хвороб людини відноситься до групи менделюючих ознак, тобто тих, котрі успадковуються за законами Менделя. Знання загальних закономірностей успадкування ознак дає можливість майбутнім лікарям навчитися прогнозуванню прояв фізіологічних і патологічних ознак у нащадків. Множинний алелізм обумовлює поліморфізм людей за цією ознакою і являє собою одну з причин комбінативної мінливості. За принципом множинних алелів успадковуються такі ознаки людини, як групи крові за системою антигенів АВ0, гемоглобін, темний колір волосся тощо. Знання про успадкування груп крові антигенних систем АВ0, MN, резус-фактора тощо необхідні лікарям будь-якої спеціальності при проведенні гемотрансфузії, підборі донорів для трансплантації тканин і органів, профілактиці резус-конфлікту (гемолітичної хвороби новонароджених), при встановленні батьківства, в судово-медичній практиці тощо.

Багато ознак людини (синтез гемоглобіну, виробка інтерферону, короткозорість, спадкова сліпота, глухонімота, ферментопатії, зріст, маса тіла, величина артеріального тиску, пігментація шкіри тощо) успадковуються за типом взаємодії генів однієї чи різних алельних пар. У зв'язку з цим навчальний матеріал сприяє розумінню закономірностей різних форм взаємодії генів, указує на те, що успадкування генетичної інформації є інтегральною функцією всього генома людини та формування його генотипу відбувається внаслідок взаємодії генів із навколишнім середовищем в онтогенезі особини.

Мета: Ознайомити здобувачів з основними поняттями генетики (ген, генотип, фенотип, домінантність, рецесивність, алелі). Розкрити зміст законів спадковості, сформульованих Г. Менделем, зокрема, законів моногібридного та дигібридного схрещування. Показати, що спадковість є властивістю живих організмів, яка забезпечує передачу ознак від батьків до нащадків. Надати приклади спадкових хвороб зубощелепного апарату.

Основні поняття (перелік питань): генетика, спадковість, мінливість, генотип, фенотип, алельні гени, домінантні гени, рецесивні гени, гомозигота, гетерозигота, альтернативні ознаки, повне домінування, неповне домінування, аналізуюче схрещування, летальна дія генів, гібридологічний метод, I і II закони Менделя, менделюючі ознаки людини, множинний алелізм, антиген, антитіло, групи крові, система АВ0, універсальний донор, універсальний реципієнт, резус-фактор, резус-конфлікт, взаємодія алельних генів, взаємодія неалельних генів, повне домінування, неповне домінування, кодомінування, наддомінування, комплементарність, епістаз, полімерія, плейотропія.

1. Генетика – наука про спадковість і мінливість.
1. Моногібридне схрещування. Перший і другий закони Менделя.
2. Ди- та полігібридне схрещування. Третій закон Менделя.
3. Менделюючі ознаки людини. Приклади моногенних хвороб з різним типом успадкування.

4. Успадкування груп крові людини за системами антигенів АВ0 і MN.
5. Успадкування резус-фактора в людини. Поняття про резус-конфлікт.
6. Взаємодія алельних генів. Кодомінування. Понаддомінування.
7. Успадкування генів різних алельних пар. Комплементарна дія. Епістаз. Полімерія.
8. Явище плейотропії. Первинна та вторинна плейотропія.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

Предмет генетики. Історія генетики как науки. Генетика вивчає закономірності спадковості й мінливості /греч. *genetikos* – стосовний до походження/. Спадковість і мінливість – фундаментальні властивості живої матерії. Спадковість – властивість організмів повторювати в ряду поколінь подібні ознаки забезпечувати специфічний характер індивідуального розвитку в певних умовах середовища. Мінливість – явище, протилежне спадковості. Мінливість – здатність організмів змінювати свої властивості й ознаки.

Історія генетики починається з 1900 р., коли троє вчених – Г. де Фриз /Голландія/, К. Корренс /Німеччина/ і Е. Чермак /Австрія/ незалежно один від іншого перевідкрили закономірності успадкування ознак у потомстві гібридів, уже сформульовані в 1865 р. Г. Менделем і викладені їм у статті "Досліди над рослинними гібридами".

