

Східноєвропейський національний університет імені Лесі Українки

Медико-біологічний факультет

Кафедра фізіології людини і тварин

Шевчук Т. Я., Коржик О.В., Коцан І.Я.

Сучасні проблеми спадковості

Конспект лекцій

Луцьк – 2020

УДК 575 (075.8)

ББК 28.74я73

Ш 37

Рекомендовано до друку методичною радою Східноєвропейського національного університету імені Лесі Українки (протокол № 7 від 22 червня 2020 р.)

Рецензенти:

Усова О.В. – кандидат біологічних наук, доцент кафедри фізичної терапії та ерготерапії Східноєвропейського національного університету імені Лесі Українки;

Раковець О.В. – кандидат біологічних наук, завідувач кафедри природничо-математичних дисциплін Луцького педагогічного коледжу

Г34 Шевчук Т.Я., Коржик О.В., Коцан І.Я.

Сучасні проблеми спадковості: Конспект лекцій / Т.Я. Шевчук, О.В. Коржик. – Луцьк.: ПП Іванюк В.П., 2020. –126 с.

Навчально-методичне видання побудовано як курс лекцій з урахуванням завдань навчальної дисципліни "Сучасні проблеми спадковості", передбачених програмою закладів вищої освіти. У методичному виданні викладено основи медичної генетики з урахуванням сучасного стану її розвитку. Наведено цитологічні та біохімічні основи спадковості, закономірності успадкування ознак, механізми розвитку спадкової патології; розглянуто вплив зовнішнього середовища на появу спадкових моногенних та полігенних захворювань. Крім того, до кожної теми подано запитання для самоконтролю, в кінці посібника – словник термінів.

Навчально-методичне видання призначено для магістрів денної та заочної форм навчання спеціальності "Середня освіта (Біологія та здоров'я людини)" закладів вищої освіти під час викладання дисципліни "Сучасні проблеми спадковості".

© Шевчук Т.Я., Коржик О.В., Коцан І.Я.

© Волинський національний університет імені Лесі Українки, 2020

ВСТУП

Ми живемо в надзвичайно цікавий і непередбачуваний період, оскільки стоїмо на порозі нової ери розкриття глибинної суті розвитку людства. Розпочалося сторіччя молекулярної біології з розкриттям законів спадковості.

Синтез ідей і методів загальної та молекулярної генетики, біохімії, біофізики створив новий напрям у сучасній біології, який отримав назву "біотехногенна інженерія". Стало можливим цілеспрямовано змінювати спадкові основи на клітинному, хромосомному та генному рівнях.

На підставі цього медична генетика в Україні набула значного розвитку та збагатилася певними досягненнями. Розроблено та впроваджено наукові принципи медико-генетичного консультування, методи масових скринінг-програм деяких спадкових хвороб у дітей; розвивається пренатальна діагностика хромосомної та зчепленої зі статтю патології; проводять роботу з підвищення кваліфікації медичних працівників та рівня санітарної культури населення з питань спадкової патології.

В Україні продовжують спостереження та вивчення спадкової патології людини в період новонародження; ендокринологічної спадковості в дитячому та юнацькому віці; мікроструктурних хромосомних аберацій у патогенезі хвороби Дауна; описаних нових синдромів та особливостей аномалій хромосом; спадкової патології кісткової системи. Значну частину досліджень з медичної генетики присвячено вивченню ролі спадкового компонента за різних типів захворювань: неспецифічних захворювань легень, артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, виразкової хвороби шлунка, екземи тощо.

За сучасними даними експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 42-65 новонароджених із тисячі виявляють моногенні захворювання, 25-35 дітей мають вроджені вади розвитку, 9-12 страждають на хвороби зі спадковою схильністю. Генетичні порушення спричиняють 40-70% мимовільних викиднів, 60-70% зачатъ закінчуються загибеллю зародка. Але в ряді країн 11% дітей педіатричних клінік мають спадкову патологію. У дитячих стаціонарах світу щороку кожне третє ліжко займають хворі зі спадковою патологією.

Останнім часом значно знизилася народжуваність в Україні й водночас, внаслідок спадкової патології, зросли майже на 30% кількість захворювань, перинатальна та дитяча смертність, інвалідність. У структурі загальної смертності дітей віком до 5 років генетичні причини смерті становлять 48-60%, тобто це кожна друга померла дитина.

Серед усіх захворювань людства перше місце в світі належить спадковим хворобам зі спадковою схильністю. Якщо в 50-ті роки було відомо лише близько кількох сот спадкових хвороб, то останнім часом їх нараховується понад 30 000, і їхня кількість зростає з кожним роком. Відомо близько 30 000 хромосомних і генних захворювань, а більшість хронічних – спричинені спадковою схильністю. Будь-яке захворювання певною мірою залежить від спадкових особливостей організму, які також зумовлюють ступінь тяжкості хвороби та її прогноз.

В екологічно несприятливих регіонах України створюються шкідливі умови, що спричиняють появу нових мутацій. Встановлено корелятивний зв'язок між окремими видами промислового виробництва й частотою вроджених аномалій розвитку. Генетичний тягар людства загрозливо високий. Кожна людина планети – носій 10-15 потенційно порушених генів.

Відбувається величезний негативний соціальний вплив спадкової патології на суспільство, який полягає не лише в поширенні хвороб, високій летальності хворих, а й у тривалій їхній госпіталізації, інвалідизації та соціальній дезадаптації, а також у високій вартості діагностики і лікування таких захворювань.

Сучасна медицина ґрунтується на молекулярно-біологічних та генетичних знаннях. Отже, роль медичної генетики стає дедалі значнішою та важливішою.

Зниження частоти спадкових захворювань і вроджених вад розвитку неможливе без відчутного удосконалення медико-генетичної допомоги населенню, поширення мережі медико-генетичних консультацій, які потребують високої професійної підготовки медичного персоналу всіх рівнів.

Посібник написано відповідно до програми спецкурсу з "Сучасні проблеми спадковості" і призначено для магістрів природничих спеціальностей вищих навчальних закладів при викладанні спецкурсу "Сучасні проблеми спадковості". Його зміст ґрунтується на аналізі сучасної літератури з медичної генетики; наведено цитологічні та біохімічні основи спадковості, закономірності успадкування ознак, механізми розвитку спадкової патології; розглянуто вплив зовнішнього середовища на появу спадкових моногенних та полігенних захворювань.

НАВЧАЛЬНА ПРОГРАМА ДИСЦИПЛІНИ "СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ СПАДКОВОСТІ"

Змістовий модуль 1. Цитологічні основи генетики людини та закономірності успадкування.

Загальні проблеми генетики людини і медичної генетики. Історія становлення науки. Предмет генетики людини, як складової медичної генетики. Методи дослідження. Досягнення в галузі генетики людини і медичної генетики. Зв'язок з іншими науками. Історія становлення науки. Основні етапи розвитку генетики людини. Методи дослідження: генеалогічний, цитогенетичний, популяційно-статистичний. Проблеми, завдання і перспективи генетики людини. Євгеніка.

Цитологічні основи спадковості. Структура і властивості хромосом. Їх класифікація. Нормальний каріотип у людини. Молекулярна організація хромосом. Генотип людини як цілісна система генів організму. Сучасний стан досліджень геному людини. Клітина – основна структурно-функціональна одиниця життя: будова клітини; хімічний склад клітини; мітоз, амітоз, мейоз; статеві клітини, запліднення; порушення запліднення та його наслідки. Вплив алкоголю та нікотину на статеві клітини та запліднення.

Поняття про спадкову інформацію та її реалізацію в ознаки організму. Нуклеїнові кислоти. Генетична роль нуклеїнових кислот. Поняття про структуру білків та їхні властивості. Біосинтез білка. Порушення, які виникають на етапах біосинтезу білків, їх наслідки. Основні функції білків. Генетичний код. Геном людини. Картування геному людини.

Генна інженерія та біотехнологія. Ген. Хімічна будова і функції. Оперон. Його будова і функції. Аномалії розвитку. Причини та механізми їхньої появи. Поняття про клонування людини.

Закономірності успадкування ознак. Взаємодія генів. Основні поняття та символи генетики. Основні поняття генетики. Генетичні закономірності, встановлені

Г. Менделем. Три закони успадкування Г. Менделя. Умови, за яких діють закони Г. Менделя.

Моногенне успадкування. Менделівські ознаки людини. Типи успадкування менделівських ознак. Зчеплене успадкування генів. Дози генів. Ефект положення генів. Основні положення хромосомної теорії спадковості. Хромосомне визначення статі людини. Ознаки зчеплені зі статтю. Взаємодія генів та їх прояв при різних типах успадкування. Взаємодія алельних генів. Множинний алелізм. Успадкування груп крові за системою АВО та резус- фактором. Взаємодія неалельних генів. Комплементарність. Епістаз. Полігенне успадкування кількісних ознак (плейотропія, експресивність та пенетрантність генів).

Поняття про генокопії та фенокопії. Цитологічні та генетичні карти. Генетичні маркери.

Змістовий модуль 2. Вплив середовища на спадковість.

Спадковість і середовище. Мінливість організмів, її види та значення. Роль спадковості й середовища в мінливості ознак та виникненні захворювань. Модифікаційна мінливість. Норма реакції. Фенокопії, механізм їх виникнення. Генотипна мінливість, її форми та значення. Мутації, як етіологічний чинник. Види мутацій. Мутаційна мінливість. Мутагенез і репарація ДНК. Мутагени. Комбінативна мінливість. Генетичний тягар.

Генетична небезпека внаслідок забруднення навколишнього середовища мутагенами. Екологічні та медико-біологічні наслідки аварії на ЧАЕС. Мутанти.

Спадковість і патологія. Спадкові хвороби, їхнє визначення, причини появи та класифікація. Спадковість і клінічна картина хвороби. Спадковість і результати захворювання.

Моногенні (молекулярні) захворювання. Хромосомні захворювання. Мультифакторіальні захворювання (полігенні захворювання зі спадковою схильністю). Генетичні хвороби соматичних клітин (онкологічні, новоутворення). Хвороби генетичної несумісності матері та плода.

Генетична гетерогенність спадкових захворювань. Вроджені вади, їх класифікація. Генокопії.

Принципи лікування спадкових хвороб. Профілактика спадкових захворювань.

Медико-генетичні аспекти сім'ї. Поняття про медико-генетичне консультування. Організація медико-генетичного консультування. Етапи медико-генетичного консультування. Консультації в разі мультифакторіальних (полігенних) спадкових захворювань. Пренатальна діагностика спадкової патології. Сучасні методи пренатальної діагностики. Скринінг-програми для новонароджених. Запобігання поширенню спадкових захворювань. Перспективи генотерапії.

ЦИТОЛОГІЧНІ ОСНОВИ СПАДКОВОСТІ. СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ ГЕНОМУ ЛЮДИНИ

1. Структура і властивості хромосом. Їх класифікація.
2. Нормальний каріотип у людини.
3. Молекулярна організація хромосом.
4. Генотип людини як цілісна система генів організму. Сучасний стан досліджень геному людини.
5. Поняття про спадкову інформацію та її реалізацію в ознаки організму.
6. Поняття про структуру білків та їхні властивості. Біосинтез білка. Основні функції білків. Генетичний код.
7. Ген. Хімічна будова і функції.
8. Оперон. Його будова і функції. Геном людини. Картування геному людини.

1. Структура і властивості хромосом. Їх класифікація.

Хромосоми – високо спеціалізовані компоненти клітинного ядра, що мають свою індивідуальність, виконують певну функцію і здатні відтворюватись у кількох поколіннях.

Хромосоми – носії спадкової інформації. У хромосомах зберігається, відтворюється і передається спадкова інформація. У хромосомах записана спадкова інформація про всі ознаки організму (якою людина була і якою вона буде).

За хімічним складом хромосома – це комплекс ДНК з білками ДНП (дезоксинуклеопротейд), частка якого становить 90% усього хімічного складу. Вміст ДНК у хромосомах постійний. До складу входять також РНК, ДНК-полімераза, ліпіди і мінеральні речовини – йони Ca^{2+} та Mg^{2+} .

Особливості хромосом багатоклітинних організмів:

- кількість хромосом у соматичних клітинах організму постійна;
- кількість хромосом у різних організмів одного виду однакова;

- організми, які належать до одного виду, мають однаковий каріотип (диплоїдний набір хромосом соматичної клітини);
- кількість хромосом у соматичних клітинах завжди парна ($2n$);
- парні хромосоми – гомологічні, мають однакові розміри, форму, містять алельні гени.

Найзручніше вивчати структуру хромосом на стадії метафази мітозу. На цій фазі хромосоми максимально спіралізовані, укорочені, потовщені, тому чітко видно їхню структуру під мікроскопом.

Метафазна хромосома складається з двох хроматид. В основі кожної хроматиди є молекула ДНК. Хроматиди з'єднуються між собою за допомогою тільця – кінетохора. У цьому місці на хромосомі знаходиться первинна перетяжка – центромера. До кінетохора прикріплюються нитки ахроматинового веретена поділу. Центромера поділяє хромосому на плечі. Розміщення центромери чітко постійне для певної хромосоми. Залежно від розміщення центромери хромосоми бувають:

- метацентричні (рівноплечові);
- субметацентричні (нерівноплечові);
- акроцентричні (різко редуковане одне плече, і воно важко визначається).

Структурною основою хромосоми є молекули ДНК. У процесі формування хромосом молекули ДНК зв'язуються з білками, спіралізуються – молекула ДНК скорочується в 10 000 разів. Білки забезпечують стійкість компактної структури на різних рівнях організації хромосом.

Білки, що входять до складу хроматину, зазвичай поділяють на дві групи: гістонові і негістонові. Білки-гістони здійснюють перші етапи упаковки ДНК. Це глобулярні білки з відносно високим вмістом амінокислот (аргініну й лізину), які надають основних властивостей хромосомі.

Виділяють такі рівні організації хромосом:

І рівень – нуклеосомний. На цьому рівні утворюються нуклеосоми.

Нуклеосома – це ділянка молекули ДНК, що складається із 146 нуклеотидних пар, навивається (2 витки) на білковий октомер, який вміщує 8 молекул білків-

гістонів H4, H3, H2A, H2B. Ділянка ДНК між нуклеосомами називається лінкерною. Молекула ДНК скорочується в 6-7 разів.

II рівень – супернуклеосомний. Забезпечується за допомогою білка гістону H1, молекула білка зв'язується з лінкерними ділянками й поверхнею хромосом. Виникає впорядкована структура спірального типу, яку називають соленоїдом. Компактність ДНК збільшується в 40 разів. Під електронним мікроскопом ця структура має вигляд фібрили хроматину.

III рівень – утворення доменів – поперечнопетлих структур уздовж хроматину. Кожна петля містить 20 000-200 000 пар нуклеотидів. Утворення цієї структури забезпечується негістоновими білками. На цьому рівні організації хроматин представлений в активній формі – у ньому відбувається транскрипція. Такий хроматин називають еухроматином.

IV рівень – утворення розеткоподібних структур – хромомерів унаслідок спіралізації.

V рівень – утворення метафазних хромосом – паличкоподібних структур. В основі цього процесу лежить суперспіралізація хроматину.

На цих етапах хроматин неактивний – його називають гетерохроматином.

Формування хромосом починається в постсинтетичний період інтерфази й завершується в метафазу мітозу. Таким чином, за допомогою білків кожна велетенська молекула ДНК «упаковується» й набуває вигляду паличкоподібної структури. Компактна упаковка спадкового матеріалу у вигляді паличкоподібних хромосом забезпечує безперешкодне переміщення до полюсів у анафазі мітозу й рівномірний поділ спадкового матеріалу.

2. Нормальний каріотип у людини.

Кожен вид рослин і тварин має певну постійну кількість хромосом. У всіх соматичних клітинах кількість хромосом завжди парна, тому що кожна хромосома має собі подібну, парну. Вони однакові за розміром, формою, розміщенням центромери, мають один і той самий склад, оскільки містять алельні гени. Такі хромосоми називають *гомологічними*. Виняток із парності становлять статеві

хромосоми у чоловіків X і Y. Набір хромосом соматичних клітин називають *диплоїдним*, його позначають $2n$.

Диплоїдний набір хромосом соматичних клітин організмів певного біологічного виду називають каріотипом. Для кожного каріотипу характерні постійна кількість, форма і розміри хромосом. Під час дозрівання статевих клітин кожна пара гомологічних хромосом розподіляється по різних гаметах, тому гамети мають половинний (*гаплоїдний*) набір хромосом, який позначають n .

Каріотип людини складається з 46 хромосом (23 пари гомологічних хромосом). Із них 44 (22 пари) – це аутосоми (нестатеві хромосоми) і одна пара статевих: у чоловіків вона позначається X і Y (XY), а в жінок – XX.

Статеві хромосоми чоловіків негомологічні (X і Y). Вони мають різні форму, розміри і склад генів, тому їх називають гетерохромосомами. X- і Y-хромосоми не гомологічні, але в них є гомологічні ділянки, які містять алельні гени.

Статеві хромосоми визначають стать людини. У жінок усі яйцеклітини несуть X-хромосому, тому жіночий організм називають *гомогаметним*. У чоловіків половина сперматозоїдів несе X-хромосому, а друга половина – Y-хромосому, тому чоловічий організм називають *гетерогаметним*.

Якщо гомологічні хромосоми розмістити попарно в міру зменшення їхніх розмірів, то одержимо *ідіограму*, на якій усі хромосоми поділено на 7 груп.

Денверська класифікація (1960) хромосом ґрунтується на величині й розміщені центромери, а також плечей хромосом. Позначаються буквами англійського алфавіту від A до G, всі пари хромосом нумерують арабськими цифрами.

Група А (1-3 пари) – найбільші хромосоми; 1 і 3 – метацентричні, 2 – субметацентрична.

Група В (4 і 5 пари) – крупні субметацентричні хромосоми.

Група С (6-12 пари та X-хромосома) – субметацентричні хромосоми середнього розміру.

Група D (13-15 пари) – акроцентричні хромосоми середніх розмірів.

Група E (16-18 пари) – дрібні субметацентричні хромосоми.

Група F (19-20) – найдрібніші метацентричні хромосоми.

Група G (21-22 пари та Y-хромосома) – дрібні акроцентричні хромосоми.

Така класифікація дозволила чітко розрізняти хромосоми, що належать до різних груп.

Будь-які зміни в каріотипі призводять до значних порушень обміну речовин та будови організму в цілому. Ці зміни, як правило, не сумісні з життям. Такі зиготи не розвиваються або плід гине на ранніх стадіях розвитку, що призводить до мимовільних викиднів або мертвонародження. Чим більше змін у каріотипі, тим важчі дефекти виявляються в організмі. Збільшення кількості хромосом називають *полісомією*, а зменшення їхньої кількості – *моносомією*.

Моносомії всі летальні, крім моносомії з X-хромосоною в жінок – 45, XO. У цих жінок спостерігається синдром Шерішевського-Тернера.