Термін "ГЕНЕТИКА" запропонував англійський учений У. БЕТСОН в 1906 р., а в 1909 р. датський ботанік В. ЙОГАНСЕН одиниці спадковості назвав ГЕНАМИ. Однак, генетика має прадавню історію. Багато тисячоріч до нашої ери люди виводили домашні породи тварин і культурні сорти рослин. У Біблії записано: "...скота свого не зводь із іншою породою, поля свого не засівай двома родами насіння", що свідчить про знання прадавніми людьми важливості збереження чистих ліній тварин і рослин.

Перші теорії спадковості сформовані ще в Прадавній Греції. Знаменитий лікар ГІППОКРАТ /5 ст. до н.е./ вважав, що в яйці або тілі матері повинен перебувати маленький, але повністю вже сформований організм. Такі переконання пізніше стали називатися ПРЕФОРМІЗМОМ /лат. *praeformo* – заздалегідь утворюю/.

Менш ніж через 100 років АРИСТОТЕЛЬ висловив протилежні погляди: «Організм розвивається з безструктурної гомогенної маси, здобуваючи властиву йому будову в процесі ембріонального розвитку» - теорія ЕПІГЕНЕЗУ.

Обидва напрямки – ПРЕФОРМІЗМ і ЕПІГЕНЕЗ – досягли найбільшого поширення в XVII і XVIII ст.

Лише після радикально нового підходу, створеного Г. Менделем, настала нова ера в розумінні механізмів, керуючих процесом самовідтворення в людини й інших живих істотах.

ГРЕГОР ІОГАНН МЕНДЕЛЬ створив вчення про закономірності явищ спадковості – МЕНДЕЛІЗМ, яке є найбільшим відкриттям у біології за останні 500 років.

Г. МЕНДЕЛЬ /1822-1884 рр./ із 1856 р. почав проводити в монастирському саду /шириною 7 м і довжиною 35 м добре продумані досліди зі схрещування рослин. 8 років ішли експерименти з горохом. Роботи Г. МЕНДЕЛЯ засновані на досвідах із гібридизації, котрі були на науковій основі початі в Європі в середині XVIII ст.

Г. Мендель ретельно вивчив роботи видатних вчених в галузі гібридизації й дійшов висновку, що їх основною помилкою були не в повному обсязі виконанні досвіди.

Г. Мендель проводить ретельне планування досліджень, що лягло в основу розробленого ним ГІБРИДОЛОГІЧНОГО МЕТОДУ вивчення спадковості. Об'єкт для

експериментів Г. Мендель обрав рослину, що самозапилюється - садовий горох, що має багато сортів, відмінних за контрастними (альтернативними) ознаками: червоне та біле забарвлення пелюсток квіток; жовте та зелене насіння; гладкі та шорсткуваті поверхні насіння і ін. При розмноженні ці сорти непохитно успадковували свої особливості.

Гібридологічний метод вивчення спадковості. У дослідях використовуються тільки особини, які в попередніх дослідженнях не давали зміни ознак /гомозиготні особини чистих ліній рослин гороху/. 1. Схрещуються організми, які відмінні одна від одної за однієї або декількома парами взаємовиключних (альтернативних) ознак. 2. Точний кількісний облік усіх організмів, що різняться за кожною парою досліджуваних ознак, у ряді наступних поколінь. 3. Індивідуальний аналіз нащадків від кожного схрещування в ряду поколінь.

Великою заслугою Г. Менделя було також і те, що він увів для пояснення гібридологічного аналізу АЛГЕБРАЇЧНІ СИМВОЛИ, тим самим полегшив сприйняття матеріалу, його аналіз і виведення закономірностей: Р – батьки /лат. parentes/; F1 – особини першого покоління /лат. filii – діти/; F2 – особини другого покоління; х – схрещування.

Генотипову формулу материнської особини /♀/ записують першою, а батьківську /♂/ – другою. Спадкоємні фактори /гени/ позначаються буквами латинського алфавіту /домінантний алель – заголовною, а рецесивний – рядковою/. Г. МЕНДЕЛЬ уперше вказав на необхідність вивчення закономірностей поведінки однієї пари ознак /рівняння з одним невідомим/.

Моногібридне схрещування, I і II закони Менделя. Моногібридне схрещування – це схрещування батьківських особин, які відрізняються за однією парою альтернативних ознак.

Повне домінування.

У другому поколінні /F2/ Г. Мендель виявив два явища:

1. Знову з'явилася ознака /біле забарвлення квітів/, яка була відсутня в F1.
2. Співвідношення рослин із червоними й білими квітками було 3:1 /з 926 рослин 705 мали червоні квітки, а 224 – білі, співвідношення 3,15:1/.

Г. Мендель провів аналогічні дослід, враховуючи поведінку інших пар ознак у моногібридному схрещуванні, і одержав подібні результати: з 8023 насіння гороху 6022 були жовті, а 2001 – зелені /3,01:1/. Г. Мендель міркував так: якщо ознака а виявилася в F2, то вона не зникла в F1, а тимчасово відступила, не розвилася. Отже, ця ознака в гібридах F1 існує у вигляді фактору, його визначаючого. Тим самим він висуває гіпотезу про подвійність факторів. Якщо в гібридів спадкові фактори подвоєні, тоді в батьків вони також у подвійному стані /AA, aa/.

На підставі результатів дослідів Г. МЕНДЕЛЬ зробив два висновки, які були надалі названі першим і другим законами Менделя. Ознака, що проявляється в першому поколінні, називається ДОМІНАНТНОЮ. РЕЦЕСИВНА ознака – ознака, що пригнічується в першому поколінні. ФЕНОТИП – сукупність усіх ознак організму. ГЕНОТИП – сукупність усіх генів організму.

1-й ЗАКОН МЕНДЕЛЯ – закон одноманітності гібридів першого покоління. При схрещуванні гомозиготних особин, що відрізняються за однією або декількома парами альтернативних ознак, гібриди першого покоління подібні як за фенотипом, так і за генотипом.

2-й ЗАКОН МЕНДЕЛЯ – закон РОЗЩЕПЛЕННЯ. При схрещуванні гетерозиготних

особин у другому поколінні спостерігається розщеплення за генотипом в співвідношенні 1:2:1, а за фенотипом 3:1.

Блискучий висновок Г. МЕНДЕЛЯ: Рослини гороху передають нащадкам спадкові ознаки у вигляді дискретних одиниць. Кожна рослина має гомологічні пари таких одиниць або генів /Йогансен/.

Крім створення гібридологічного методу та відкриття загальних законів генетики, Г. Мендель запропонував **гіпотезу "чистоти гамет"** і описав явище неповного домінування. Мендель показав, що спадкові фактори розподіляються в нащадків випадково, відкриті закономірності носять чисто статистичний характер, усі випадки передачі ознак підкорюються законам ймовірності: якщо кількість нащадків досить велика, співвідношення їх буде більш точно виражене.

АЛЕЛЬНІ ГЕНИ – гени, що контролюють різне вираження однієї ознаки, що перебувають в однакових локусах гомологічних хромосом. **ГОМОЗИГОТНІ ОСОБИНИ** – обидва гена однакові, або домінантні /AA/, або рецесивні /aa/. **ГЕТЕРОЗИГОТНІ ОСОБИНИ** – обидва гена різні /Aa/.

Основне положення закону чистоти гамет: При утворенні статевих клітин у процесі мейозу в гібридних організмів алельні гени, що перебувають у гомологічних хромосомах, розходяться в різні гамети – гамети «чисті». При заплідненні й утворенні зиготи парність хромосом відновлюється.

Аналізуюче схрещування. Гомозиготні за домінантним геном й гетерозиготні особини зовні не відрізняються. Для аналізу генотипу роблять схрещування особини з невідомим набором генів із гомозиготою за рецесивним геном і залежно від прояву ознак у нащадків визначають генотип:

P ♀ AA x ♂ aa

G: A a

F1 Aa-100%

Усі особини несуть домінантну ознаку,

P ♀ Aa x ♂ aa

G: A, a a

F1 Aa-50%, aa-50%.

½ особин несе домінантну ознаку.

Неповне домінування або проміжне успадкування /домінантний ген не пригнічує повністю дію рецесивного гена/. Класичний приклад – успадкування забарвлення квіток у нічної красуні. В F1 гібриди мають проміжну ознаку. Розщеплення за генотипом і фенотипом 1:2:1 у гібридів F2.

Дигібридне схрещування – схрещування батьківських особин, які відрізняються за двома парами альтернативних ознак. А – жовте забарвлення насіння; В – гладка поверхня; а – зелене забарвлення насіння; в – зморшкувата форма.

P ♀ AABV x ♂ aavv

Жовті зелені

Гладкі зморшкуваті насіння

G: AV ав.