Полісомія 1-10-ї пар хромосом закінчується летально в період внутрішньоутробного розвитку. Полісомія 13-ї пари хромосом спричиняє синдром Патау (47, XY+13; 47, XX+13). Полісомія 18-ї пари – синдром Едвардса (47, XY+18; 47, XX+18), 21-ї пари – хворобу Дауна (47, XY+21; 47, XX+21), полісомія статевої пари хромосом призводить у жінок до трисомії X (47, XXX), у чоловіків – до синдрому Клайнфельтера (47, XXY; 47, XY₂).

На початку 70-х років були розроблені методи диференційного фарбування хромосом, що дозволило ідентифікувати кожен хромосом. Ці методи ґрунтуються на здатності деяких барвників специфічно зв'язуватись з певними ділянками хромосом в залежності від їх структурно-функціональної організації. Такі методи виявили лінійну неоднорідність (сегменти) хромосом.

Поперечна посмугованість, в принципі, виявляє сегменти в хромосомі і є результатом нерівномірної конденсації хроматину по його довжині. В залежності від міри спіралізації ДНК в хромосомі виділяють *гетерохроматинові* та *еухроматинові* ділянки, для яких характерні різні функціональні та генетичні властивості.

Гетерохроматинова ділянка (інтенсивно забарвлений хроматин) є частиною конденсованого хроматину (високоспіралізована ДНК), що проявляється при диференційованому фарбуванні у вигляді темних смужок. Наявність гетерохроматину можна виявити в інтерфазному ядрі. Зчитування генетичної інформації з даних ділянок не відбувається. Розрізняють структурний та факультативний гетерохроматин. Структурний гетерохроматин присутній в певних ділянках хромосоми (наприклад, навколо центромер всіх хромосом). Факультативний гетерохроматин з'являється в хромосомі при надспіралізації еухроматинових ділянок. Ним може бути охоплена ціла хромосома. Так, в клітинах жіночого організму одна із X-хромосом повністю інактивована шляхом гетерохроматизації вже на ранніх етапах ембріонального розвитку. Така інактивована X-хромосома називається *статевим хроматином, або тільцем Барра*. Завдяки гетерохроматизації X-хромосоми в клітинах жіночого організму проходить вирівнювання кількості генів, що функціонують в чоловічому та жіночому організмі, оскільки у чоловіків є лише одна X-хромосома.

Еухроматинові ділянки хромосоми в інтерфазному ядрі не помітні, оскільки представлені хроматином в деконденсованому стані, що вказує на їх високу метаболічну активність та вміст унікальних генів, що контролюють синтез різних білків.

3. Молекулярна організація хромосом.

Основним структурним компонентом хромосоми є *ДНК*. Молекули ДНК – це лінійні полімери, побудовані з нуклеотидів. Кожний нуклеотид складається з пуринової (аденін, гуанін) або піримідинової (тимін, цитозин) азотистих основ; цукру дезоксирибози; залишку фосфорної кислоти. Нуклеотиди з'єднуються цукрово-фосфатними зв'язками у полімерний ланцюг. Молекула ДНК складається з двох полінуклеотидних ланцюгів, закручених спіралеподібно. Азотисті основи при цьому закручені всередину спіралі і розміщені чітко закономірно. Основи двох ланцюгів з'єднуються між собою водневими зв'язками за принципом комплементарності: аденін-тимін, гуанін-цитозин. Двоспіральність ДНК і

комплементарність її ланцюгів складають структурну основу для процесу реплікації генетичного матеріалу в інтерфазі. Подвійна спіраль розкручується і на кожному з ланцюгів, як на матриці, будується за принципом комплементарності дочірній ланцюг. Таким чином, утворюється дві ідентичні дочірні молекули ДНК. Функціонально молекула ДНК поділяється на велику кількість відрізків, які несуть інформацію про первинну структуру того чи іншого поліпептидного ланцюга. В молекулі ДНК є і багаторазово повторені однакові або подібні за складом нуклеотидні послідовності, що виконують регуляторні функції.

В межах одного гену ДНК також не є однорідною, вона поділяється на функціонально різні ділянки – екзони (транслюються за допомогою РНК для побудови білків) та інтрони (не транслюються).

Властивості ДНК:

1. ДНК – універсальна. Її універсальність полягає в тому, що в усіх тварин і рослин її молекули:

- є неперіодичними полімерами;
- побудовані з одних і тих самих нуклеотидів: тимінового, аденінового, цитозинового і гуанінового;

2. ДНК – індивідуальна (специфічна, унікальна): у кожного виду організмів молекули ДНК відрізняються між собою за кількістю та порядком чергування нуклеотидів.

3. Молекули ДНК характеризуються певними закономірностями, які встановив у 1950 році американський вчений Е. Чаргафф (правило Чаргаффа):

- сума пуринових основ дорівнює сумі піримідинових основ;
- кількість аденінових нуклеотидів дорівнює кількості тимінових, а кількість гуанінових – кількості цитозинових;
- ДНК кожного виду має певний коефіцієнт специфічності;
- відношення суми концентрацій Г+Ц до суми концентрацій А+Т у різних видів значно змінюються ($\frac{Г+Ц}{А+Т}$ – це співвідношення видоспецифічне; його називають коефіцієнтом специфічності);

- у вірусів ланцюг ДНК також подвійний, тільки в деяких фагів (вірусів і бактерій) є одноланцюгова ДНК;
- нуклеотидний склад ДНК-клітин різних тканин одного організму однаковий;
- різні організми одного виду мають різний нуклеотидний склад.

Функції ДНК забезпечуються такими процесами:

- напівконсервативним самоподвоєнням (реплікацією);
- використанням молекули ДНК як матриці для синтезу іРНК і видів РНК (транскрипцією);
- рівномірним розподілом ДНК материнської клітини між дочірніми під час мітозу.

Реплікація (редуплікація, самоподвоєння, самовідтворення молекули ДНК)
 ДНК – забезпечує точне копіювання спадкової інформації в ряді поколінь. Під час реплікації з однієї молекули дволанцюгової ДНК утворюється дві молекули, ідентичні одна одній і вихідній молекулі. Це є передумовою збереження видоспецифічної спадкової інформації в ряді поколінь клітин і організмів, передумовою значної постійності видів. Реплікація ДНК складається з трьох етапів – ініціації, елонгації і термінації.

ДНК в хромосомі міститься не у вільному стані, а у складі складного комплексу – хроматину (білки, РНК). **РНК** на відміну від ДНК – одноланцюгова молекула. На заміну тиміну є нуклеотид урацил (аденін-урацил). Існує три основних типи РНК, які відрізняються локалізацією, розмірами, нуклеотидним складом, структурою і функціональними властивостями:

1. Інформаційна, або матрична РНК – іРНК. Вона містить генетичну інформацію про послідовність амінокислот для ферментів та інших білків, слугує матрицею для біосинтезу поліпептидних ланцюгів білків (звідси друга назва мРНК), становить 3-4% всієї РНК-клітини, може мати різну довжину, яка залежить від довжини гена та закодованого білка. Функція – переносить генетичну інформацію про структуру білка від ДНК, яка міститься в ядрі клітини, до рибосом, які розташовані в цитоплазмі ретикулуму або вільно.

2. *Рибосомна РНК- рРНК*. Її частка становить 90% усієї РНК клітини. Це найбільші молекули РНК. Має високу молекулярну масу, утворюється в ядрі ядра клітини, входить до складу хромосом. Бере участь у синтезі білка. Молекули рРНК в комплексі з рибосомальними білками і ферментами створюють рибосому, в якій відбувається біосинтез білка.

3. *Транспортна РНК – тРНК*. Найкоротша за розмірами та має найменшу молекулярну масу, становить 10-20% загальної кількості РНК клітини. Кожна молекула тРНК має постійну вторинну структуру у формі двомірного листка конюшини, і складається із спіральних ділянок, утворених нуклеотидами одного й того самого ланцюга, та розташованих між ними трьох одноланцюгових петель. Молекули тРНК мають чотири важливі ділянки: транспортну, антикодон, ділянку приєднання ферменту аміноацил-тРНК-синтетази та ділянку зв'язування з рибосоною.

4. Геном людини. Генотип людини як цілісна система генів організму.

Навесні 2000 року у світі вибухнула сенсація: геном людини, про що стільки говорили вчені, нарешті цілком розшифровано. Міжнародний проект «Геном людини» стартував у 1990 році з ініціативи американського уряду. У його роботі брали участь дослідники з усіх куточків земної кулі: Англії, Франції, Японії, США, України, Німеччини та багатьох інших країн.

Геном – сукупність спадкового матеріалу організму, який локалізований в гаплоїдному наборі хромосом. Геном є видоспецифічним, оскільки є тим необхідним набором генів, який забезпечує формування видових характеристик організмів в онтогенезі. При статевому розмноженні в процесі запліднення об'єднуються геноми двох батьківських статевих клітин, формуючи генотип нового організму. Всі соматичні клітини такого організму мають подвійний набір генів, отриманих від обох батьків. На організмовому рівні організації спадкового матеріалу проявляються його наступні властивості:

- 1) здатність до самовідновлення і самокорекції в ряді популяцій клітин;
- 2) підтримання сталості каріотипу в наступних поколіннях організмів;

- 3) здатність до рекомбінації спадкового матеріалу в генотипі;
- 4) здатність до зміни геномної організації спадкового матеріалу (за рахунок геномних мутацій).

Першими прочитати генетичний код людини вдалося вченим біотехнологічної компанії «Селера Геномикс» під керівництвом Крейда Веттера. Геном людини було розшифровано за допомогою методики розробленої наприкінці 1970-х років американським біохіміком Фредериком Сангером.

Геном людини складається з трьох мільярдів пар нуклеотидів. Під час процедури секвенування відбувається розрізування досліджуваної молекули ДНК на фрагменти, клонування їх в *E. Coli* і багаторазова дублікація для одержання мільйонів копій кожного фрагмента. У результаті дублікації, проведеної в особливих умовах, одержують набір копій фрагментів різної довжини, кожне з яких закінчується флуоресцентно міченим нуклеотидом. Фрагменти розділяють по довжині за допомогою електрофорезу, реєструють світловий сигнал від кожного з них по мірі проходження через детектор і одержують нуклеотидну послідовність вихідного ланцюга. Перевага методу Сангера полягає в його відносній простоті, високій точності, але він досить дорогий і трудомісткий.

ДНК-клітина перед розподілом зазнає кардинальних змін: подвійна спіраль розкручується, ланцюги розходяться. На кожному з них починається синтез комплементарних полінуклеотидів, на одному – безперервний, на іншому – переривчастий. Його каталізує фермент полімераза; інший фрагмент (лігаза) зшиває полінуклеотидні фрагменти у безперервний ланцюг. Так з однієї молекули ДНК утворюються дві. Існує низка методів секвенування.

Генотип людини, як і інших організмів, сформувався еволюційно. Загальна еволюція генотипу еукаріотів пов'язана з прогресивним збільшенням кількості ДНК, що призвело до великої кількості кодуєчих ДНК. Серед можливих механізмів збільшення геному виділяють поліплоїдизацію й ампліфікацію. Найбільших змін геном зазнає в результаті поліплоїдизації (збільшення кількості ДНК і хромосом, кратне гаплоїдному). Поліплоїдія призводить до збільшення дози

всіх генів і створює надлишок генетичного матеріалу, який в подальшому змінюється в результаті мутацій та добору. Очевидно, що в ході еволюції поліплоїдизація супроводжувалася переходом до диплоїдного стану.

Важливим механізмом, який призвів до еволюційного збільшення геному, є ампліфікація нуклеотидних послідовностей (утворення їх копій, виникнення ділянок ДНК, що повторюються).

Певне значення в еволюційному визначенні розмірів геному мали і хромосомні перебудови, зокрема делеції, дуплікації, транслокації. В результаті таких складних еволюційних перетворень у кожного виду організмів сформувалася складна система генотипу, яка представлена різними за функціями генами.

Сучасний стан досліджень геному людини.

Міжнародна програма "Геном людини" була сформульована на початку 90-х років ХХ ст. На початку 2003 року геном людини повністю секвенований, тобто повністю прочитана послідовність трьох мільярдів пар основ, з яких побудована ДНК, всіх 23 пар хромосом людини. Генетична довжина геному людини складає 3000 сМ (сантиморганіда, генетична відстань, яка дорівнює 1% кросинговеру). Розв'язання програми „Геном людини” сприяло створенню генетичних карт, відтворенню цитогенетичної карти геному і власне секвенсу.

Генетична карта передбачає встановлення послідовності розміщення генетичних маркерів з відстанню не більше 1 сМ вздовж усіх хромосом. Така генетична карта дозволяє картувати будь-який ген, встановити відносну відстань між локусами.

Винятковим успіхом програми „Геном людини” було створення інтегральних (фізичних) карт геному. Картовано близько 40000 кодуючих послідовностей. Загальна кількість генів, очевидно, складатиме 30000-40000.

На сьогодні весь геном людини клонований у вигляді великих фрагментів, які перекривають один одного. Розташування кожного з цих фрагментів на хромосомі визначено з високою точністю. Термін клонування означає, що ген картований,

виділений, вивчена його структура, знайдена мутація, яка викликає те чи інше захворювання.

Розкриття геному людини сприятиме розвитку нових напрямків медицини, вивченню природи спадкових і злоякісних хвороб, розробці генної та клітинної терапії.

5-6. Поняття про спадкову інформацію та її реалізація в ознаки організму.

Основні функції білків. Генетичний код.

Самі ознаки не успадковуються, а лише інформація про них. Спадкова (генетична) інформація про ознаки записана і зберігається в молекулі ДНК, через яку вона передається. Ділянка молекули ДНК, яка кодує первинну структуру поліпептиду, або молекули рРНК та тРНК, являє собою ген.

Гени є одиницею спадковості. Вони контролюють усі процеси в клітині шляхом синтезу білків-ферментів (біокаталізаторів) та інших білків. Ці ферменти, в свою чергу, визначають синтез інших речовин клітини, які формують ознаку (властивість), *а генетична (спадкова) інформація – це інформація про структуру білків*. Кожен структурний ген містить інформацію про структуру одного поліпептиду: 1 ген – 1 поліпептид. Чимало білків-ферментів складається з кількох поліпептидних ланцюгів, синтез яких кодується окремими генами.

Білки, як і нуклеїнові кислоти, є біологічними неперіодичними полімерами, мономерами яких є амінокислоти. До складу тваринних білків входять 20 амінокислот, які є амфотерними сполуками. Завдяки амфотерності амінокислоти з'єднуються між собою пептидними зв'язками і створюють молекули поліпептиду. Білки мають первинну, вторинну, третинну і четвертинну структури; від структури білка залежать його властивості і функції.

Основні функції білків:

1. Білки разом з нуклеїновими кислотами є основою життя.
2. Білки визначають ознаки організму.
3. Структурна функція (забезпечують утворення всіх елементів клітин і організму).

4. Каталітична (ферментативна) – каталізують і забезпечують усі основні функції організму.

5. Регулятивна (гормони) – регулюють і координують метаболічні та фізіологічні процеси організму.

6. Транспортна (гемоглобін).

7. Рушійна (міозин, актин).

8. Захисна (антитіла, інтерферон).

9. Рецепторна, або ж сигнальна (у нервовій системі) – розпізнають сигнали, перетворюють їх і передають у певний відділ організму.

10. Енергетична.

Отже, спадкова (генетична) інформація – це інформація про структуру білків, яка закодована в молекулі ДНК. Послідовність амінокислот в молекулі ДНК, а саме – послідовність трьох сусідніх нуклеотидів (кодовий триплет) кодує інформацію про одну амінокислоту. Система запису спадкової інформації, за якою послідовність амінокислот у молекулі білка визначається через послідовність нуклеотидів у молекулі ДНК, називається **генетичним кодом**.

Генетичний код – властива всім живим організмам єдина система збереження спадкової інформації в молекулах нуклеїнових кислот.

Послідовність трьох сусідніх нуклеотидів (триплет) у ДНК або іРНК, яка кодує певну амінокислоту або початок і кінець трансляції (синтезу білка), називається *кодоном*. Оскільки існує чотири типи нуклеотидів, генетичний код складається з 64 кодонів, з них 61 кодон кодує 20 амінокислот, які входять до складу білка. Три кодони – УАГ, УАА, УГА – нонсенс-кодони ("стоп-кодони"), вони не кодують жодної амінокислоти, а є сигналом закінчення трансляції, а кодони АУГ та ГУГ – сигналом її початку.

Властивості генетичного коду:

- Код триплетний – послідовність трьох нуклеотидів (кодовий триплет, кодон), кодує одну амінокислоту.

- Код універсальний – код практично єдиний для неклітинних і клітинних форм життя, одні й ті самі триплети кодують одні й ті самі амінокислоти в різних організмах.
- Код вироджений – одну й ту саму амінокислоту можуть кодувати декілька різних триплетів. Одним триплетом кодується метіонін і триптофан, кількома – усі інші. Вродженість захищає генетичний код від мутаційних змін: чим більше кодових триплетів відповідають амінокислоті, тим надійніше вона захищена від порушення реалізації генетичної програми.
- Код не перекривається – один і той самий нуклеотид не може водночас входити до складу різних кодонів (триплетів). Два розташованих поруч кодони кодують тільки дві амінокислоти.
- Код має лінійний порядок зчитування (односпрямований) і характеризується колінеарністю – послідовність триплетів нуклеотидів у іРНК точно визначає послідовність амінокислот у поліпептиді.
- Код не має "розділових знаків" – код без коми.

7. Ген. Хімічна будова і функції.

Ген – це елементарна дискретна одиниця спадковості, функціональна одиниця генетичної інформації. Ділянка молекули ДНК (у деяких вірусів – РНК), яка містить інформацію про первинну структуру поліпептиду або інформацію про послідовність нуклеотидів у молекулі іРНК або тРНК.

Існують різні види генів:

- 1) структурні – вони містять генетичну інформацію про послідовність амінокислот у молекулі білка. Певний ген кодує синтез одного білка. Найменшу одиницю генетичного матеріалу, яка кодує синтез певного поліпептиду називають цитроном. Один цитрон кодує один поліпептид. Терміни "цитрон" і "ген" вважають синонімами;
- 2) гени тРНК – кодують синтез транспортних ДНК;
- 3) гени рРНК – кодують синтез рибосомних РНК;

- 4) регуляторні гени – контролюють активність структурних генів, кодують структуру білка-репресора;
- 5) відкриті псевдогени – вони схожі на структурні, але не транскрибуються в функціонально активні поліпептиди.