F1 AaVv - 100 % жовті гладенькі,

Діє I закон Менделя.

У другому поколінні Мендель спостерігав одноманітність гібридів I покоління (перший закон).

У другому поколінні спостерігається розщеплення за фенотипом: $(3:1)^2 = 9:3:3:1$. Розщеплення за генотипом: $(1:2:1)^2 = 1:2:2:4:1:2:1:2:1 = AABV; AABV; Aавв; Aавв; AABV; Aавв; аавв; аавв; аавв$.

3-й ЗАКОН МЕНДЕЛЯ – ЗАКОН НЕЗАЛЕЖНОГО КОМБІНУВАННЯ ОЗНАК: Гени різних алельних пар і відповідні їм ознаки передаються нащадкам незалежно один від одного, комбінуючись у різних комбінаціях. $(3:1)^n$; де n – число парних ознак. Наприклад: $(3:1)^3 = 27:9:9:9:3:3:3:1$.

Успіхи Г. Менделя частково залежали від удалого вибору об'єкта дослідження – гороху посівного. Переваги, які має цей вид: є багато сортів, які добре відрізняються один від одного; легко вирощувати, дає кілька врожаїв за один сезон; самозапильна рослина; можливо штучне запилення; дає численне плодюче потомство; гени вивчаємих ознак перебувають у різних парах хромосом.

Сучасники Г. Менделя не змогли оцінити важливості зроблених ним висновків і закономірності успадкування залишалися непоміченими аж до 1900 р. Через роки після смерті Г. Менделя раптом виявилось, що він був великим ученим, що прорвався в невідомий відсік природи. Причому широко ерудованим дослідником, чий оригінальний розум зумів точно задати живій природі одне з корінних питань її буття й у послідовній титанічній праці одержати чітку однозначну відповідь. Рідкий в історії знань випадок, коли одна стаття "Досліди над рослинними гібридами" знаменує собою народження нової наукової дисципліни – генетики. В 100-літню річницю опублікування роботи, в 1965 р. на території колишнього монастиря був організований музей-меморіал, названий "МЕНДЕЛІАНУМ".

Менделюючі ознаки. Ряд ознак у людини так само успадковуються моногенно відповідно до універсальних закономірностей успадкування, установленими Г. Менделем і називаються менделюючими ознаками - прояв ознаки визначається взаємодією алельних генів, один із яких домінує /пригнічує/ інший. Для людини характерні всі типи успадкування менделюючих ознак: автосомно-домінантний, автосомно-рецесивний, зчеплений із гомологічною ділянкою Х- і Y- хромосом.

Захворювання, які успадковуються за:

1. Домінантним типом: полідактилія, ахондроплазія, еліптоцитоз, міоплегія, короткозорість.
2. Рецесивним типом: альбінізм, гіпертонічна хвороба (деякі форми), цукровий діабет (деякі форми), мікроцефалія, фенілкетонурія, муковісцидоз, галактоземія, відсутність потових залоз (ангідрія чи ангідроз), глухонімота, відсутність різців і іклів.

На 2010 р. таких хвороб було біля 4000. 85 % викликані відомими мутаціями приблизно в 2000 генах. Біля 15 % хвороб, гени яких досі невідомі. Таким чином, із приблизно 25000 генів людини біля 8 % вже безпосередньо пов'язано з розвитком спадкових хвороб.

МНОЖИННІ АЛЛЕЛІ. Більше 2-х алельних генів утворюють серії множинних алелів. Вони виникають у результаті багаторазової мутації того самого локусу в хромосомі. Між геном А і геном а з'являються проміжні гени, які стосовно до домінантного гена поведуться як рецесивні, а стосовно до рецесивного – як домінантні алелі того ж гена. Звичайно, наприклад, ген А мутує в ген а, але можуть виникати проміжні гени: $A^1, A^2...$ Вони рецесивні відносно до вихідного домінантного гена А, але домінантні відносно рецесивного гена а:

$$A > A^1 > A^2 > a$$

Незалежно від кількості генів у такій алелі, **тільки два** з них можуть бути в генотипі особи. Поєднуючись по два в будь-яких варіантах, вони визначають різні варіанти фенотипів.

ПРИКЛАДИ: успадкування груп крові за системою АВ0 /3 алеля/; успадкування гемоглобіну /> 100 алелей/; резус-належність /2 алеля/. Проте, кожний конкретний диплоїдний організм може бути носієм не більше 2-х алелей.

Успадкування груп крові за системою АВ0. Групи відкрив австрійський бактеріолог К. ЛАНДШТЕЙНЕР в 1900 р.

Групи крові	Антигени на поверх.еритр.	Антитіла в плазмі.кр.	Гени	Генотипи
I(0)	-	α, β	i	ii
II(A)	A	β	I^A	$I^A I^A, I^A i$
III(B)	B	α	I^B	$I^B I^B, I^B i$
IV(AB)	A, B	-	I^A, I^B	$I^A I^B$

4 групи крові визначаються трьома алелями одного гена I (I^A, I^B, i), які розташовуються в 9 парі хромосом. Алелі I^A і I^B домінують по відношенню до алеля i, кодомінують по відношенню один до одного. При наявності 3-х алелей можливо 6 генотипів: $I^A > i < I^B$.

Групи крові стабільні, легко визначаються, доступні при вивченні частоти фенотипу в популяції. Успадкування груп крові підкоряється менделівським закономірностям, характеризується генетичною детермінованістю, не залежить від зовнішніх умов і не змінюється протягом життя. Значення в практичній медицині:

1. У трансфузіології – при доборі донорів для переливання крові.
2. У судовій медицині – виключення батьківства, ідентифікація особи.

Близько 80 % людей мають I і II групи крові, 15 % – III і 5 % – IV групу крові.

У 1940 р. К. Ландштейнер і А. Вінер описали ще один антиген /білок, який виявили в мавпи макака-резус, а потім і в людини/, названий РЕЗУС-ФАКТОРОМ і відкрили нову групу крові – резус Rh. У 85 % людей в крові є цей фактор - резус-позитивні /Rh+/. У 15 % резус-негативних /Rh-/ цього фактора немає.

Успадкування резус-фактора обумовлено трьома парами генів – C, D, E, тісно зчеплених між собою /локалізовані в 1 парі хромосом/, тому найчастіше імітує моногенне успадкування й у практичній роботі розрізняють 2 алеля: резус-позитивні – у їх крові є головний антиген системи резус – D /ген D/; резус-негативні – мають рецесивний ген d. Отже, резус-фактор успадковується як автосомно-домінантна менделююча ознака.

Виникнення антитіл у системі АВ0 відбувається природнім шляхом, а в системі резусу – внаслідок реакції імунізації.

Значення в практичній медицині:

1. У трансфузіології – повторне переливання Rh+ крові rh- людині може призвести до смерті.
2. В акушерстві – резус-несумісність Rh(-) матері та Rh(+) плода є причиною імунного конфлікту, що приводить до еритроblastозу плода та гемолітичної хвороби новонароджених при повторній вагітності.

У наш час відомо біля 20 систем еритроцитарних груп крові, в які входять більше 120 різних антигенів: АВ0, Rh, MN, P, ДАФФІ, ЛЬЮЇС, ЛЮТЕРАН, КЕЛЛ, КІДД, ДІЕГО, КРОМЕР тощо.

Існують різні види взаємодії алельних генів. Взаємодія генів – це взаємодія між білками, які кодують ці гени.

Розрізняють взаємодію алельних та неалельних генів

Взаємодія алельних генів

1. Повне домінування. При повному домінуванні домінантний алель (*A*) повністю пригнічує прояв рецесивного алелю (*a*). Домінантна гомозигота (*AA*) та гетерозигота (*Aa*) зовні не відрізняються за фенотипом. Приклади:

- успадкування кольору очей: у домінантних гомозигот (*AA*) – очі карі, а в рецесивних гомозигот (*aa*) очі блакитні, у гетерозигот (*Aa*) – очі карі, тобто домінантна ознака проявляється так само, як у домінантних гомозигот;

- кількість пальців: *AA* – полідактилія (шість пальців), *Aa* – полідактилія (шість пальців), *aa* – норма (5 пальців).

2. Неповне домінування. При неповному домінуванні домінантний алель не повністю пригнічує дію рецесивного алеля, тому гетерозиготи (*Aa*) мають проміжний фенотип. В результаті домінантна гомозигота (*AA*) та гетерозигота (*Aa*) відрізняються за фенотипом. Приклади:

- Серпоподібно-клітинна анемія: домінантні гомозиготи (*AA*) здорові, рецесивні гомозиготи (*aa*) тяжко хворі, зазвичай гинуть. У гетерозигот (*Aa*) хвороба проявляється лише за нестачі кисню (легка форма хвороби).