Гени характеризуються такими ознаками:

- кожен ген унікальний, тобто в кожному гені унікальна послідовність нуклеотидів, яка складається приблизно з 1 000 пар нуклеотидів;
- кожен ген здатен контролювати лише певну ознаку;
- гени розташовані у хромосомах в лінійному порядку;
- кожен ген має в хромосомі своє місце (локус). Відомі також мобільні гени, які здатні до переміщення по геному клітини;
- гени існують у двох станах (домінантному і рецесивному), їх називають алельними. Вони займають однакові локуси гомологічних хромосом;
- гени стабільні (передаються із покоління в покоління), завдяки їхній стабільності в природі зберігаються види;
- гени можуть змінюватися. Зміни в структурі генів називають мутацією. Мутантний ген також стабільний (мутації успадковуються із покоління в покоління). Найменша ділянка гена, зміна якої може спричинити мутацію, називається мутоном (одиниця мутації);
- гени можуть взаємодіяти. Це веде до появи нової ознаки;
- гени, які розташовані в одній хромосомі, зчеплені. Вони утворюють групу зчеплення і успадковуються разом;
- зчеплені гени можуть успадковуватися окремо завдяки кросинговеру, який відбувається в мейозі;
- гени можуть рекомбінуватися. Одиниця рекомбінації – рекон. Це найменша ділянка, яка не ділиться шляхом рекомбінації;
- активність гена перебуває під генним контролем і контролем чинників зовнішнього середовища;

- сукупність генів організму називається генотипом. Генотип унікальний у кожному організмі (крім MZ-близнюків), тому всі люди унікальні;
- геном – сукупність генів, які містяться в гаплоїдному наборі хромосом. Статева клітина має один геном, а соматична два;
- більшість генів еукаріотів є унікальною і представлена в геномі лише однією копією;
- кожний ген складається приблизно з 1 000 пар нуклеотидів, кількість та послідовність їх у кожному гені унікальна, тому ген специфічний і контролює певну ознаку;
- гени подвоюються в інтерфазі;
- гени керують біосинтезом;
- ген відновлює ДНК після ушкоджень;
- ген здійснює контроль за розвитком та старінням клітин.

Уся генетична інформація про структуру білків зашифрована в молекулі ДНК (генах) через послідовність нуклеотидів. Один ген кодує один білок (фермент). Білки-ферменти взаємодіють між собою, що веде до формування ознаки. Але ознака формується не лише під впливом взаємодії багатьох ферментів, а й за певних умов середовища.

Оскільки генотип усіх людей унікальний, а отже, унікальний склад білків, тому й унікальні всі люди. Але формування людини як особистості залежить не лише від її генотипу, а й від умов середовища, виховання, самовиховання, освіти тощо.

8. Оперон. Його будова і функції. Картування геному людини.

В усіх соматичних клітинах одного організму однаковий набір хромосом (каріотип) та генів. У людини каріотип становить 46 хромосом. Але всі соматичні клітини відрізняються формою, розмірами, функцією, складом білків, незважаючи на те, що генетична інформація про білки в усіх клітинах однакова. Звідси висновок, що не всі гени «працюють» в усіх клітинах однаково, тобто в різних клітинах "працюють" різні гени, що й веде до синтезу різних білків.

Крім того, в одній і тій самій клітині синтез різних білків відбувається з неоднаковою швидкістю. Тому в клітині має існувати якийсь дуже досконалий механізм, що забезпечує вибірковий синтез необхідних білків і певну їх кількість.

Усі процеси клітинного метаболізму перебувають під контролем генів, тому індукція і репресія синтезу білків також контролюється генами. Цілісну теорію генетичного контролю білкового синтезу створили в 1961 році французькі мікробіологи і генетики Ф. Жакоб та Ж. Моно. Ця теорія одержала назву "гіпотеза (концепція) оперона". Згідно з цією концепцією, оперон – це група структурних і функціональних генів, що працюють одночасно. Пізніше цю концепцію було доповнено.

За сучасними даними до складу оперона належать: ген-промотор і ген-оператор.

Оперонна система – один із механізмів регуляції активності генів, а отже, і синтезу білків. Це саморегульована система, яка ґрунтується на принципі зворотнього зв'язку. В опероні виділяють зони: 1) *проксимальна* (акцепторна), яка містить послідовно розміщені гени-оператори і промотори; 2) *дистальна* – регуляторна зона. У тварин і людини кожен оперон містить багато регуляторних генів. Структурні гени, які відповідають за синтез ферментів одного ланцюга біохімічних реакцій, можуть бути розташовані не в одному опероні, а розсіяні по геному.

Другий механізм генної активності, який є тільки в еукаріотів, – це одночасна групова репресія генів у цілій хромосомі або на її ділянці. Репресія здійснюється за допомогою білків-гістонів, які, зв'язуючись із ДНК, пригнічують транскрипцію. Негістонові білки усувають блокуючу дію гістонів.

Вивчення процесів регуляції генної активності має велике практичне значення. Уміння контролювати життєдіяльність клітини дасть змогу впливати на збудників інфекційних хвороб та різні форми ракових клітин.

Отже, *оперон* – це сукупність структурних генів та гена-оператора. На певній відстані від цієї групи перебуває ген-регулятор, який контролює перехід структурних генів опосередковано, через ген-оператор.

Промотор є місцем приєднання молекули РНК-полімерази і визначає, який з двох ланцюгів ДНК буде матрицею під час транскрипції.

Якщо білок-репресор перебуває в активній формі, то він приєднується до гена-оператора, тим самим блокуючи можливу транскрипцію. Оперон стає неактивним. Якщо ж білок-репресор переходить у неактивну форму, то ген-оператор вивільняється, оперон активується і розпочинається транскрипція з наступною трансляцією. Таким чином, репресор є негативним регулятором.

Питання для самоконтролю:

1. Структура і властивості хромосом. Їх класифікація.
2. Нормальний каріотип у людини.
3. Молекулярна організація хромосом.
4. Генотип людини як цілісна система генів організму. Сучасний стан досліджень геному людини.
5. Клітина – основна структурно-функціональна одиниця життя: будова клітини; хімічний склад клітини; мітоз, амітоз, мейоз; статеві клітини, запліднення; порушення запліднення та його наслідки.
6. Вплив алкоголю та нікотину на статеві клітини та запліднення.
7. Поняття про спадкову інформацію та її реалізацію в ознаки організму.
8. Нуклеїнові кислоти. Генетична роль нуклеїнових кислот.
9. Поняття про структуру білків та їхні властивості.
10. Біосинтез білка. Порушення, які виникають на етапах біосинтезу білків, їх наслідки.
11. Основні функції білків. Генетичний код.
12. Геном людини. Картування геному людини.
13. Генна інженерія та біотехнологія.

14. Ген. Хімічна будова і функції.
15. Оперон. Його будова і функції.
16. Аномалії розвитку. Причини та механізми їхньої появи.
17. Поняття про клонування людини.

Література:

1. Бочков Н.П. Медицинская генетика / Н.П. Бочков. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – С. 20-32.
2. Медична біологія: Підручник для ВНЗ III-IV рівнів викладання / За ред. В.М. Пішака, Ю.І. Бажори. – С.153, 164-167.
3. Путинцева Г.Й. Медична генетика: Підручник / Г.Й. Путинцева. – К.: Медицина, 2008. – С. 11-124, 216-269.

ЗАКОНОМІРНОСТІ УСПАДКУВАННЯ ОЗНАК. ХРОМОСОМНА ТЕОРІЯ СПАДКОВОСТІ. ВЗАЄМОДІЯ ГЕНІВ

1. Моногенне успадкування. Менделівські ознаки людини.
2. Типи успадкування менделівських ознак.
3. Зчеплене успадкування генів. Дози генів. Ефект положення генів. Основні положення хромосомної теорії спадковості. Хромосомне визначення статі людини. Ознаки зчеплені зі статтю.
4. Взаємодія генів та їх прояв при різних типах успадкування. Взаємодія алельних генів.
5. Множинний алелізм. Успадкування груп крові за системою АВО та резус-фактором.
6. Взаємодія неалельних генів. Комплементарність. Епістаз. Полігенне успадкування кількісних ознак (плейотропія, експресивність та пенетрантність генів).
7. Поняття про генокопії та фенокопії.
8. Цитологічні та генетичні карти. Генетичні маркери.

1. Моногенне успадкування. Менделівські ознаки людини.

Моногенним називається такий тип успадкування, коли спадкова ознака контролюється одним геном. Досліджував закономірності моногенного успадкування видатний вчений Г. Мендель. Він експериментально обґрунтував наявність одиниць спадковості (спадкових задатків, спадкових факторів) і описав їх важливі властивості – дискретність, стабільність та специфічність алельного стану.

Принципово нове, внесене Г. Менделем у вивчення успадкування, – це гібридологічний метод (гібрид – це сукупність). Аналізуючи результат моно- і дигібридного схрещувань гороху, він дійшов висновку, що:

- 1) розвиток спадкових ознак залежить від передачі нащадкам спадкових факторів;

2) спадкові чинники, які контролюють розвиток окремої ознаки, парні: один походить від батька, другий – від матері; у функціональному відношенні чинники мають властивості домінантної і рецесивної ознак (домінантна ознака, яка проявляє себе, рецесивна ознака – себе не проявляє в одинарній дозі);

3) спадкові фактори передаються в ряді поколінь, не втрачаючи своєї індивідуальності, тобто характеризуються сталістю;

4) в процесі утворення статевих клітин парні алельні гени потрапляють у різні гамети (закон "чистоти" гамет): відновлення таких пар відбувається в результаті запліднення;

5) материнський і батьківський організми рівною мірою беруть участь у передачі своїх спадкових факторів нащадкам. Нове покоління отримує не готові ознаки, а тільки матеріальні фактори.

На цих принципах ґрунтуються правила (закони) успадкування, сформульовані Г. Менделем.

Менделівські ознаки людини. Загальні закони спадковості однакові для всіх живих істот. Менделюючі ознаки людини – це ознаки, які підпорядковуються або успадковуються за закономірностями, встановленими Г. Менделем. Вони є дискретні й успадковуються моногенно: 1 ген – 1 ознака. Відомо понад 100 видів метаболічних аномалій у людини, які успадковуються згідно з менделівською моногібридною схемою, наприклад, галактоземія, фенілкетонурія, різні форми гемоглобінопатії та інші. Домінантною або рецесивною ознакою у людини є ознака, а не ген. Домінантність чи рецесивність – це наслідок дії гена, а не його властивість.

2. Типи успадкування менделівських ознак.

Для людини характерні відомі типи успадкування ознак: аутосомно-домінантний (АД-тип), аутосомно-рецесивний (АР-тип) та зчеплений із статевими хромосомами.

Аутосомно-домінантний тип успадкування. Внаслідок того, що домінантні гени, які викликають розвиток захворювання, в гомозиготному стані здебільшого

летальні, то всі шлюби між здоровими і хворими відносяться до типу $Aa \times aa$, де A – домінуючий ген, який визначає розвиток спадкового захворювання, a – рецесивний ген.

За цього типу успадкування переважають такі умови:

- 1) кожна хвора дитина має хворого одного з батьків;
- 2) захворювання передається по спадковості в поколіннях (хворі є в кожному поколінні);
- 3) у здорових батьків діти будуть здоровими;
- 4) захворіти можуть і чоловіки, і жінки однаково часто, оскільки ген локалізується в аутосомі;
- 5) ймовірність народження хворої дитини, якщо хворий один з батьків, складає 50%.

За таким типом успадковуються деякі нормальні і патологічні ознаки: біле пасмо волосся, волосся жорстке, пряме, шерстисте волосся, коротке, кучеряве, пишне, товста шкіра, здатність згортати язик трубочкою, габсбургська губа (нижня щелепа вузька, виступає вперед, нижня губа відвисла і напіввідкритий рот), полідактилія (багатопапість, коли кількість пальців досягає 6-9 на ногах або руках), синдактилія (зрощення м'яких або кісткових тканин фаланг двох і більше пальців), брахідактилія (короткопапість, недорозвинення дистальних фаланг пальці), арахнодактилія (сильно видовжені пальці) та ін.

Аутосомно-домінуючому типу успадкування властиві такі ознаки:

- 1) передавання захворювання з покоління до покоління (успадкування по вертикалі);
- 2) передача захворювання від хворих батьків дітям;
- 3) здорові члени сім'ї, як правило, мають здорових нащадків;
- 4) обидві статі уражаються однаково часто.

Діагностика аутосомно-домінуючого типу успадкування іноді складає певні труднощі, зумовлені такими властивостями, як пенетрантність (ймовірність

прояву гена) та експресивність (ступінь вираженості ознаки, для хвороби – це тяжкість перебігу захворювання).

Аутосомно-рецесивний тип успадкування. Якщо рецесивні гени локалізовані в аутосомах, то проявляються вони тільки при шлюбі двох гетерозигот або гомозигот за рецесивним алелем.

Існують три варіанти шлюбів:

- 1) $aa \times aa$ – всі діти хворі;
- 2) $Aa \times aa$ - 50% дітей будуть хворими, 50% фенотипно здорові, але є носіями патологічного гена;
- 3) $Aa \times Aa$ - 25% дітей будуть хворими, 75% фенотипно здорові, але 50% з них є носіями патологічного гена.

За аутосомно-рецесивним типом успадковуються такі ознаки в людини: волосся пряме і тонке, шкіра тонка, O (I) група крові, група крові Rh-, хвороби обміну речовин (фенілкетонурія, галактоземія та ін.).

Частота виникнення аутосомно-рецесивного захворювання знаходиться в прямій залежності від ступеня поширення мутантного гена. Ймовірність рецесивних спадкових хвороб особливо зростає в ізолятах та популяціях, в яких багато близькородинних шлюбів. Це зумовлено тим, то тут "концентрація" гетерозиготного носійства вища, ніж у загальній популяції.

Аутосомно-рецесивний тип успадкування має ряд відмінних рис:

- 1) від здорових батьків народжуються хворі діти;
- 2) від хворого батька народжуються здорові діти;
- 3) хворіють в основному сибси (брати, сестри), а не батьки-діти, як при домінантному типі успадкування;
- 4) у родоводі переважно більший відсоток близькородинних шлюбів;
- 5) всі здорові батьки хворих дітей є гетерозиготними носіями патологічного гена;
- 6) однаково часто хворіють чоловіки і жінки;
- 7) у гетерозиготних носіїв співвідношення хворих і здорових дітей складає 1:3.

При аутосомно-рецесивному типі успадкування, як і при аутосомно-домінантному, можливі різного ступеня експресивність ознаки і частота пенетрантності.

Зчеплені зі статтю ознаки. Статеві хромосоми, крім визначення статі, виконують і інші функції, оскільки містять гени, які впливають на різні системи органів. Успадкування ознак і властивостей, зумовлених генами, локалізованими в статевих хромосомах (X або Y) називається *успадкуванням, зчепленим зі статтю*. Характер зчепленого зі статтю успадкування істотно залежить від того, в яких статевих хромосомах і в яких ділянках розміщені ті чи інші гени. В них міститься одна із найбільших груп зчеплення. До її складу входить близько 90 генів. Ці ознаки успадковуються за X-зчепленим або Y-зчепленим типом і гени поділяються на три підгрупи залежно від того, в яких ділянках X- і Y-хромосоми вони розташовані.

До першої підгрупи віднесено гени, розташовані в парному сегменті статевих хромосом (у тій ділянці, яка однакова у X- і Y-хромосом). *Це X-зчеплений домінантний тип успадкування (XD).*

1. Коли хворий батько, а мати здорова, усі їхні доньки також хворітимуть, а сини будуть здорові.

2. Якщо хвора мати, але вона гетерозиготна, а батько здоровий, то ймовірність народження хворої дитини становитиме 50% незалежно від статі.

3. Якщо хвора мати гомозиготна, то всі діти (100%) будуть також хворі.

Другу підгрупу складають гени, розташовані в ділянці X-хромосоми, якої у Y-хромосоми немає. Такі гени повністю зчеплені зі статтю, передаються нащадкам разом з X-хромосомою і не можуть переходити з X- в Y-хромосому. Число генів, які входять в цю підгрупу, в людини досить велике. *Це X-зчеплений рецесивний тип успадкування (XR).*

1. Хворіють переважно особи чоловічої статі.

2. У хворого батька всі сини будуть здорові (патологічний ген передається тільки донькам).

3. Хвороба (ознака) передається від дідусів онукам через практично здорову доньку-носія.

4. Хвора дівчинка може народитися тільки в шлюбі, в якому батько хворий, а мати є носієм або хворою.

Третю підгрупу складають гени непарної ділянки Y-хромосоми. Такі гени отримали назву голандричних, вони обмежені тільки чоловічою статтю і число їх невелике. Усі вони успадковуються тільки по чоловічій лінії від покоління до покоління: у хворого батька всі сини будуть також хворі (100%).

Найпоширеніші моногенні спадкові синдроми

Синдром	Тип успадкування
Альбінізм очей і шкіри	Аутосомно-рецесивний
Брахідактилія	Аутосомно-домінантний
Галактоземія	Аутосомно-рецесивний
Гемофілія А	X-зчеплений рецесивний
Гемофілія В	X-зчеплений рецесивний
Гіпохондроплазія	Аутосомно-домінантний
Діабет нецукровий	X-зчеплений рецесивний
Атрофія зорового нерва	Аутосомно-рецесивний
Катаракта вроджена	Аутосомно-рецесивний
Катаракта вроджена	Аутосомно-домінантний
Катаракта вроджена	X-зчеплений рецесивний
Муколіпідоз, типи I, II, III	Аутосомно-рецесивний
Хорея Гентінгтона	Аутосомно-домінантний
Гемералопія	Аутосомно-домінантний, X-зчеплений рецесивний

3. Зчеплене успадкування генів. Дози генів. Ефект положення генів. Хромосомне визначення статі людини. Ознаки зчеплені зі статтю.

Доведено, що кількість спадкових ознак організму значно перевищує число хромосом гаплоїдного набору. Це означає, що в кожній хромосомі розміщено багато генів. Тож разом із ознаками, які успадковуються незалежно, повинні існувати і такі, що успадковуються зчеплено одна з одною, бо вони визначаються генами, розташованими в одній хромосомі. Такі гени утворюють групу зчеплення. Кількість груп зчеплення в організмів певного виду дорівнює кількості хромосом у гаплоїдному наборі (наприклад, у дрозофіли $1n=4$, у людини $1n=23$).

Експериментальні дослідження явища зчепленого успадкування провів видатний американський генетик Т. Морган зі своїми співробітниками. Їхні результати обґрунтували запропоновану ними хромосомну теорію спадковості.

Т. Морган припустив, що гени, які визначають певні ознаки, розташовані в одній хромосомі, але в процесі мейозу під час утворення гамет гомологічні хромосоми можуть обмінюватися ділянками, тобто має місце явище перехрест хромосом, або кросинговер. Отже, *кросинговер* (від англ. – перехрест) – обмін ділянками гомологічних хромосом у процесі клітинного поділу, переважно в профазі першого мейозного поділу, іноді в мітозі.

Дослідами Т. Моргана, К. Бріджеса і А. Стерванта було показано, що немає абсолютно повного зчеплення генів, за якого гени передавались би завжди разом. Ймовірність того, що два гени, локалізовані в одній хромосомі, не розійдуться в процесі мейозу, коливається в межах 1-0,5. У природі переважає неповне зчеплення, зумовлене перехрестом гомологічних хромосом і рекомбінацією генів.

Хромосомна теорія спадковості:

1. Носіями спадкової інформації в клітині є хромосоми.
2. Одиниця спадковості – ген. Гени розміщуються у хромосомах по довжині в лінійному порядку; різні хромосоми містять неоднакове число генів; набір генів кожної з негомологічних хромосом – унікальний. Кожний ген займає певне місце (локус).