- Анофтальмія (вроджена відсутність очей): домінантні гомозиготи (*AA*) мають нормальні очі, у рецесивних гомозигот (*aa*) відсутні очі, у гетерозигот (*Aa*) маленькі очні яблука. При неповному домінуванні розщеплення за фенотипом та генотипом збігається (1: 2: 1).

<i>AA</i> - нормальні очі	P:	♀ <i>Aa</i>	x	♂ <i>Aa</i>
<i>Aa</i> - маленькі очі		маленькі очі		маленькі очі
<i>aa</i> - анофтальмія	G:	<i>A, a</i>		<i>A, a</i>
	F ₁ :	<i>AA, Aa, Aa, aa</i>		
		Норма		маленькі очі

очі анофтальмія

розщеплення за фенотипом 1:2:1 та за генотипом 1:2:1

3. Кодомінування. У разі кодомінування обидва алелі гена однаково виявляються у фенотипі. Приклад:

- АВ(IV) група крові: Ген *I^A* визначає наявність антигену А та ген *I^B* визначає наявність антигену В. Людина з групою крові АВ(IV) має генотип *I^AI^B* та обидва антигени А та В на еритроцитах.

Види взаємодії неалельних генів. Багато ознак людини кодується не однією, а двома або більше пар генів. Основні форми взаємодії неалельних генів : комплементарія, епістаз, полімерія.

1. **Комплементарія** – це така взаємодія двох або більшої кількості генів із різних алелей, унаслідок якої з'являється нова ознака. Комплементарна – доповнююча дія генів. Класичний приклад комплементарії – успадкування забарвлення хутра в мишей. У людини нормальний слух визначається закладкою та розвитком у внутрішньому вусі завитки (ген *D*) і слухового нерву (ген *F*). У гомозигот (*DDFF*) і гетерозигот (*DdFf*) розвивається слуховий апарат і вони мають нормальний слух. У гомозигот за однією з алелей (*D_ff*; *ddF_*) розвивається глухота.

2. **Епістаз** – явище, при якому дія одного гена пригнічується впливом другого неалельного гена. Ген, дія якого пригнічується, називають гіпостатичним, а ген, який

пригнічує, – **епістатичним (супресором, інгібітором)**. Ген-супресор може бути домінантним або рецесивним. Епістаз досить часто зустрічається в рослинному світі й серед тварин. Рідше він спостерігається в людини. Так, наприклад, взаємодіють ген **Se**, який відповідає за секрецію антигенів груп крові AB0 зі слиною, та ген, який визначає групу крові Levis (**Le**). Якщо в людини генотип **se/se**, то антигени AB0 не секретуються і антигени Levis не визначаються. Гомозиготи **se/se** – несекретори.

Якщо ген **Se** домінантний (**Se/Se; Se/se**), то в слині визначаються антигени AB0 і антигени Levis. Рецесивний епістаз.

У 1952 р. в Індії (м. Бомбей, зараз – Мумбаї) було виявлено фенотип «Бомбей». У родині носії цього незвичайного фенотипу мали нормальні алелі AB0, проте, їх дію було пригнічено. Пізніше було встановлено, що в цих генах (**I^A; I^B**) є рецесивний ген-супресор – **xx**.

$P \text{ } \text{O(I)} \times \text{ } \text{A(II)}$

$F_1 \text{ } \text{ } \text{AB (IV)}; \text{ } \text{O (I)}$

3. **Полімерія** – явище, коли декілька домінантних неалельних генів впливають на виявлення однієї ознаки. Полімерію відкрив Нільсен-Еле (Швеція) в 1908 р. При схрещуванні двох сортів пшениці з червоними та білими зернами в F_1 отримано гібриди з наполовину послабленим забарвленням. Можна припустити, що це неповне домінування. Проте, в F_2 з'явилися особини, які мають проміжні форми забарвлення насіння. Вони не подібні ні до батьків, ні до прабабків. Нільсен-Еле припустив, що у виявленні цієї ознаки беруть участь, як мінімум, дві пари неалельних генів. Він назвав їх **полімерними** та запропонував позначати однаковими літерами, але з різними індексами.

$P \text{ } A_1A_1A_2A_2 \times a_1a_1a_2a_2$

$F_1 \text{ } A_1a_1A_2a_2 \times A_1a_1A_2a_2$

$F_2 \text{ } AAAA; AAAa; AAaa; Aaaa; aaaa$

Класичним прикладом полімерії в людини є успадкування забарвлення шкіри. Це встановили генетики, подружжя Янсени (США), які в 1912 р. провели чисельні дослідження змішаних шлюбів на о. Ямайка.

Закономірність: у шлюбі між представниками негроїдної та білої рас діти завжди будуть **мулатами**. В шлюбі між справжніми мулатами можуть народжуватися діти, які подібні як до батьків, так і до прабабків.

Явище, протилежне полімерії, названо **плейотропією**, коли один ген визначає декілька ознак.

Приклади в людини:

- альбінізм (депігментація шкіри, волосся, райдужки, світлобоязнь, дефекти зору);

- синдром Марфана (тонкі довгі кінцівки та пальці, високий зріст, аномалії очей і серця).

Успіхи молекулярної біології та генетики розкрили багато механізмів, що забезпечують взаємодію генів у виявленні фенотипу, а також взаємодію генотипу та довкілля. Це дозволило пояснити етіологію та патогенез спадкових захворювань, а також поліпшити діагностику та проведення лікувальних заходів.

Питання для самоконтролю до теми:

1. Предмет генетики як науки. Історія генетики.
2. Основні поняття генетики

3. Положення гібридологічного методу, неможливість його застосування в генетиці людини
4. Моногібридне схрещування. Суть I та II законів Менделя;
5. Ди- та полігібридне схрещування. суть III закону Менделя;
6. Гіпотеза «чистоти гамет»
7. Аналізуюче схрещування, його мета і використання в генетиці людини
8. Менделюючі ознаки, приклади менделюючих ознак людини
9. Поняття про множинні алелі. Як вони утворюються, біологічне значення.
10. Успадкування груп крові людини за системами антигенів АВ0 як приклад множинного алелізму у людини.
11. Успадкування резус-фактора в людини. Поняття про резус-конфлікт.
12. Види взаємодії алельних генів: повне домінування, неповне домінування, кодомінування. Приклади у людини.
13. Види взаємодії неалельних генів. Комплементарність, епістаз, полімерія. Приклади у людини.

Список джерел до теми:

1. Медична біологія / За ред. В. П. Пішака, Ю. І. Бажори. Підручник / Видання 3-є, перероблене і доповнене.- Вінниця: Нова книга, 2017. - 608 с.
2. Медична біологія: Посібник з практичних занять / О.В. Романенко, М.Г. Кравчук, В.М.Грінкевич; За ред. О. В. Романенка. -2-е видання, - Київ: Медицина, 2020. 472 с.
3. Закономірності спадковості й мінливості. Генетика людини / Ю.І. Бажора, А.В. Шевеленкова, М.М. Чеснокова, С.П. Пашолок, О.М. Комлевой, Н.А. Левицька, В.І. Осінцева : навчально-методичний посібник. Одеса : Друкарське підприємство «ЕКСПРЕСРЕКЛАМА», 2022. - 77 с.
4. Барціховський В. В. Медична біологія: підручник / В. В. Барціховський, П. Я. Шерстюк.- К.: ВСВ Медицина, 2017.- 312 с. 2. Вступ до молекулярної медицини: навчальний посібник / В. М. Запорожан, Г. Ф. Степанов, Ю. І. Бажора, В. А. Кожakov, О. М. Комлевой– Одеса : Олді+, 2023. – 242 с. 3.
11. Пішак В. П., Захарчук О.І. Медична біологія, паразитологія та генетика. Практикум.; Вид. 2-е. Чернівці: БДМУ, 2012. 632 с. 12. Приходько О. Б. Біологія з основами генетики: навч. посібник / О. Б. Приходько, Т. І. Ємець, В. І. Павліченко [та ін.].- Запоріжжя:ЗДМУ,2016.-145 с.
15. Emery's Elements of medical genetics. 15th ed. / Peter Turnpenny, Sian Ellard. Elsevier, 2017. 400 p.
16. Medical Biology / Bazhora Yu. I., Bulyk R. Ye., Chesnokova M. M. [et al.]. – 2nd ed. – Vinnytsia: Nova Knyha, 2019. 448 p.