3. Кожна хромосома має пару – гомологічну (подібну) хромосому. У гомологічних хромосомах розташовані алельні гени, які займають ідентичні локуси.

4. Гени, розташовані в одній хромосомі, утворюють групу зчеплення, завдяки чому має місце зчеплення деяких ознак, які разом (зчеплено) передаються нащадкам. Кількість груп зчеплення дорівнює гаплоїдному набору хромосом.

5. Зчеплення генів неабсолютне.

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

7. Сила зчеплення між генами обернено пропорційна відстані між ними. Чим ближче розташовані гени в одній хромосомі, тим сильніше їх зчеплення, тим менше виникатиме рекомбінацій між ними, і навпаки. Відстань між генами вимірюється у відсотках кросинговеру. Один відсоток кросинговеру відповідає одній морганіді (одна морганіда дорівнює 1% кросинговеру).

8. Кожний біологічний вид характеризується індивідуальним специфічним набором хромосом у соматичній клітині – каріотипом.

Гени аутосом, статевих хромосом. У диплоїдних соматичних клітинах людини хромосоми кожної з 22 пар (нестатеві хромосоми – аутосоми) подібні між собою, а хромосоми 23 пари – різні (статеві хромосоми – гетерохромосоми). Одна з гетерохромосом – паличкоподібної форми (так звана Х-хромосома), інша – гачкоподібна (Y-хромосома). Отже, каріотип жінки можна позначити як $44A+XX$, а чоловіка – $44A+XY$ (символ "A" позначають аутосоми).

Оскільки під час мейозу гомологічні хромосоми розходяться до різних гамет, то у однієї статі виникає лише один тип гамет (*гомогаметна стать*), у іншої – два, які різняться будовою статевих хромосом (*гетерогаметна стать*).

Існують чотири основних типи регуляції статі статевими хромосомами:

1. *XY-тип*, за якого жіноча стать має дві XX статеві хромосоми і є гомогаметною, а чоловіча стать має чоловічу статеву хромосому Y,

яка відрізняється від X-хромосоми величиною і формою. Чоловіча стать гетерогаметна.

2. *XO-тип* – жіноча стать має дві X-хромосоми, а чоловіча тільки одну X-хромосому. Зустрічається серед комах і ссавців.
3. *ZW-тип* – жіноча стать має одну жіночу статеву хромосому W та другу відмінну від неї за формою і величиною статеву хромосому Z. Тут жіноча стать є гетерогаметною, а чоловіча стать має дві однакових статевих хромосоми Z і є гомологічною.
4. *ZO-тип* – жіноча стать має тільки одну Z-хромосому і гетерогаметна, а чоловіча дві Z-хромосоми і гомогаметна.

Крім хромосомного, є й інші механізми визначення статі організмів (наприклад, у деяких безхребетних стать визначається до моменту запліднення; у деяких морських червів на стать майбутнього організму можуть впливати фактори зовнішнього середовища; у деяких риб і земноводних також впливають умови довкілля або навіть гормони).

Дози генів. Ефект положення генів. Експресія гена залежить від безпосереднього оточення, в якому він знаходиться. Це так званий ефект положення гена. Зміна активності гена нерідко пов'язана з переміщенням його в іншу групу зчеплення при транслокаціях або зі зміною його положення у хромосомі при інверсіях. Особливий випадок складають зміни експресії генів внаслідок діяльності мобільних генетичних елементів, які активують або пригнічують прояв тих генів, поблизу яких вони вбудовуються.

Сформований в процесі еволюції геном кожного виду являє собою сукупність генетичних одиниць, які представлені в ньому у чітко визначених дозах. В результаті генотипи особин і генотипи їх клітин збалансовані за дозами генів системи. Інколи збільшення кількості генів призводить до підвищення їх дози (прикладом може бути полімерія), але такий ефект спостерігається не завжди. В організмі існують механізми, які підтримують певне дозове співвідношення генів у

генотипі. Порушення дозової збалансованості генотипу організму призводить до різних відхилень у його розвитку.

4. Взаємодія генів та їх прояв при різних типах успадкування. Взаємодія алельних генів.

До складу генотипу входить велика кількість генів, які функціонують і взаємодіють як цілісна система. Г. Мендель у своїх дослідках виявив тільки одну форму взаємодії між алельними генами – повне домінування одного алеля і повну рецесивність іншого. Генотип організму не можна розглядати як просту суму незалежних генів, кожен з яких функціонує поза зв'язком з іншими. Фенотипові прояви тієї або іншої ознаки є результатом взаємодії багатьох генів.

Розрізняють дві основних групи взаємодії генів: взаємодія між алельними генами і взаємодія між неалельними генами. Проте слід розуміти, що це не фізична взаємодія самих генів, а взаємодія первинних і вторинних продуктів, які зумовляють ту чи іншу ознаку. У цитоплазмі відбувається взаємодія між білками – ферментами, синтез яких визначається генами, або речовинами, які утворюються під впливом цих ферментів. Можливі такі типи взаємодії: 1) для утворення певної ознаки необхідна взаємодія двох ферментів, синтез яких визначається двома неалельними генами; 2) фермент, який синтезувався за участю одного гена, повністю пригнічує або інактивує дію ферменту, утвореного іншим неалельним геном; 3) два ферменти, утворення яких контролюється двома неалельними генами, впливають на одну ознаку або на один процес так, що їх сумісна дія призводить до виникнення і підсилення прояву ознаки.

Взаємодія алельних генів. Гени, які займають ідентичні (гомологічні) локуси в гомологічних хромосомах, називаються *алельними*. У кожного організму є лише по два алельних гени.

Відомі такі форми взаємодії між алельними генами: *повне домінування, неповне домінування, кодомінування і наддомінування.*

Основна форма взаємодії – ***повне домінування***, яке вперше описано Г. Менделем. Суть його полягає в тому, що в гетерозиготного організму прояв одного з

алелів домінує над проявом іншого. За повного домінування розщеплення за генотипом 1:2:1 не співпадає з розщепленням за фенотипом – 3:1. У медичній практиці з двох тисяч моногенних спадкових хвороб майже у половини має місце домінування прояву патологічних генів над нормальними. У гетерозигот патологічний алель проявляється у більшості випадків ознаками захворювання (домінантний фенотип).

Неповне домінування – така форма взаємодії, коли у гетерозиготного організму (Aa) доміinantний ген (A) не повністю пригнічує рецесивний ген (a), внаслідок чого проявляється проміжна між батьківськими ознака. Тут розщеплення за генотипом і фенотипом співпадає та складає 1:2:1.

При кодомінуванні в гетерозиготних організмів кожний з алельних генів викликає формування залежного від нього продукту, тобто виявляються продукти обох алелів. Класичним прикладом такого прояву є система груп крові, зокрема система АВО, коли еритроцити людини несуть на поверхні антигени, що контролюються обома алелями. Така форма прояву носить назву **кодомінування**. Так, ген J^A визначає утворення в еритроцитах антигену A , тоді як ген J^B зумовлює утворення антигену B . Люди гетерозиготні за цими генами $J^A J^B$, містять в еритроцитах як антиген A , так і антиген B .

Наддомінування – проявляється в тому разі, коли доміinantний алель у гетерозиготному стані виявляється сильніше, ніж у гомозиготному ($aa < Aa > AA$). Гетерозиготи більш адаптовані і відзначаються високою продуктивністю. Такий вид взаємодії є одним із основних джерел гетерозису; він використовується в селекційній роботі. Наприклад, у дрозофіли при генотипі AA – нормальна тривалість життя; Aa – подовжена тривалість життя; aa – летальний наслідок.

5. Множинний алелізм. Успадкування груп крові за системою АВО та резус-фактором.

Множинний алелізм. У кожного організму є лише по два алельних гени. Разом з тим часто в природі кількість алелів може бути більше двох, коли якийсь

локус може перебувати в різних станах. У таких випадках говорять про множинні алелі або множинний алеломорфізм.

Множинні алелі позначаються однією літерою з різними індексами, наприклад, J^A , J^B або A_1 , A_2 , A_3 ... Алельні гени локалізуються в однакових ділянках гомологічних хромосом. Оскільки в каріотипі завжди присутні по дві гомологічних хромосоми, то при множинних алелях кожний організм може мати одночасно лише по два однакових або різних алелі. У статеву клітину (разом із розходженням гомологічних хромосом) попадає тільки по одному із них.

Для множинних алелів характерний вплив всіх алелів на одну і ту ж ознаку. Відмінність між ними полягає лише у ступені розвитку ознаки. Другою особливістю є те, що в соматичних клітинах або в клітинах диплоїдних організмів міститься максимум по два алелі з декількох, оскільки вони розташовані в одному і тому ж локусі хромосоми. Ще одна особливість властива множинним алелям – за характером домінування алелеморфні ознаки розміщуються в послідовному ряді: частіше нормальна, незмінена ознака домінує над іншими; другий ген ряду рецесивний щодо першого, проте домінує над наступними і т.д.

Множинний алелізм має важливе біологічне і практичне значення, оскільки підсилює комбінативну мінливість, особливо генотипну.

Прикладом множинних алелів у людини є ознака кольору волосся. Якщо домінантний алель A визначає темний колір волосся, то рецесивний a – світлий. Рудий колір волосся є алелем, який буде рецесивним до темного і світлого волосся.

Одним з прикладів прояву множинних алелів у людини є групи крові системи АБО.

Успадкування групи крові за системою АВО і резус-фактором. За системою АВО існують чотири різних фенотипи, що відрізняються один від одного сукупністю антигенів (аглютиногенів) A і B , що містяться в еритроцитах крові, й антитіл (аглютинінів) α і β , які знаходяться в сироватці крові.

Антиген А і антитіло L ніколи не можуть бути одночасно наявними, тому що під час взаємодії відбувається склеювання і випадання в осад еритроцитів (кров донора і реципієнта несумісна).

Система груп крові АВО успадковується за типом множинних алелів одного гена, локус якого позначають літерою I . Множинних алелів є три – I^A , I^B , які домінують над третім алелем I^0 , а між собою – I^A і I^B кодомінантні. Алель I^A в еритроцитах крові людини контролює синтез антигену (аглютиногену) А, тому особи з генотипом – $I^A I^A$, а також з генотипом $I^A I^0$ матимуть однаковий фенотип – другу групу крові – II (А). Алель I^B в еритроцитах крові людини контролює синтез антигену (аглютиногену) В, тому особи з генотипом – $I^B I^B$, а також з генотипом $I^B I^0$ матимуть однаковий фенотип – третю групу крові – III (В).

Особи з генотипом – $I^A I^B$ матимуть четверту групу крові – IV (АВ), оскільки алелі I^A і I^B є кодомінантними. Кожна людина може успадковувати будь-які з трьох можливих алелів, але не більше ніж два. Успадкування двох алелів із трьох можливих відбувається за законами Г. Менделя і незалежно від статі. Групи крові I (0), II (А), III (В) успадковуються за АД-типом. Четверта група крові успадковується за типом кодомінування.

Наприклад, якщо один з батьків є I (0), а другий – IV (АВ), то всі їхні діти матимуть або третю – III (В), або другу – II (А) групу крові. Якщо батьки мають групи крові II (АА) і III (ВВ), то всі їхні діти матимуть IV (АВ) групу крові. Якщо батьки мають II (АО) і III (ВО), то їхні діти матимуть будь-яку групу крові.

Генетика груп крові та резус-фактора. У 1990 р. Ландштейнер запропонував класифікацію груп за системою крові АВО, а через 7 років Янський додав до цієї системи четверту групу — IV (АВ). Групи крові спадково детерміновані і не змінюються протягом усього життя людини. Гени A і B домінують над геном 0 , тому гомозиготи AA і гетерозиготи AO фенотипно однакові. Успадкування груп крові відбувається згідно із законами Г. Менделя.

Наприклад, від жінки з групою крові IV (AB) діти отримують II (A), або III (B). Незалежно від того, який ген отримано від батька, діти не можуть мати I (0) групу крові. У матері з I (0) групою крові діти не матимуть групи IV (AB), оскільки від батька вони отримають або II (A), або III (B).

У 1940 р. Ландштейнер і Вінер створили систему резус-антигенів. Установлено, що у 85% європейців реакція еритроцитів резус-позитивна (Rh^+), а в 15% — резус-негативна (rh^-). Особи з Rh^+ -фактором крові можуть мати два генотипи Rh^+rh^- , Rh^+Rh^+ (гетеро- і гомозиготи). Резус-негативний фактор крові успадковується рецесивно; ці люди завжди гомозиготні ($rh^- rh^-$).

Антитіла, специфічні до резус-антигену, не успадковуються, і в крові людини їх немає. Вони утворюються у резус-негативних вагітних з резус-позитивним плодом або внаслідок переливання цим жінкам резус-позитивної крові. Якщо батько гетерозиготний, то ймовірність резус-конфлікту становитиме 1/2 (50% дітей); якщо він гомозиготний, то в усіх дітей буде резус-конфлікт з матір'ю.

Крім несумісності за резус-фактором іноді спостерігається несумісність за групою АВО. У деяких випадках у дітей з II (A) чи III (B) групою крові, народжених від матерів з групою крові I (0), може спостерігатися гемолітична хвороба новонароджених, коли в крові матері виробляються антитіла до цих антигенів. Щодо несумісності крові матері і плода, то слід відзначити, що якщо в матері група крові II (A) або IV (AB), то всі шлюби сумісні.

Спостереження свідчать, що при несумісних шлюбах спонтанні викидні стаються значно частіше, ніж при сумісних. Приблизно 10% усіх вагітностей потенційно небезпечні щодо гемолітичної хвороби новонароджених.

Для того щоб у жінки була висока концентрація антитіл до крові плода, потрібна попередня сенсibilізація (чи вагітності, чи переливання крові). Слід також враховувати індивідуальні властивості плацентарного бар'єру, що впливають на процес потрапляння антигенів від дитини до матері та антитіл — від матері до дитини.

Накопичені статистичні дані свідчать, що деякі хвороби частіше трапляються в людей з певною групою крові. Так, у людей з I (0) групою крові частіше трапляється виразка дванадцятипалої кишки, а хворих на рак і злоякісну анемію на 20% більше серед людей, що мають II (A) групу крові. У дітей з групою крові II (A) частіше буває бронхопневмонія. Узагальнені дані Англії, США, Італії, Франції і Німеччини свідчать, що діти з групою крові III (B) рідше хворіють на поліомієліт.

Застосування генотипів за системою крові ABO і Rh-фактором допомагає в судово-медичній експертизі вирішити питання батьківства чи материнства. Критерієм є той факт, що дитина успадковує гени батька. Частіше використовують генотипи за системою крові ABO. Батьківство виключається, якщо в підозрюваного батька чи матері відсутній ген, що є в дитини. При порівнянні двох чоловіків щодо батьківства необхідною умовою має бути різниця їхніх генотипів. Наприклад, у матері і в першого з чоловіків генотип 00, а в другого чоловіка – АВ, у дитини III (A). У такому разі батьком може бути лише чоловік з АВ, оскільки свій ген А він передав дитині. Якщо ж у матері генотип А0 (AA), то в цьому разі виявити батьківство неможливо, оскільки обидва чоловіки могли б бути батьками цієї дитини. Судово-медична експертиза дає вірогідну відповідь лише про виключення батьківства або про можливість цих осіб бути батьками дитини.

Група крові генетично зумовлена і не змінюється протягом життя, тому визначення групи крові застосовують у судово-медичній практиці при визначенні батьківства, встановленні монозиготних близнюків у пологовому будинку, якщо переплутано дітей. При цьому потрібно пам'ятати, що за групою крові не можна встановити, що саме цей чоловік є батьком дитини. Можна лише припустити його батьківство чи виключити.

Іншою системою груп крові, яку було запропоновано в 1927 році є система MN. У ній два алелі *IM* та *IN* є кодомінантними.

Успадковування резус-фактора. Резус-фактор (Rh-фактор) – це білок, що вперше виділено з еритроцитів мавпи макака-резуса у 1940 р. Майже у 85% людей земної кулі міститься в еритроцитах крові цей антиген. Вони вважаються резус-

позитивними (Rh⁺). Близько 15% людей – резус-негативні (rh⁻), тому що в еритроцитах їхньої крові немає білка резус-фактора. Відсутність білка резус-фактора є рецесивною ознакою. Резус-фактор зумовлений трьома домінантними тісно зчепленими генами – *C*, *B*, *E*, які розміщуються в одній хромосомі. Оскільки вони тісно зчеплені, то їхнє успадкування подібне до моногенного.

Резус-фактор обов'язково визначають у разі переливання крові і трансплантації органів, тому що до нього в організмі резус-негативної людини виробляються антитіла, які призводять до значних ускладнень, навіть до смерті.

Резус-фактор потрібно враховувати у вагітних, тому що він може спричинити резус-конфлікт між матір'ю та плодом і призвести до гемолітичної хвороби новонароджених, самовільних викиднів, мертвонародження.

Якщо жінка резус-негативна, а її чоловік є резус-позитивною гомозиготою, то всі їхні діти будуть резус-позитивні, що спричинить резус-конфлікт. Якщо батько резус-позитивний, але гетерозиготний, то ймовірність народження резус-позитивної дитини становить 50%.

Це пов'язано з тим, що резус-фактор у плода є антигеном, до якого в крові матері утворюються антитіла, що вступають у реакцію аглютинації (склеювання) з резус-фактором плода. Це призводить до руйнування еритроцитів плода. Кров матері і плода не змішується, тому перша вагітність завершується нормально. Але під час народження першої дитини, коли плацента відшаровується, еритроцити дитини потрапляють до організму матері, де на резус-антиген і утворюються антитіла. Під час наступної вагітності ці антитіла крізь бар'єр плаценти проникають у кров плода і склеюють еритроцити плода та спричиняють їх лізис, що призводить до гемолітичної хвороби новонароджених.

З кожними наступними пологами титр (концентрація) антитіл у крові матері збільшується, що призводить до тяжкої форми гемолітичної хвороби і може спричинити самовільні викидні та мертвонародження. Тому резус-негативній жінці дуже важливо зберегти першу вагітність, не робити абортів. З перших тижнів вагітності треба звернутися до жіночої консультації і чітко виконувати рекомендації

акушера-гінеколога. Уже перша вагітність може закінчитися народженням нежиттєздатної дитини, якщо резус-негативній жінці до шлюбу було зроблено переливання резус-позитивної крові.

6. Взаємодія неалельних генів. Комплементарність. Епістаз. Полігенне успадкування кількісних ознак (плейотропія, експресивність та пенетрантність генів).

Неалельні гени – такі, що розташовані в різних парах хромосом або в різних локусах однієї пари гомологічних хромосом. Багато випадків, коли ознака або властивості детермінуються двома або більше неалельними генами, які взаємодіють між собою. Хоча і тут взаємодія умовна, бо взаємодіють не гени, а контрольовані ними продукти. При цьому має місце відхилення від менделівських закономірностей розщеплення.

Розрізняють чотири основних типи взаємодії неалельних генів: комплементарність, епістаз, полімерія і модифікуюча дія (плейотропія, експресивність та пенетрантність генів).

Комплементарність (віл лат. доповнення) – такий тип взаємодії неалельних генів, коли один домінуючий ген доповнює дію іншого неалельного домінуючого гена, і вони разом визначають нову ознаку, яка відсутня у батьків. Причому відповідна ознака розвивається тільки в присутності обох неалельних генів. Наприклад, сіре забарвлення шерсті у мишей контролюється двома генами (A і B). Ген A детермінує синтез пігменту, проте як гомозиготи (AA), так і гетерозиготи (Aa) – альбіноси. Інший ген B забезпечує скупчення пігменту переважно біля основи і на кінчиках волосся. Схрещування дигетерозигот ($AaBb \times AaBb$) призводить до розщеплення гібридів у співвідношенні 9:3:4 (9 "агуті":3 чорна шерсть:4 біла шерсть). Числові співвідношення при комплементарній взаємодії можуть бути як 9:7; 9:6:1 (видозміна менделівського розщеплення).

Епістаз (від грец. – зупинка, перешкода) – це така взаємодія неалельних генів, за якої один ген пригнічує дію іншого неалельного гена. Пригнічення можуть викликати як домінуючі, так і рецесивні гени ($A > B$, $a > B$, $B > a$, $b > A$), і залежно від цього

розрізняють епістаз домінантний і рецесивний. Пригнічуючий ген отримав назву *інгібітора, або супресора*. Гени-інгібітори в основному не детермінують розвиток певної ознаки, а лише пригнічують дію іншого гена. Ген, ефект якого пригнічується, отримав назву гіпостатичного.

Гіпостаз – це взаємодія неалельних генів, за якої домінантний ген однієї пари пригнічується епістатичним геном з іншої алельної пари.

При епістатичній взаємодії генів розщеплення за фенотипом в F_2 складає 13:3; 12:3:1 або 9:3:4 та ін. Вважають, що деякі спадкові хвороби людей співпадають з групами крові, гаплотитами HLA та ін., коли має місце епістатична взаємодія. Забарвлення плодів гарбузів, масть коней теж визначаються цим типом взаємодії.

Прикладом домінантного епістазу є забарвлення пір'я в курей. Якщо ген-супресор рецесивний, то виникає криптомерія (від грец. – прихований). У людини таким прикладом може бути "бомбейський феномен". У цьому випадку рідкісний рецесивний алель "х" у гомозиготному стані (хх) пригнічує активність гена J^B (який визначає В (III) групу крові системи АВО). Тому жінка з генотипом J^Bxx , фенотипово має I групу крові – О (I).

Більшість кількісних ознак організмів відзначається декількома неалельними генами (полігенами). Взаємодія таких генів у процесі формування ознаки називається *полімерією*. Чим більше домінантних неалельних генів у генотипі, тим яскравіше виявляється ця ознака. Такі гени називаються *полімерними*. Ознаки, які визначаються полімерними генами, називають *полігенним (кількісними)* – зріст людини, колір шкіри, секреція молока в жінок, маса тіла, показники артеріального тиску.

Полімерні гени прийнято позначати однією літерою латинського алфавіту з цифровим індексом, наприклад: A_1A_1 , a_1a_1 і т. д. Вперше однозначні фактори були виявлені шведським генетиком Нільсом-Еле (1908) при вивченні успадкування кольору у пшениці. Було встановлено, що ця ознака залежить від двох полімерних генів, тому при схрещуванні домінантних і рецесивних дигомозигот – забарвленої ($A_1A_1A_2A_2$) з безколірною ($a_1a_1a_2a_2$) – у F_1 всі рослини дають

забарвлене насіння, хоча вони помітно світліші, ніж батьківські екземпляри, які мають червоне насіння. У F_2 при схрещуванні особин першого покоління виявляється розщеплення за фенотипом у співвідношенні 15:1, бо безколірними є лише рецесивні дигомозиготи ($a_1a_1a_2a_2$). У пігментованих екземплярів інтенсивність кольору дуже коливається залежно від кількості отриманих ними домінантних алелів: максимальна в домінантних дигомозигот ($A_1A_1A_2A_2$) і мінімальна в носіїв одного з домінантних алелів ($A_1a_1a_2a_2$ і $a_1a_1A_2a_2$).

Полігенні ознаки значною мірою залежать від умов середовища (шкідливих звичок, способу життя, харчування тощо). Хвороби, спричинені полігенними ознаками, називаються мультифакторіальними (зі спадковою схильністю). Саме мультифакторіальні захворювання найбільш поширені серед спадкових хвороб.

Про полігенне успадкування ознаки свідчить частота її виявлення в близьких родичів і в популяції. Частота її експресії дорівнює квадратному кореню їх частоти в популяції. Ризик полігенно зумовлених спадкових захворювань обчислюють порівнянням відсотка захворювань у популяції до відсотка захворювань у відповідній сім'ї: популяційна частота/сімейна частота $\times 100$.

Частота народження хворих дітей залежить від того, хто з батьків (мати чи батько) хворий на полігенне спадкове захворювання, а також від того, яка стать буде в дитини. Полігенно зумовлені такі захворювання, як заяча губа, вовча паща тощо. Полігенно успадковуються й деякі фізіологічні особливості організму: зріст, довголіття, розумові здібності, стійкість чи схильність до деяких захворювань.

Важлива особливість полімерії – сумація (адаптивність) дії неалельних генів на розвиток кількісних ознак.

Біологічне значення полімерії полягає ще й в тому, що ознаки, які кодуються цими генами, більш стабільні, ніж ті, що кодуються одним геном. Організм без полімерних генів був би дуже нестійким: будь-яка мутація або рекомбінація

призводила б до різкої мінливості, а це в більшості випадків має несприятливий характер.

Плейотропія. Плейотропна дія генів – це залежність кількох ознак від одного гена, тобто множинна дія одного гена. У дріозофіли ген білого кольору очей водночас впливає на колір тіла, довжину крил, будову статевого апарату, знижує плодючість, зменшує тривалість життя.

У людини відома спадкова хвороба – арахнодактилія (“павучі пальці” – дуже тонкі і довгі пальці), або хвороба Марфана (характеризується: підвивихом кришталіка ока, вадами серця, видовженням кісток пальців рук і ніг).

Різна експресивність гена може бути і за інших хвороб, що спричинені доміантними генами – від слабо виражених до найтяжчих. У разі дуже низької експресивності гена створюється враження, що людина здорова. Якщо експресивність висока, то розвиваються тяжкі форми захворювання.

У разі серпоподібно-клітинної анемії аутосомно-рецесивний ген контролює розвиток еритроцитів у формі серпа анемії, спричинює збільшення селезінки, ураження серця, нирок, мозку, шкіри. Явище плейотропії визначає складність взаємодії генів, яка сприяє формуванню унікального генотипу кожного організму.

Ознаками залежності функціонування спадкових задатків від характеристик генотипу є пенетрантність та експресивність.

Пенетрантність (від лат. – проникнення, досягнення) сила фенотипового прояву, частота прояву гена, явище появи або відсутності ознаки у організмів, однакових за генотипом. Пенетрантність вимірюється відсотком організмів з генотипною ознакою від загальної кількості обстежених носіїв відповідного алеля. Пенетрантність залежить від генів, від середовища, від того й іншого. Таким чином, це не константна властивість гена, а функція генів у певних умовах середовища.

Експресивність (від лат. – вираз) – це зміна кількісного прояву ознаки у різних особин – носіїв відповідного алеля. При доміантних спадкових захворюваннях експресивність може коливатися. В одній і тій самій родині можуть

проявлятися спадкові хвороби за перебігом від легких, ледь помітних до тяжких: різні форми гіпертонії, шизофренії, цукрового діабету тощо.

Рецесивні спадкові захворювання в межах сім'ї проявляються однотипово і мають незначні коливання експресивності.

7. Поняття про генокопії та фенокопії.

Інколи спадкові захворювання, зумовлені різними генами, можуть мати подібну клінічну картину, тобто один ген може копіювати виявлення іншого гена. Наприклад, відома псевдогіпертрофічна форма міопатії Дюшена. Вона зумовлена геном, який локалізується в Х-хромосомі. Проте й існує інша форма – міопатія Беккера, що зумовлена іншим геном, локалізованим у іншому локусі тієї самої хромосоми. Ці дві форми міопатії є генокопіями. Є також генокопії гемофілії, пігментної ксеродермії тощо.

Генокопії – це явище, за якого подібні ознаки фенотипу зумовлені різними неалельними генами. Від генокопій необхідно відрізнити фенокопії.

Фенокопії – неспадкова зміна фенотипу, подібна до прояву певних змін генотипу; це однакові фенотипи за різних генотипів організму.

8. Цитологічні та генетичні карти. Генетичні маркери.

Відомо, що сила зчеплення між генами в хромосомі обернено пропорційна відстані між ними. Це дає можливість визначити належність генів до тієї чи іншої групи зчеплення і положення генів у хромосомі, а також відстань між окремими генами, тобто стало можливим складати карти хромосом. Карти хромосом розробляють за допомогою гібридологічного аналізу.

Хромосомна карта буває цитологічною або генетичною.

Цитологічна карта – це видима ділянка хромосоми (схематичне зображення хромосом) із зазначенням локалізації генів. Вона висвітлює функціональний стан хромосоми, який залежить від багатьох зовнішніх факторів.

Генетична карта – графічне зображення хромосоми з позначенням на ній розміщення генів і відносної відстані між ними з обов'язковим зазначенням повної чи неповної (скороченої) назви гена. Генетична карта еукаріотів має вигляд прямої

лінії (хромосоми мають пряму лінійну форму), у бактерій вона кільцевої форми (хромосоми мають форму кільця). Масштаб карти – один нуклеотид.

Генетичні карти складають для кожної хромосоми окремо (це складний багатоетапний процес). На карті зазначають: номер групи зчеплення, повну чи скорочену назву гена, відстань між генами (у відсотках). Генетичні карти вже розроблені для дрізофіли, миші, кукурудзи, рису, нейроспори тощо. Сучасні досягнення цитогенетики дали змогу визначити локалізацію 800 генів хвороб людини (1% загальної кількості генів).

Для складання генетичних карт людини застосовують такі методи: секвенування ДНК (дізнаються про послідовність нуклеотидів); аналіз родоводу; гібридизація соматичних клітин; молекулярна гібридизація; аналіз амінокислотної послідовності білка тощо.

У людини відомо 24 групи зчеплення (22 пари аутосом Х- та Y-хромосоми, в яких міститься близько 35 тис. генів). Для кожної групи зчеплення вже побудовані карти хромосом. В них найповніша для Х-хромосоми та першої аутосоми. Визначення груп зчеплення часто допомагає при визначенні хвороби (гени-маркери). Так, ген який визначає оніхіостеодисплазію, зчеплений з геном, який визначає групу крові за системою АВО. У Х-хромосомі виявлено групу зчеплення гена групи крові і гена іхтіозу, очного альбінізму, кольорового зору, гемофілії тощо. Тому захворювання, що визначаються відповідними генами, батько передає дочці, а мати – сину.

Складання точних карт хромосом і вивчення локалізації патологічних генів має виняткове значення для медицини, а саме – для ранньої та диференціальної діагностики спадкових хвороб, встановлення носіїв генетичних порушень, визначення медико-генетичного прогнозу та лікування спадкових хвороб.

Картування генів, що відповідають за виникнення хвороб людини, на хромосомах дає змогу розвинути найважливіші з напрямів генетики – патологічну анатомію геному.

Генетичні маркери. Для діагностики спадкових та інфекційних захворювань на рівні ДНК використовують різні методи, зокрема ДНК-зонди (маркери). ДНК-зонд – це ділянка ДНК довжиною від 10 до 6000 пар нуклеотидів, у якій послідовність основ комплементарна послідовності досліджуваної ділянки ДНК (гена, що зумовлює захворювання, або гена вірусу, бактерії). Технологія ДНК-зондів вимагає знання нуклеотидної послідовності гена, що досліджується. Для локалізації гена зонди, що містять радіоактивні або флуоресцентні мітки, вносяться у ДНК-зразки, що містять біологічний матеріал, отриманий від хворого. За наявності в ДНК комплементарної послідовності зонд приєднується до неї і його можна визначити, вимірюючи радіоактивність або флуоресценцію. Розміри фрагментів ДНК, до яких приєднався зонд, визначають за допомогою методики – блотинг (Саузерн). За допомогою ДНК-зондів ідентифіковані деякі гени людини, а також використовуються для діагностики інфекційних захворювань внаслідок визначення послідовності ДНК, унікальної для кожної бактерії або вірусу (гепатит).

Питання для самоконтролю:

1. Основні поняття та символи генетики. Основні поняття генетики.
2. Генетичні закономірності, встановлені Г. Менделем.
3. Три закони успадкування Г. Менделя.
4. Умови, за яких діють закони Г. Менделя.
5. Моногенне успадкування.
6. Менделівські ознаки людини.
7. Типи успадкування менделівських ознак.
8. Зчеплене успадкування генів.
9. Дози генів. Ефект положення генів.
10. Основні положення хромосомної теорії спадковості. Хромосомне визначення статі людини.
11. Ознаки зчеплені зі статтю.

12. Взаємодія генів та їх прояв при різних типах успадкування. Взаємодія алельних генів.
13. Множинний алелізм.
14. Успадкування груп крові за системою АВО та резус- фактором.
15. Взаємодія неалельних генів. Комплементарність. Епістаз. Полігенне успадкування кількісних ознак (плейотропія, експресивність та пенетрантність генів).
16. Поняття про генокопії та фенокопії.
17. Цитологічні та генетичні карти. Генетичні маркери.

Література:

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика / Н.П. Бочков. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – С. 89-104.
2. Медична біологія: Підручник для ВНЗ III-IV рівнів викладання / За ред. В.М. Пішака, Ю.І. Бажори. – Вінниця: Нова книга, 2009. – С. 154-164, 167-175.
3. Путинцева Г.Й. Медична генетика: Підручник / Г.Й. Путинцева – К.: Медицина, 2008. – С. 124-177.

СПАДКОВІСТЬ І СЕРЕДОВИЩЕ

1. Мінливість організмів, її види та значення.
2. Роль спадковості й середовища в мінливості ознак та виникненні захворювань.
3. Модифікаційна мінливість. Норма реакції.
4. Фенокопії, механізм їх виникнення.
5. Генотипна мінливість, її форми та значення. Мутаційна мінливість. Види мутацій. Мутагени.
6. Комбінативна мінливість. Генетичний тягар.

1. Мінливість організмів, її види та значення.

Організми поза середовищем існувати не можуть. Будь-який організм перебувають у тісному зв'язку з навколишнім середовищем. Умови середовища постійно змінюються, а живі організми пристосовуються до умов середовища. Що постійно змінюються. Це відбувається завдяки властивості живих організмів – мінливості.

Мінливість – це здатність організмів змінювати свої ознаки і властивості. Ознаки бувають якісні і кількісні. Якісні ознаки успадковуються за законами Г. Менделя (моногенно) – колір очей, полідактилія, гемофілія тощо. Але ген не виявляється автономно, він взаємодіє з іншими генами організму і здебільшого ознаки та хвороби визначаються багатьма генами (полігенно), на виявлення яких впливають фактори навколишнього середовища. Гени, які контролюють ті чи інші ознаки, можуть проявлятися у фенотипі не у всіх носіїв цього гена і можуть мати різний ступінь генотипного прояву. Змінюючи вплив факторів середовища, можна впливати на пенетрантність і експресивність генів.

Різні ознаки організмів мають неоднакову залежність від діючих чинників середовища. Водночас успадкування групи крові (ABO) практично не залежить від зовнішнього середовища.

Пенетрантність – це кількісний показник, частота генотипного прояву гена (ознаки) в його носіїв; визначається у відсотках. Наприклад, якщо із 100 носіїв гена він проявиться в 30 осіб, то пенетрантність дорівнює 30%. *Пенетрантність* – частота генотипного прояву гена в популяції; співвідношення фактичних хворих до загальної кількості носіїв даного гена. Її виражають у відсотковому відношенні хворих до загальної кількості носіїв. Наприклад, якщо серед 1500 носіїв домінантного гена в усіх 1500 людей ген проявляється фенотипово, то пенетрантність дорівнює 100%, тобто пенетрантність повна. Якщо ген проявляється у 750 – 50%. Якщо з усіх носіїв гена хворіють лише 40%, то пенетрантність дорівнює 40%. 100 % пенетрантність у людей має успадкування гена групи крові за системою АВО. Пенетрантність деяких спадкових хвороб: синдром Гарднера – 84%; спадковий панкреатит – 80%; ретинобластома – 60%; отосклероз – 40%; вроджений вивих стегна – 25%.

Наприклад, треба визначити, яка ймовірність народження хворої дитини в родині, в якій один із батьків хворіє на отосклероз, а інший – здоровий.

Пенетрантність отосклерозу дорівнює 40%. За наявності АД-типу успадкування ймовірність народження хворої дитини становить 50% (0,5). Пенетрантність гена становить 40% (0,4). Отже, ймовірність того, що в дитини буде отосклероз становить $0,5 \times 0,4 = 0,2$ (20%).

Експресивність – ступінь генотипного прояву гена. Один і той самий ген за різних умов може бути виражений сильніше або слабше. Наприклад, полідактилія у хворого може бути лише на одній руці, може бути на двох або на обох руках і обох ногах. Пальців на руці може бути як по шість, так і по сім.

Експресивність – це якісний показник, ступінь генотипного прояву ознаки. Експресивність відповідає поняттю „ступінь захворювання”. Кількісні ознаки обов’язково визначають вимірювання: секреції молока у жінок, зросту, маси тіла тощо. Будь-яка ознака детермінується генотипом, який визначається в момент запліднення, але ступінь наступної експресії цього генетичного потенціалу значною мірою залежить від зовнішніх чинників, що діють на організм під час його розвитку.

Розрізняють дві форми мінливості – спадкову і неспадкову.

Спадкова – мінливість, за якої змінюється генотип, тому її називають *генотипною*.

Неспадкова – мінливість, за якої змінюється лише фенотип, тому її називають *фенотипною, або модифікаційною*.

Мінливість, як і спадковість, властива всім живим організмам. Завдяки спадковості в природі зберігаються види, а мінливість забезпечує різноманітність видів і пристосованість їх до умов середовища, які постійно змінюються. Спадковість і мінливість разом становлять основу еволюції.

Спадкова мінливість є причиною спадкових вад розвитку та спадкових захворювань. Неспадкова мінливість є причиною набутих захворювань та неспадкових вад розвитку. Взаємодія спадкових чинників і умов середовища призводить до мультифакторіальних захворювань.

Завдяки мінливості усі люди індивідуальні. Немає двох однаких людей, а тому це необхідно врахувати в разі переливання крові, трансплантації органів, судово-медичної практики, під час медико-генетичного консультування.

Сприятливі генетичні чинники, а також сприятливі умови навколишнього середовища, освіта та виховання допомагають оптимальному вираженню інтелекту людини.

2. Роль спадковості й середовища в мінливості ознак та виникненні захворювань.

Фенотип – це сукупність всіх ознак (зовнішніх та внутрішніх) і властивостей організму, які можна спостерігати при анатомічних, фізіологічних, морфологічних і цитологічних дослідженнях. Фенотип – це результат реалізації генотипу за певних умов зовнішнього середовища. У фенотипі майже ніколи не реалізуються всі генетичні можливості, а лише частина з них, для яких умови були оптимальними. Зміна зовнішнього середовища або генотипу може викликати відхилення від нормального фенотипу. Наявність певних генів не означає, що їх дія завершиться розвитком відповідних ознак. На дію багатьох генів впливає зміна зовнішнього

середовища. Наприклад, кількість еритроцитів у людини могла змінюватися залежно від висоти місцевості над рівнем моря.

Зміни фенотипу можуть бути зумовлені генетично. Наприклад, різні фенотипні групи крові за системою АВО в людини викликані комбінацією алельних генів. Наведені приклади яскраво демонструють, що в реалізації фенотипу важливу роль відіграють як складові генотипу, так і фактори зовнішнього середовища. Співвідносну роль цих чинників у формуванні фенотипу людини можна оцінити на прикладі монозиготних близнюків, які генетично ідентичні. Відповідно, фенотипні відмінності у них пов'язані тільки впливом середовища. При цьому розраховують ступінь подібності (конкордантності) і відмінності (дискордантності) ознак у близнюків. Для оцінки ролі спадковості у розвитку тієї чи іншої ознаки роблять розрахунки за формулою:

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

де H – коефіцієнт спадковості (англ. Heredity – спадковість); ОБ – одно- і ДБ – двояйцеві близнюки.

При H, що дорівнює одиниці, ознака цілком визначається спадковим компонентом; при H, що дорівнює нулю, визначальну роль відіграє вплив середовища. Коефіцієнт, який близький до 0,5, свідчить про приблизно однаковий вплив спадковості та середовища на формування ознаки.

Наприклад, за таких захворювань, як туберкульоз і рахіт, конкордантність монозиготних близнюків значно вища, ніж дизиготних. Незважаючи, що перше захворювання є інфекційним, а друге залежить від умов харчування, можна констатувати, що в обох випадках важливу роль відіграє генетично зумовлена сприйнятливність до цих захворювань.

Середовище впливає не тільки на розвиток ознаки, але й на її домінування. Так, у дрозофіли відомі дві алельні мутації, які впливають на розмір і форму крила. Площа крила в одного з мутантів у гомозиготному стані більша, ніж в іншого. Коли

температура, при якій вирощували личинок, була 24°C, то гетерозиготи за розмірами крил наближувалися до мутантів з більшими крилами, а якщо температуру підвищували до 30°C, то гетерозиготи ставали подібними до мутантів з меншими крилами.

Для майбутнього лікаря важливо розуміти, що спадковість і середовище є етіологічними факторами, або відіграють певну роль в патогенезі будь-якого захворювання. З погляду на це всі форми патології людини можна розділити на 4 групи.

Першу групу складають спадкові захворювання, в розвитку яких основну етіологічну роль складають спадкові фактори, а вплив середовища лише модифікує їх прояв.

Друга група – це спадкові хвороби, зумовлені патологічними мутаціями, однак, для їх прояву необхідний специфічний вплив зовнішнього середовища. Прикладом може бути прояв недоступності HbS у гетерозиготних носіїв при зниженому парціальному тиску кисню.

У третю групу входить переважна більшість розповсюджених захворювань, особливо в людей старших вікових груп (гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, виразкова хвороба тощо). Основним етіологічним чинником в їх розвитку є несприятливі фактори довкілля, однак реалізація їх дії залежить від генетичної схильності. Ці хвороби ще називають мультифакторіальними, або хворобами з генетичною схильністю.

Четверта група – це відносно невелика група захворювань, у розвитку яких виключну роль відіграють чинники зовнішнього середовища (травми, опіки, інфекції).

Таким чином, фенотип людини є результатом взаємодії історично сформованого генотипу, який реалізується під впливом факторів довкілля. Більшість філогенетично сформованих фенотипних ознак людини мають адаптивний характер.

3. Модифікаційна мінливість. Норма реакції.

Модифікаційна (фенотипна) мінливість – це така форма мінливості, яка не викликає змін генотипу. Одним із перших дослідників, що вивчав модифікаційну мінливість, був К. Негелі (1865). Зміни ознак і властивостей організму в межах норми реакції, що виникають внаслідок різних умов існування, називаються модифікаціями. Вони носять адаптивний (приспосувальний) характер і мають значення для виживання організмів, виконуючи певну роль у збереженні виду. Модифікаційна мінливість – явище масове. Вона торкається не одного, а сукупності об'єктів і тому її ще називають груповою.

Модифікаційна мінливість характеризується такими властивостями:

- 1) не успадкуванням;
- 2) груповим характером змін;
- 3) відповідністю змін щодо дії певного чинника середовища;
- 4) обумовленими генотипом межами змін (хоча напрямок змін однаковий, ступінь їх прояву в різних організмів неоднаковий).

Модифікаційна мінливість – це закономірне біологічне явище, яке постійно супроводжує розмноження організмів. Процес розвитку кожної ознаки або властивостей організму здійснюється на основі генотипу за різних умов середовища. Тому успадкування ознак або властивостей завжди проявляється у формі різних його модифікацій.

Прикладом модифікаційної мінливості є атлетична фігура у спортсменів під впливом тренування, загар, що виникає під впливом ультрафіолетового опромінення, інфекційні захворювання – під впливом збудників, усі набуті хвороби – туберкульоз, цинга, гельмінтози, травми, обмороження, отруєння, опіки тощо.

Норма реакції. Спадкові властивості організму не можна охарактеризувати однією формою прояву. Генотип за різних умов має різний фенотип. Генотип характеризує норма реакції – діапазон адаптивної мінливості організму в градієнті середовища; це межа модифікаційної мінливості відповідної ознаки, ступінь прояву ознаки. Норма реакції – це спосіб реагування генотипу на зміни довкілля.

Розрізняють широку і вузьку норми реакції. Вузька норма реакції властива таким ознакам, як розміри серця або головного мозку, тоді як кількість жиру в організмі людини зазнає змін у широких межах. У вузьких межах коливається будова квітки у рослин, проте значно змінюються розміри листків. Нормою реакції визначають пристосувальні можливості сортів і ареали, які вони можуть зайняти. *Модифікації характеризуються такими ознаками:*

- не успадковуються, тому модифікаційна мінливість має назву «неспадкова» і тому не успадковуються набуті хвороби;

- мають масовий характер, тому модифікації можна аналізувати кількісно. Для цього користуються методами варіаційної статистики, тому характер змін передбачуваний і визначений;

- тимчасовість, якщо чинник зникає, то зникає і ознака;
- мають спрямований характер;
- мають адаптивний характер, що важливо для виживання організмів;
- модифікації кількісних ознак утворюють безперервний ряд значень від мінімуму до максимуму і формують варіаційний ряд. Більшість особин групується біля середнього значення ознаки, яке трапляється частіше за інші;

- інтенсивність модифікаційних змін пропорційна силі й тривалості дії чинника середовища на організм (ступінь тяжкості інфекційних хвороб залежить від кількості збудника та його вірулентності; ступінь тяжкості опіків – від температури та тривалості її дії на шкіру).

Модифікаційна мінливість має велике значення при виникненні мультифакторіальних хвороб, тобто захворювань із спадковою схильністю, коли для прояву патології необхідно існування організму в певних умовах середовища. Наприклад, у людей, схильних до виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, паління, алкоголь і стрес сприяють розвитку цієї хвороби.

4. Фенокопії, механізм їх виникнення.

Фенокопії – це неспадкові зміни фенотипу під впливом середовища, схожі з мутаціями (копіюють мутації), але генотип при цьому не зачіпається (не

змінюється). Фенокопії – це однакові фенотипи при різних генотипах організму. Вони виникають на ранніх стадіях ембріогенезу, зберігаються протягом життя, але не успадковуються.

Деякі неспадкові хвороби можуть копіювати клінічну картину спадкових хвороб. Є кілька форм спадкової сліпоти, але є сліпота набута, яка виникає внаслідок травм черепа, при запальних захворюваннях мозку, вона може виникнути ще в утробі матері, якщо вона вагітною перехворіла на корову краснуху, хворобу Боткіна, токсоплазмоз тощо.

Якщо вагітна перехворіла на токсоплазмоз або корову краснуху, то вона із великою ймовірністю може народити глухоніму дитину. Це нічим не відрізнятиметься від глухонімоти, зумовленої мутантними генами, але ця глухонімота не передаватиметься наступному поколінню. Відоме спадкове захворювання епілепсія, що проходить у вигляді тяжких нападів із втратою свідомості. Походження передається в поколіннях. Однак, епілепсія може розвиватися внаслідок перенесених захворювань головного мозку (енцефаліт) або після його травмування. До спадкової природи вона не має відношення і не успадковується.

Причинами фенокопій у плода можуть бути психофізіологічні чинники, зумовлені стресом, паління, алкоголь, наркотики, деякі ліки, інфекційні захворювання, висока температура тіла, гіпоксія тощо. Вагітні повинні суворо дотримуватись гігієни вагітності, достатньо бувати на свіжому повітрі, берегтись від інфекційних хвороб, не займатись самолікуванням, вести здоровий спосіб життя тощо. Знання з усіх цих питань пацієнти отримують під час генетичного консультування, при порадах щодо подальшого народження дітей у певній сім'ї.

5. Генотипна мінливість, її форми та значення. Мутаційна мінливість. Види мутацій. Мутагени.

Генотипна (спадкова) мінливість – це мінливість, яка виникає внаслідок зміни генотипу. Саме вона є основою різноманітності живих організмів та їхньої

еволюції. Генотипна мінливість є причиною спадкових хвороб та спадкових вад розвитку. Є дві основні форми генотипної мінливості: мутаційна та комбінативна.

Мутаційна мінливість. Уявлення про мутації як про причину раптової появи нової ознаки вперше висунув у 1991 році голандський ботанік Гуго де Фриз, що вивчав спадковість в енетери.

Т. Морган почав вивчати мутації в дрозофіли і незабаром за участю генетиків усього світу в неї було ідентифіковано понад 500 мутацій. Він уперше описав і ввів цей термін в науку.

Мутація – раптова, стрибкоподібна зміна ознаки, яка виникає внаслідок зміни генотипу, це зміна структури гена, структури або кількості хромосом. Мутації виникають раптово, самовільно, стрибкоподібно.

Процес виникнення мутацій називають *мутагенезом*. Розрізняють спонтанний (природний) та індукований мутагенез. Спонтанні мутації виникають раптово без установлених причин і втручання людини; індуковані – під впливом спрямованої дії чинників зовнішнього і внутрішнього середовища, внаслідок втручання людини.

Для генотипної мінливості характерні такі ознаки:

- мутації виникають раптово, стрибкоподібно;
- ознаки стійкі й успадковуються в ряді поколінь;
- мутації неспрямовані, вони неадекватні щодо впливу чинників зовнішнього середовища;
- мутації мають індивідуальний характер, тобто в окремих особин з'являються різні мутації, хоча ці організми перебувають в однакових умовах;
- одні і ті самі мутації можуть виникати повторно;
- мутації не утворюють безперервних рядів і не групуються. Це – якісні зміни.

Фенотипний ефект мутацій може виражатися або у втраті функції, або в придбанні нової функції.

Класифікація мутацій:

1) За походженням:

а) спонтанні (природні) – відбуваються в природних умовах, без встановлених причин, без втручання експериментатора;

б) індуктивні (штучні) виникають під час дії на організм штучних чинників (втручання експериментатора), кількість їх значно більша, ніж спонтанних.

2) За характером прояву (за генної активності):

а) домінантні – виявляються в гомозиготному (AA) та гетерозиготному (Aa) станах;

б) рецесивні – виявляються тільки в гомозиготному стані. Здебільшого мутації бувають рецесивними. Саме вони спричиняють генетичний тягар.

3) За локалізацією в клітині:

а) ядерні;

б) цитоплазматичні.

4) За напрямом:

а) прямі – переводять дикий (нормальний) алель в мутантний ($A > a$);

б) зворотні – повертають мутантний алель до вихідного типу ($A > a$).

5) За впливом на організм:

а) корисні – зумовлюють формування корисної для організму ознаки (внаслідок цього організм більш пристосований до навколишнього середовища);

б) шкідливі – призводять до формування в організмі шкідливої ознаки. Саме вони спричиняють спадкові захворювання (полідактилію, гемофілію, синдром Морфана тощо);

в) нейтральні – поява нової ознаки нейтральна для організму (зміна кольору очей);

г) напівлетальні – знижують життєздатність організму (особини не доживають до репродуктивного віку; серпоподібна клітинна анемія);

г) летальні – несумісні з життям (організм гине в ранньому ембріогенезі; більшість спонтанних викиднів; моносомії будь-якої пари хромосом, крім 23-ї в жінки).

Генні (точкові) мутації – це зміни хімічної структури гена (ділянки ДНК): заміна одного нуклеотиду іншим, вставка зайвого нуклеотиду, випадіння нуклеотиду, подвоєння нуклеотидів.

Нещодавно відкритий новий і зовсім несподіваний тип мутацій, що виявляється збільшенням числа повторів (найчастіше тринуклеотидних), але описано також випадки збільшення числа повторів з 5 і навіть 12 нуклеотидів, розташованих як в екзонах генів, так і в інтронах. Ці мутації називають *динамічними, або нестабільними*.

Більшість захворювань, зумовлених мутаціями, пов'язаних з розширенням ділянки повторів, – спадкові неврологічні захворювання (хорея Гентінгтона, атаксія Фрідрейха, міотонічна дистрофія та інші).

Найтиповішими генними мутаціями є заміна основ і мутації зі зсувом рамки зчитування. Розрізняють *прямі й обернені* генні мутації.

Більшість генів стійкі до мутації, але окремі гени змінюються досить часто. Генні мутації можуть призвести до синтезу аномального продукту або зменшення швидкості синтезу білка.

Фенотипові генні мутації виявляються на молекулярному, клітинному, тканинному й органному рівнях. Але велика частина генних мутацій фенотипово не проявляється, оскільки більшість їх рецесивні. Будучи рецесивними, мутантні алелі можуть залишатися в популяції упродовж багатьох поколінь прихованими (гетерозиготне носійство), поки їм не вдається зустрітися, тобто опинитися в гомозиготному стані і проявитися у фенотипі. Час від часу можуть виникати і домінантні мутантні алелі, які відразу справляють фенотиповий ефект. Відома велика кількість спадкових генних мінливостей у людини. Особливий інтерес являє „Габсбурська губа”. Представники імператорської династії Габсбургів мали товсту (випнуту) нижню губу і вузьку виступаючу нижню щелепу, рот при цьому

залишався напіввідкритим. Першим з цією аномалією був Ернест Ліон (1377-1424). Протягом 500 років ця ознака успадковувалася нащадками Габсбургів і зумовлена домінантним геном.

Зміни структури гена, як правило несприятливі, аж до загибелі організму. Генні мутації спричинюють генні хвороби, кількість яких становить близько 3500-4500. Ці хвороби називають молекулярними: фенілкетонурія, муковісцидоз, хвороба Воше, дальтонізм, алкаптонурія, гіпотиреоз та інші. Іноді генні мутації є нейтральними або виявляються корисними для виду. Генні мутації зумовлюють появу нових алелів (множинних), збільшують генофонд популяції і мають не абияке значення для еволюції.

Генофонд – сукупність генів усіх особин популяції. Шкідливі генні (рецесивні) мутації збільшують генетичний тягар, носіями якого є гетерозиготи. Кожна людина є носієм 10-12 патологічних генів. Нині людство має понад 200 млн. носіїв гемоглобінопатій, 5% – гена муковісцидозу, 3% – гена природженого гіпотиреозу, 2% – ФКУ.

Хромосомні мутації. Це зміни структури хромосом. Хромосомні перебудови (аберації) поділяються на дві групи: внутрішньо- і міжхромосомні.

1) Внутрішньохромосомні перебудови (аберації):

а) *делеція* – хромосома втрачає свою частину. Нормальна ділянка хромосоми ABCDE FK; мутантна ABE FK (синдром котячого крику – делеція короткого плеча 5-ї хромосоми);

б) *дуплікація* – подвоєння окремих ділянок нормальної хромосоми ABCDE FK, мутантна хромосома ABCDCDE FK;

в) *інверсія* – фрагмент хромосоми повертається на 180°. Нормальна хромосома ABCDE FK, мутантна ABDCE FK.

2) Міжхромосомні перебудови (аберації) – за цих перебудов відбувається обмін ділянок негомологічних хромосом:

а) *транслокація* – обмін генетичним матеріалом між негомологічними хромосомами (транслокація зайвої хромосоми 21 на одну з хромосом групи D або G

спричиняє транслокаційний тип синдрому Дауна). Транслокації бувають збалансовані, які не збільшують кількість генів у хромосомі, та незбалансовані.

Хромосомні мутації можуть спричинювати аномалії розвитку та хромосомні хвороби. Так, втрата (делеція) невеликої ділянки 21-ї хромосоми в людини спричинює тяжке захворювання крові – гострий лейкоз, втрата короткого плеча 5-ї пари призводить до синдрому котячого крику. При синдромі делеції довгого плеча 18-ї пари спостерігаються мікроцефалія, глибока розумова відсталість, аномалії статевих органів, дисморфії обличчя, глибоко посаджені деформовані очі, деформовані вушні раковини, довгі руки з конусоподібними пальцями, вади серця, нирок.

Одним із механізмів виникнення мутації є нерівний кросингвер.

Геномні мутації виникають внаслідок зміни геному, що призводить до зміни каріотипу.

Геном – сукупність генів гаплоїдного набору хромосом. У 2001 році геном людини було розшифровано, побудовано карти всіх хромосом людини, стали відомі гени багатьох спадкових хвороб людини.

Зміни каріотипу, кратні або некрлатні гаплоїдному числу хромосом, називають **геномними мутаціями**. Виникають вони внаслідок порушення розходження хромосом у процесі мейозу або мітозу.

Геномні мутації поділяються:

1) *поліплоїдія* – кратне збільшення кількості хромосом геному. Характерна для рослин (більшість рослин, які дають високі врожаї, є поліплоїдами). У людини поліплоїдія призводить до спонтанних викиднів або новонароджені гинуть у перші години чи доби життя внаслідок комплексу вад розвитку;

2) *нулесомія* – відсутність однієї пари гомологічних хромосом (завжди летальні);

3) *гетероплоїдія (анеуплоїдія)* – некрлатне зменшення (моносомія) кількості хромосом. Усі моносомії летальні, крім у жінок моносомії за 23-ю парою хромосом 45, X0 (синдром Шерешевського-Тернера). Найчастіші полісомії – трисомії (у парі

хромосом не дві, а три гомологічні хромосоми) 47, XXX – трисомії X у жінок; 47, XX (+18) – трисомія за 18-ю парою (синдром Едвардса); 47, XY (+21) – трисомія за 21-ю парою хромосом спричинює синдром Дауна. Трисомія – найпоширеніша причина хвороби Дауна.

Мутагени – це чинники фізичного, хімічного та біологічного походження, які спричинюють мутації. Мутагени підсилюють інтенсивність природної мутації в десятки і сотні разів. Спільні властивості мутагенів: 1) універсальність (спричинюють мутації в усіх живих організмів); 2) не спрямованість дії; 3) відсутність нижнього порогу мутагенного ефекту.

Мінімальна кількість ДНК, здатна змінюватись і при цьому зумовлювати перебудову ознаки, називається *мутоном*. Мутон відповідає одній парі комплементарних нуклеотидів ДНК. Близько 90% мутагенів є канцерогенами (здатні спричинювати злоякісні пухлини, саркому тощо).

Фізичні мутагени. Найактивнішими мутагенами є іонізуюче випромінювання (іонізуюча радіація) та ультрафіолетові промені (УФ-промені).

Іонізуюче випромінювання – це гамма-промені, рентгенівські промені, нейтрони, протони, які мають високу проникність у тканини і характеризуються високою біологічною активністю, зумовлюючи збудженість та іонізацію тканин, а також проявляють сильну мутагенну дію на тканини. Особливо чутливими до неї є лімфоїдні і кровотворні тканини, гонади, імунна система людини та хромосоми їхніх ядер. У молекулах ДНК під впливом дії іонізуючого випромінювання виникають розриви, різні хромосомні перебудови (аберації), генні мутації, які супроводжуються різними змінами структури та функції організму.

Яскравим прикладом впливу іонізуючої радіації на організм є аварія на ЧАЕС, а також наслідки бомбардування американцями двох японських міст – Хіросіми та Нагасакі в 1945 році.

Мутації можуть виникнути внаслідок дії будь-яких доз іонізуючої радіації, і чим більша доза, тим більше ушкодження хромосоми, і тим частіше виникають ці

ушкодження. Вплив малих доз і тривалий час впливу на організм посилюють ризик виникнення мутацій.

Ультрафіолетові промені не зумовлюють іонізації, а призводять до збудження молекул і атомів у тканинах, що також може спричинити мутації. Найбільш мутагенну активність мають УФ-промені хвилею завдовжки 260 нм, оскільки ДНК поглинає саме цю частину спектра УФ. Коротші і довші промені менш активні.

До фізичних мутагенів відносять також високі та низькі температури, високий та низький атмосферний тиск.

Хімічні мутагени. Це найпоширеніша група мутагенів, пов'язана з тотальною „хімізацією” життєвих процесів. Хімічних мутагенів надзвичайно багато. Це різноманітні хімічні речовини, які використовуються в промисловості (солі важких металів, формальдегіди, розчинники в побуті, предмети побутової хімії, гербіциди, пестициди, нітрати тощо). Сильними мутагенами є алкоголь, нікотин, наркотики, складники тютюнового диму.

Дія хімічних мутагенів, на відміну від фізичних, більш тривала; мутації з'являються не відразу, а через певний час; переважно індукують генні мутації. Хімічні мутагени здатні впливати на спадкову основу як прямо, так і опосередковано.

Супермутагени – це найсильніші мутагени. Вони спричинюють один і той самий тип мутацій (етиленамін, пероксид водню, іприт тощо).

Біологічні мутагени. Існує ряд організмів, які, проникаючи в організм людини, стають джерелами ураження ДНК свого хазяїна. Це віруси, бактерії, найпростіші, гельмінти. Установлено, що в ряді випадків живі вакцини з пригніченою вірулентністю здатні індукувати мутації. Мутагенні властивості мають токсини деяких організмів, особливо пліснявих грибів, непатогенні віруси, антибіотики, гормони (природні і синтетичні).

Комутагени – це речовини, які не здатні до мутагенної дії, але вони посилюють дію мутагенних чинників. Комутагеним вважається кофеїн, який впливає на спонтанний та індуктивний мутагенез.

Комутагенну дію мають деякі фармакологічні засоби (протизапальні препарати, верапаміл тощо), токсини гельмінтів, деякі речовини, які використовують у харчових добавках, косметиці, мийних засобах тощо. Наявність у середовищі комутагенів може підвищувати негативні ефекти фізичних, хімічних, лікарських та інших мутагенів, з якими контактує людина.

Антимутагени (дисмутагени) – речовини, які захищають геном людини від дій мутагенних чинників, чим знижують частоту мутацій. Вони нейтралізують мутаген до його реакції з молекулою ДНК або усувають ушкодження ДНК, що зумовлені мутагеном.

Відомо понад 5000 сполук, у яких доведено антимутагенний вплив. Найбільшу антимутагенну дію мають β -каротин, вітаміни С, Е, А, поліфенольні антиоксиданти, які містяться в зеленому чаї, глютамін, серотонін, резерпін, гістамін, гліцерол, цистин, цистеїн та ін. Антимутагенні властивості мають сири, солодкий (болгарський) перець, петрушка, білокачанна капуста та інші, а також деякі фізичні чинники (денне світло). До універсальних антимутагенів (однаково проти дії радіації та хімічних мутагенів) належать цистеїн, цистамін, серотонін, деякі вітаміни, інтерферон, спермін та ін.

6. Комбінативна мінливість. Генетичний тягар.

Комбінативна мінливість – найважливіше джерело безмежного великого спадкового розмаїття, яке спостерігається в живих організмах. Комбінативною називають мінливість, яка залежить від перекомбінування алелів у генотипах нащадків порівняно з генотипами батьків, що призводить до появи нових ознак у дітей. Комбінативна мінливість сприяє більшій пристосованості до мінливих умов середовища, підвищує виживання виду. Виникає при статевому розмноженні.

Механізми виникнення комбінативної мінливості:

1. Незалежне розходження кожної пари гомологічних хромосом під час мейозу I.
2. Незалежне розходження хроматид під час мейозу II.

3. Рекомбінації генів завдяки кросинговеру, який відбувається в мейозі I.
4. Випадкове поєднання гамет під час запліднення.

При цьому самі гени не змінюються, але генотипи і фенотипи нащадків у кожному поколінні різні. Оскільки всі гамети генетично унікальні, то й зиготи, які утворюються при заплідненні, будуть також генетично унікальні. Тому з кожної генетично унікальної зиготи розвивається генетично унікальна особистість. Таким чином, комбінативна мінливість забезпечує утворення нових комбінацій генів, індивідуальність та унікальність генотипів (людей). Тому в одній сім'ї всі діти різні.

Комбінативна мінливість сприяє більшій пристосованості до мінливих умов середовища, підвищує виживання виду і має адаптивне значення.

Генетичний тягар. Відомо, що велика кількість хронічних захворювань людини є результатом прояву генетичного тягара, ризик їх розвитку може бути визначений задовго до народження дитини.

Генетичний тягар – це частина спадкової мінливості популяції, яка визначає появу організмів зі зниженими пристосувальними ознаками. Під генетичним тягарем популяції розуміють накопичення мутацій у геномі популяції (людей), які призводять до проявів різних форм спадкової патології.

Генетичний тягар включає, з одного боку, патологічні генні мутації, які були успадковані від батьків і прабатьків, – *сегрегаційний тягар*, якщо у хворобах проявляються рецесивні або нелетальні домінантні мутації генів. З іншого боку, певну частину цього тягара становлять нові генні мутації (внаслідок мутагенного впливу навколишнього середовища). Вони не прослідковуються у висхідних поколіннях і становлять *мутаційний генетичний тягар*.

Кожна людина є носієм як мінімум 10-12 прихованих мутацій, шкідливих для здоров'я. В цілому, А. Кнудсон (1986) встановив, що коефіцієнт постнатального генетичного тягара становить 0,2, тобто у 20% членів популяції існує вірогідність розвитку спадкових захворювань.

Генетичний тягар спричинює безплідність і спонтанні викидні та мертвонародження, природжені вади розвитку, розумову відсталість. Він визначає ризик гемолітичної хвороби новонароджених, прояв несумісності матері і плода за низкою антигенів.

Тиск антропогенних чинників середовища, зміни в мікросвіті бактерій і вірусів зумовлюють ушкодження генотипних структур. Накопичення їх в умовах зниження дії природного добору, що відбувається в поєднанні генетичними перетвореннями в популяціях, спричинює зниження адапційних можливостей, прискорює старіння, пандемії (СНІД, атипову пневмонію тощо), порушення відтворення популяції. Усе це зумовлює обґрунтоване хвилювання, оскільки, згідно з концепцією генетичного тягара Г. Мелера, існує можливість небезпеки виродження людини як виду.

Питання для самоконтролю:

1. Мінливість організмів, її види та значення.
2. Роль спадковості й середовища в мінливості ознак та виникненні захворювань.
3. Модифікаційна мінливість. Норма реакції. Фенокопії, механізм їх виникнення.
4. Генотипна мінливість, її форми та значення.
5. Мутації, як етіологічний чинник. Види мутацій.
6. Мутаційна мінливість.
7. Мутагенез і репарація ДНК. Мутагени.
8. Комбінативна мінливість.
9. Генетичний тягар.
10. Генетична небезпека внаслідок забруднення навколишнього середовища мутагенами.
11. Екологічні та медико-біологічні наслідки аварії на ЧАЕС. Мутанти.

Література:

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика / Н.П. Бочков. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – С. 33-44.
2. Медична біологія: Підручник для ВНЗ III-IV рівнів викладання / За ред. В.М. Пішака, Ю.І. Бажори. – Вінниця: Нова книга, 2009. – С. 191-201.
3. Путинцева Г.Й. Медична генетика: Підручник / Г.Й. Путинцева – К.: Медицина, 2008. – С. 178-215.

СПАДКОВІСТЬ І ПАТОЛОГІЯ

1. Спадкові хвороби, їхнє визначення, причини появи та класифікація.
2. Моногенні (молекулярні) захворювання.
3. Хромосомні захворювання.
4. Мультифакторіальні захворювання (полігенні захворювання зі спадковою схильністю).
5. Генетичні хвороби соматичних клітин (онкологічні, новоутворення).
Хвороби генетичної несумісності матері та плода.
6. Генетична гетерогенність спадкових захворювань. Генокопії.

1. Спадкові хвороби, їхнє визначення, причини появи та класифікація.

Нинішня медицина ґрунтується на молекулярно-біологічних та генетичних знаннях. Отже, клінічна генетика набуває дедалі більшого значення. Вона вивчає організацію спадкових структур людини, їхнє функціонування в нормі й за наявності патології, розробляє методи діагностики, профілактики й лікування спадкової патології, а також визначає прогноз для нащадків.

До спадкової патології належать генні, або моногенні, хвороби – за даними ВООЗ їхня частота в популяції становить 3%; хромосомні хвороби, або синдроми – 1%; природжені вади розвитку – 3%. До цієї групи належать і мультифакторіальні хвороби – хвороби зі спадковою схильністю (вони становлять 92-93% усіх хронічних неінфекційних захворювань). Аналіз загальної дитячої смертності дітей віком до 5 років свідчить, що генетичні причини смерті становлять 48-60%, тобто це кожна друга померла дитина.

Спадкова патологія має деякі специфічні характеристики, серед яких на перший план виходять такі:

- сімейний характер захворювання;
- повсюдна поширеність;
- тяжкий хронічний проградієнтний рецедивний перебіг і залучення до патологічного процесу кількох систем організму;

- спадкові хвороби можуть виявлятися специфічним симптомокомплексом у будь-якому віці – уже під час народження дитини, в юнацькому, зрілому і навіть в похилому;
- нечітко визначений характер успадкування (крім моногенних) або не успадкування;
- виражений клінічний та генетичний поліморфізм;
- природжені вади і незначні аномалії розвитку;
- затримка фізичного, психічного розвитку, виражена неврологічна симптоматика (більшість хромосомних і моногенних хвороб);
- порушений статевий розвиток та репродуктивна функція (хромосомні хвороби);
- зниження тривалості життя й зростання смертності хворих;
- резистентність до найпоширеніших методів терапії.

Наведені показники свідчать про величезне соціальне значення ранньої діагностики спадкової патології. Тут мають значення не лише поширення хвороб, часті випадки летальності серед хворих, а й тривала їхня госпіталізація, а в подальшому – інвалідність і соціальна дисадаптація. Треба сказати про високу вартість діагностики й лікування таких захворювань. Крім того, в популяції людини спостерігається тенденція до збільшення генетичного тягаря.

У світі налічується понад 200 млн. гетерозиготних носіїв гемоглобінопатій, 5% носіїв гена муковісцидозу; до 30% носіїв генів природженого гіпотиреозу і хвороб хромосомної нестабільності; 2% носіїв генів адреногенітального синдрому і фенілкетонурії. Мимовільні викидні у 70% випадків відбуваються в ранні терміни вагітності, 35% – у пізніші терміни, 6% мертвонароджених зумовлених генетичними причинами. Загибеллю зародка закінчуються 60-70% зачатъ.

Кожна фенотипово здорова людина – носій як мінімум 8-12 мутантних генів, що є тяжким генетичним тягарем. Для того, щоб дитина народилась здоровою, потрібно, щоб вона отримала від матері здорову (незмінену) спадковість (гени) та розвиток цієї дитини відбувався в оптимальних умовах навколишнього середовища.

Якщо спадковість змінена або небезпечне навколишнє середовище, то відбувається розвиток хвороби.

Усі відомі в світі захворювання поділяються на:

- 1) набуті, зумовлені чинниками навколишнього середовища (чинники ризику): травми, опіки, відмороження; інфекційні хвороби; хвороби від токсичних речовин та онкологічні;
- 2) спадкові, спричинені патологічною спадковістю, одержаною від батьків (мутації): гемофілія, полідактилія, хвороба Дауна, фенілкетонурія тощо;
- 3) мультифакторіальні захворювання зі спадковою схильністю, у генезі яких поєднується взаємодія спадкових і чинників середовища: цукровий діабет, бронхіальна астма, різні типи алергії, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки тощо.

Спадковими називають хвороби, етіологічними чинниками яких є мутації, що порушують життєво важливі функції організму і спричиняють захворювання. Спадкові хвороби виникають внаслідок змін спадкового апарату клітини (мутацій), які викликаються променевою або тепловою енергією, хімічними речовинами та біологічними факторами (віруси, мігруючі елементи, живі вакцини, токсини гельмінти та ін.). Для спадкових хвороб патологічна дія мутації як етіологічного чинника не залежить від середовища. Останнє може тільки змінювати вираженість симптомів хвороби. До цієї групи відносяться всі хромосомні і генні хвороби (хвороба Дауна, гемофілія, фенілкетонурія тощо), які можуть проявлятися в будь-якому віці.

У зв'язку зі складною природою є декілька варіантів класифікації спадкових хвороб з генетичної та клінічної точок зору. Пряме відношення до класифікації спадкових хвороб має термінологія, яка використовується в медичній літературі. Слід пам'ятати, що спадкові захворювання виявляються в різному віці: під час народження (вовча паща, сліпота, полідактилія, хвороба Дауна); в дитячому віці – 10-12 років (атаксія Фрейдріха, міопатія Дюшена, муковісцидоз); в зрілому віці – 20-

30 років (мозочкова таксія) і після 30 років (хорея Гентінгтона); в похилому віці (хвороба Альцгеймера).

Термін “спадкові хвороби” неадекватний терміну “вроджені хвороби”. Під вродженими хворобами, або природженими, розуміють такі стани, які існують уже при народженні дитини. Вроджені хвороби можуть бути обумовлені спадковими та неспадковими факторами (внаслідок порушення ембріогенезу). До останніх відносяться всі вроджені вади, які виникли в результаті тератогенного впливу зовнішніх факторів, вроджені інфекції (сифіліс, краснуха і ін.) та іноді є генокопіями спадкових вад розвитку. В той же час не всі спадкові хвороби є вродженими (біля 50%) і виявляються відразу після народження. Дуже багато захворювань виявляються в більш пізньому віці.

Термін “сімейні хвороби” також не є синонімом терміну “спадкові хвороби”. Сімейні хвороби, або родинні, можуть бути спадковими і неспадковими. Захворювання зустрічається серед членів однієї родини, таке ж поняття родина включає родичів від двох до декількох поколінь. Хвороба може бути обумовлена впливом однакового шкідливого фактора, який діє в родині: неправильне харчування, погане освітлення, сирість в квартирі, одна і та ж шкідлива професія (шахтери, ткачі), однакові звички тощо. Спадкові хвороби успадковуються за різними типами.

Нині існує три типи класифікацій спадкових хвороб:

1. Генетична класифікація – враховує типи успадкування (АД-, АР-, ХД-, ХР- і Y-зчеплені хвороби).
2. Клінічна класифікація – враховує, який орган або система ушкоджені. (спадкові хвороби опорно-рухового апарату, хвороби крові та ін.).
3. Патогенетична класифікація – враховує головну патогенетичну ланку (ферментопатії, комбіновані стани).

Генетична класифікація спадкових хвороб. В основу генетичної класифікації спадкових хвороб покладений етіологічний принцип, а саме тип мутацій і характер взаємодії із середовищем.

Всю спадкову патологію можна розділити на 5 груп:

- 1) моногенні, або молекулярні, хвороби;
- 2) хромосомні хвороби;
- 3) полігенні, або мультифакторіальні (хвороби зі спадковою схильністю);
- 4) генетичні хвороби соматичних клітин (онкологічні, новоутворення);
- 5) хвороби генетичної несумісності матері та плода за антигенами.

Клінічна класифікація спадкових хвороб.

Клінічна класифікація спадкових хвороб нічим не відрізняється від класифікації неспадкових хвороб за органом, системним принципом або за типом обміну речовин, тому дуже умовна. Оскільки спадкові хвороби поєднані за етіологічним принципом (мутації), основу їх класифікації складає перш за все системний та органний принцип: нервові, нервово-м'язові, психічні, хвороби опорно-рухового апарата, шкіри, зубощелепної системи, крові та ін. Звісно, такий підхід неоднозначний. Наприклад, нейрофіброматоз (домінантна мутація) зустрічається і в нейрохірургічних клініках (у більшості розвиваються пухлини мозку), і в дерматологічних клініках, оскільки у таких хворих спочатку з'являються світло-коричневі великі плями та нейрофіброматозні вузлики на шкірі, та в клініках нервових захворювань у зв'язку з глибокими нейрофібромами. Хворі з хоресою Гентінгтона є пацієнтами і невропатолога, і психіатра, хворі з гепатовентрикулярною дегенерацією – терапевта і невропатолога. Існує небагато спадкових хвороб, при яких вибірково уражається одна система. Більшість генних мутацій, тим більше хромосомні та геномні, викликають генералізоване пошкодження будь-якої тканини (наприклад, хвороби сполучної тканини) або охоплюють декілька органів. Саме тому багато спадкових хвороб проявляються у вигляді синдромів або комплексу паталогічних ознак, на перший погляд не пов'язаних між собою.

Класифікація спадкових хвороб, пов'язана з порушенням обміну речовин, проведена за типом пошкодження первинного джерела обміну. Така біохімічна класифікація ніби об'єднує генетичний і фізіологічний (клінічний) підхід. За таким

принципом розрізняють спадкові хвороби обміну вуглеводів, вітамінів, амінокислот, ліпідів, пуринів і піримідинів, біосинтезу гормонів та інші.

2. Моногенні (молекулярні) захворювання.

Генетичне порушення цих захворювань пов'язане з мутацією в одиничному локусі хромосоми (мутація одного гена). Молекулярні хвороби поділяються на три групи відповідно типам успадкування:

- 1) аутосомно-домінантні (АД);
- 2) аутосомно-рецесивні (АР);
- 3) зчеплені зі статтю: Х-зчеплені доміантні (ХД), Х-зчеплені рецесивні (ХР), Y-зчеплені (голандричні).

За класифікацією ВООЗ, найпоширеніші спадкові хвороби пов'язані з порушенням обміну речовин, поділяють на 11 груп:

1. Захворювання, пов'язані з порушенням обміну амінокислот: фенілкетонурія, алкаптонурія, альбінізм, хвороба, за якої сеча має запах кленового сиропу, тощо.
2. Захворювання, пов'язані з порушенням вуглеводного обміну: галактоземія, фруктоземія, глікогенози тощо.
3. Захворювання, пов'язані з порушенням обміну ліпідів: хвороба Німанна-Піка, хвороба Гоше, амовритична ідіотія, лейкоцистоз тощо.
4. Порушення мінерального обміну: подагра, пароксизмальний родинний параліч.
5. Порушення білірубінового та пігментного обміну: гіпербілірубінемія (синдром Кріглера-Найра), конституційна печінкова дисфункція (синдром Жільбера-Мейленграхта), хронічна ідіоміотична жовтяниця (синдром Дубіна-Джонсона), хронічна родинна негемолітична жовтяниця (синдром Ротора), порфірії тощо.
6. Спадкові хвороби ендокринної системи: адреногенітальний синдром, гіпотиреоз, цукровий діабет, синдром Лоренса-Муна-Барде-Бідля.

7. Спадково зумовлені синдроми недостатнього всмоктування речовин у кишках: муковісцидоз, целиакія тощо.
8. Спадкові хвороби сполучної тканини: синдром Марфана, мукополісахаридози, гаргоїлізм тощо.
9. Аномалії, пов'язані з порушенням обміну металів.
10. Захворювання, які характеризуються дефектом транспорту різних речовин.
11. Захворювання, спричинені аномаліями будови та функції ферментів і білків плазми.

Аутосомно-рецесивні хвороби. Найпоширеніша і найбільш вивчена група цих захворювань – це *ензимопатії (ферментопатії)*, тобто порушення структури білків-ферментів, які беруть участь в обміні різних речовин. У разі ензимопатії в організмі наявний дефіцит кінцевого продукту обміну внаслідок накопичення проміжних речовин. Вони можуть бути набутими, які виникають унаслідок гострих і хронічних захворювань, та спадковими, що виникають через мутації генів і призводять до дефекту тих чи інших ферментів (залежно від того, яка мутація і якого гена виникла). Внаслідок цього фермент або змінює свою структуру і функціональні властивості, або зовсім не утворюється, що й призводить до порушення обміну речовин. Багато ферментопатій закінчується летально або тяжкою розумовою і фізичною інвалідизацією, що пов'язано, насамперед, з труднощами в діагностиці й недосконалими методами профілактики й лікування.

Серед хвороб, пов'язаних з порушенням обміну речовин, найбільшу групу становлять *хвороби амінокислотного обміну*. Майже всі вони успадковуються за АР-типом. Це такі порушення метаболізму амінокислот: фенілаланіну (фенілкетонурія), тирозину (тирозинемія, алькаптонурия), метіоніну (гомоцистинурия), цистину (цистинурия), триптофану (хвороба Хартнупа, триптофанемія та ін.), лейцину (хвороба кленового сиропу), гістидину (гістидинурия) та інших амінокислот. Клініка аномалій обміну амінокислот різноманітна, але має спільні риси:

- у новонароджених здоровий вигляд, але ранні ознаки проявляються в перші години та перші дні після народження;

- сильне блювання;

- майже всі вони успадковуються за АР-типом, тому хвора дитина народжується у фенотипно здорових батьків, які є носіями генів;

- діти відстають у психомоторному розвитку;

- у більшості хворих спостерігається гепатомегалія;

- незвичайний запах поту, сечі.

До захворювань обміну речовин належать хвороби порушення: *обміну вуглеводнів* (галактоземія, фруктоземія, глікогенози, дисахарозні ентеропатії, хвороба Тея-Сакса); *обміну ліпідів* (гіперліопротеїнемії, сфінголіпідози, хвороба Гоше); *нуклеїнових кислот* (синдром Леша-Нааяна); *обміну мінеральних речовин* (хвороба Вільсона-Коновалова); *обміну вітамінів* (вітамін-D-резистентний гіпофосфатемічний рахіт, мегалобластична анемія); *обміну гормонів* (гіпотиреоз, адреногенітальний синдром, хвороба Аддісона, синдром тестикулярної фемінізації, цукровий діабет).

Генні хвороби внаслідок первинної плейотропії. Плейотропним називають ген, що зумовлює прояв різних ефектів, що не можуть бути однозначно викликані первинно. Основу плейотропії складають не множинні незалежні первинні дефекти гена, а первинний дефект хімічної природи, який характеризується різноманітними проявами з кореляцією їх частот у популяції. Доведено, що більшістю аномальні гени плейотропії первинні, генні продукти виконують важливу роль у розвитку порушень різних функцій при відповідних захворюваннях.

Діагностичне значення плейотропії полягає в тому, що прояв одного із симптомів генної хвороби вказує на високу ймовірність прихованих патологічних зрушень. Так, коричневі пігментні плями навколо рота і в слизовій оболонці губ при синдромі Пейтца-Егерса дають змогу стверджувати, що це кишкова кровотеча зумовлена поліпами, які зрідка зазнають злоякісного переродження. І навпаки, множинні остеоми, дермоїдні кісти і ліпоми вказують на поліпоз при синдромі Гарднера, який часто перероджується в рак.

Спадкові хвороби з невиявленим первинним біохімічним дефектом. До цієї групи належить більшість моногенних спадкових хвороб: муковісцидоз, м'язові дистрофії (міопатії), ахондроплазія та ін.

Муковісцидоз зустрічається в людей білої раси, однаково уражаються обидві статі з невеликою перевагою хлопчиків. Часто встановлюється кровне споріднення між родичами. Успадковується за аутосомно-рецесивним типом. *Класифікація:* змішана форма (ураження дихальної і травної систем); легенева форма; кишкова форма; печінкова форма з явищами цирозу, портальної гіпертензії, асцити, кровотечею з шлунка і стравоходу; електролітна форма без респіраторних і кишкових порушень, зі слабким залученням підшлункової залози. У перші тижні або місяці основним симптомом є кашель, що не піддається лікуванню, апетит добрий при поганому фізичному розвитку. Помирають на 2-3-му місяці життя.

Аутосомно-домінантні хвороби. Це хвороби, які виникають внаслідок домінантних мутацій в аутосомах. Один із батьків хворої дитини, як правило, також хворий. Хвороба трапляється в кожному поколінні. Патологічний ген проявляється як в гомозиготному (*AA*), так і гетерозиготному (*Aa*) стані. У гомозигот перебіг хвороб тяжчий.

Спадкові захворювання м'язового і нервово-м'язового апарату. Прогресуючі м'язові дистрофії, або міопатії, з'являються через генетичні порушення самих м'язів. Одне з наймовірніших пояснень цієї аномалії – теорія генетичного ушкодження мембран м'язових клітин, унаслідок чого клітини не утримують у цитоплазмі ферментів та амінокислот, необхідних для синтезу білка (у міофібрилах). За наявності такого захворювання м'язи поступово атрофуються, у них зникають рефлексії.

Розрізняють декілька клінічних форм спадкових м'язових хвороб: тазово-плечова (юнацька), Ерба-Рота (з'являється у віці 10-12 років), псевдогіпертрофічна міопатія Дюшена (з'являється у віці 4-6 років, гіпертрофуються литкові м'язи, успадковуються зчеплено з X-хромосою). Окрім того, до неклінічних хвороб відносяться: міотонія Томсона (порушення рухів; характеризується утрудненим розслабленням м'язів після їх скорочення внаслідок порушення синтезу

ацетилхоліну), міотонія Опейнгейма (гостра гіпотонія м'язів без атрофії), міастенія (нервово-м'язове захворювання; характеризується м'язовою слабкістю і підвищеною стомлюваністю. До спадково-дегенеративних захворювань нервової системи відносяться такі хвороби: хорея Гентінгтона, мозочкова атаксія тощо.

Спадкові захворювання опорно-рухового апарату:

- *полідактилія* – ступінь вираженості ознаки може варіювати: шість пальців може бути на всіх кінцівках або тільки на одній, на двох, на трьох;
- *хондродистрофія (ахондропластична карликовість)* – порушення росту епіфізарних хрящів трубчастих кісток, деформація основи черепа і носових кісток (призводить до формування непропорційно коротких кінцівок за нормальних розмірів тулуба й непропорційно великої голови). Остеогенез – ріст трубчастих кісток у довжину залишається нормальним, а в товщину за рахунок періосту і кісткового мозку – різко обмежений; кістки тонкі, й навіть незначні травми призводять до переломів;
- *синдром Марфана* – високий зріст при відносно короткому тулубі, непропорційно довгі кінцівки (довгі "пальці павука"), арахнодактилія, розмах рук перевищує довжину тіла, астенична будова тіла, підвивих і вивих кришталика, відшарування сітківки, міопія, різноманітні види гриж, вузьке обличчя з подовженим виступаючим носом, лійкоподібна форма грудей, аневризма аорти, часто сколіоз, кіфоз, гіперрухливість суглобів, клишоногість, гігантизм, психічна нестійкість. Висока пенетрантність і різна експресивність;
- *хорея Гентінгтона* – захворювання призводить до необоротної деградації мозку; спостерігаються гіперкінези кінцівок, тулуба й обличчя, які посилюються під час спроб здійснити спрямовану дію, невпевнена хода, мова ускладнена; початок захворювання – 35-40 років, висока пенетрантність;
- *синдром Морриса* – характеризується спадковою нечуттєвістю периферійних тканин до маскуліної дії чоловічого гормону сім'яників. Усі клітини такого

ембріона мають статеві хромосоми X та Y, зародок розвивається в "жіночий бік"; народжується псевдогермафродит, який має чоловічий статевий набір хромосом, однак виглядає як дівчинка.

Хвороби, зчеплені зі статтю. Прикладом спадкового захворювання крові, яке зчеплене зі статтю, є *гемофілія*. Клінічно гемофілія може виявлятися по-різному – від незначних крововиливів до сильних кровотеч. Захворювання пов'язані з різким зниженням згортання крові через порушення будь-якої ланки цього складного процесу. Гемофілія може розвиватися внаслідок нестачі антигемофільного глобуліну, дефіциту VIII фактора згортання крові (гемофілія А), нестачі плазматичного тромбoplastинного компонента, дефіциту IX фактора (гемофілія В) та дефіциту XI фактора (гемофілія С). Для захворювання характерний гематомний тип кровотеч. За наявності гемофілії рецесивний ген лежить у негомологічній ділянці X-хромосоми і є рецесивним, тому на гемофілію частіше хворіють чоловіки, а передають її жінки. Хвороба передається від діда до онука через майже здорову дочку-носія. Це X-зчеплений рецесивний аномальний ген, який проявляється фенотипно у чоловіків.

Дальтонізм – найпоширеніше захворювання, що успадковується за X-хромосоною, мутація гена призводить до порушення колірної зору. Хвороба характеризується порушенням сприймання червоного й зеленого кольорів. Успадковується за ХР-типом, подібно до гемофілії. Розрізняють кілька форм дальтонізму:

- дейтеронопія – часткова аномалія сприйняття зеленого кольору (плутають зелений колір із сірим, жовтим і темно-червоним);
- протакопія – аномалія сприйняття червоного кольору (плутають червоний колір із сірим, жовтим і темно-зеленим).

3. Хромосомні захворювання.

Серед спадкових патологій хромосомні хвороби (синдроми) становлять майже 25%. Такі хвороби можуть бути спричинені хромосомними мутаціями, які призводять до порушення структури хромосом (хромосомні) або кількості хромосом (геномні). Хромосомна патологія здебільшого невиліковна. Вона призводить до тяжких

клінічних множинних уражень, таких, як природжені вади розвитку різних органів і систем, безплідність, не виношування вагітності, розумова відсталість, високий відсоток смертності.

Клінічна картина різних хромосомних хвороб: затримка психічного і фізичного розвитку, черепно-лицева дистрофія, вади серця, ушкодження сечової, статевої і нервової систем, тому хромосомні хвороби називають *синдромами*. Різні форми спадкових синдромів розрізняють, головним чином, за тим, як поєднуються природжені вади, а не окремі специфічні вади. Значна частина хромосомних хвороб елімінується на ранніх етапах ембріогенезу.

Так, етіологія близько 55% мимовільних викиднів пов'язана з аномаліями хромосом. До народження доходить лише частина цих хвороб. Однак частота навіть цієї частини вражає: одна дитина із 150 народжених має хромосомні хвороби. 25% ліжкового фонду всього світу займають хворі на хромосомні хвороби. Частота хромосомних аномалій серед мертвонароджених сягає 6-7%. Хромосомні хвороби зазвичай не успадковуються, тобто від батьків не передаються дітям. Каріотипи батьків таких хворих зазвичай нормальні. Аномалії хромосом з'являються в статевих клітинах (гаметах) за певних порушень під час I і II поділів мейозу. І якщо ушкоджена клітина братиме участь у заплідненні, то дитина буде хворою. Таким чином, більшість хромосомних хвороб – наслідок мутації в статевих клітинах батьків або на перших стадіях дроблення зиготи.

Мутації в гаметах призводять до розвитку повних форм, а мутації, що з'являються на ранніх стадіях розвитку ембріона (особливо на стадії дроблення зиготи), утворюють мозаїчний організм. Мозаїчні форми хромосомних хвороб мають легший перебіг. Можливо, цим і пояснюється наявність нормальних клітин, які компенсують генетичний дисбаланс.

Хромосомні хвороби мають загальні клінічні прояви:

- черепно-лицьові дистрофії;
- вроджені вади розвитку внутрішніх органів;
- порушення росту й розвитку;

- затримка психомоторного розвитку;
- порушення функцій нервової та ендокринної систем.

Аномалії, пов'язані з порушенням аутосом, мають тяжчий перебіг, ніж аномалії, пов'язані зі статевими хромосомами. Це виявляється насамперед у тому, що інтелект за таких хвороб уражується значно більше. Пов'язано це з різною генетичною активністю хромосом: Y-хромосома несе мало генів, а одна із X-хромосом у жінок перебуває в неактивному стані.

Етіологічними чинниками хромосомної патології є всі види хромосомних мутацій і деякі мутації геномів. У людини виявлено – 3 типи мутацій геномів: тетраплоїдія, триплоїдія і анеуплоїдія. Що стосується хромосомних мутацій, то у людини виявлені всі їх типи (делеції, дуплікації, інверсії, транслокації). З клініко-цитогенетичної точки зору *делеція* в одній з гомологічних хромосом означає – нестачу ділянки або часткову моносомію по цій ділянці, а *дуплікації* – надлишок або часткову трисомію. Сучасні методи молекулярної генетики дозволяють виявляти дрібні делеції на рівні гена.

Якщо транслокація реципрокна (взаємна) без втрати ділянок в хромосомах, то вона називається *збалансованою*. В результаті складних механізмів кросинговера і редукції числа хромосом при утворенні гамет у носіїв збалансованих транслокацій та інверсій можуть утворюватися *незбалансовані гамети*, тобто гамети з частковою дисомією, або з частковою нулесомією, або з тією й іншою аномалією з різних ділянок (у нормі кожна гамета моносомна).

Транслокація між двома акроцентричними хромосомами з втратою їх коротких плечей призводить до утворення однієї метацентричної хромосоми замість двох акроцентричних. Такі транслокації називаються *робертсоновськими*. Формально їх носії мають моносомію по коротких плечах двох акроцентричних хромосом. Проте такі носії здорові, тому що втрата коротких плечей двох акроцентричних хромосом компенсується роботою таких же генів в останніх 8 акроцентричних хромосомах. У носіїв *робертсоновських* транслокацій може

утворюватися 6 типів гамет, але нулесомні гамети повинні приводити до моносомії по аутозомам в зиготі, а такі зиготи не розвиваються.

У разі кінцевих делецій в обох плечах хромосоми виникає *кільцева хромосома*. У індивіда, що успадкував кільцеву хромосому від одного з батьків, буде часткова моносомія по двох кінцевих ділянках хромосоми.

Іноді розриви хромосоми проходить через центромеру. Кожне плече, роз'єднане після реплікації має дві сестринські хроматиди, сполучені частиною центромери, що залишилася. Сестринські хроматиди одного і того ж плеча стають плечима однієї хромосоми. З наступного мітозу ця хромосома починає реплікуватись і передаватися з клітини в клітину як самостійна одиниця разом з рештою набору хромосом. Такі хромосоми називають *ізохромосомами*. У них однакові плечі.

У основі класифікації хромосомної патології лежать 3 принципи. Їх дотримання дає змогу дозволяє чітко охарактеризувати форму хромосомної патології у обстежуваного індивіда і її варіанти.

Перший принцип – характеристика хромосомної або генома мутації (триплоїдія, проста трисомія по хромосомі 21, часткова моносомія і так далі) з урахуванням конкретної хромосоми. Цей принцип можна назвати етіологічним.

Форми хромосомної патології визначаються типом мутації генома, або хромосомної мутації, з одного боку, і індивідуальною хромосомою – з іншого. Нозологічний підрозділ хромосомної патології ґрунтується, таким чином, на етіологічному і патогенетичному принципі: для кожної форми хромосомної патології встановлюється, яка структура залучена в патологічний процес (хромосома, сегмент) і в чому полягає генетичне порушення (недолік або надлишок хромосомного матеріалу). Диференціація хромосомної патології на підставі клінічної картини не має істотного значення, оскільки при різних хромосомних аномаліях є велика спільність порушень розвитку.

Другий принцип – визначення типу клітин, в яких виникла мутація (у гаметах або зиготі). Гаметичні мутації ведуть до повних форм хромосомних хвороб. У таких індивідів всі клітини несуть успадковану з гаметою хромосомну аномалію.

Якщо хромосомна аномалія виникає в зиготі або на ранніх стадіях дроблення (такі мутації називають соматичними на відміну від гаметичних), то розвивається організм з клітинами різної хромосомної конституції (два типи і більш). Такі форми хромосомних хвороб називають *мозаїчними*.

Для виникнення мозаїчних форм, по клінічній картині співпадаючих з повними формами, необхідно мати не менше 10% клітин з аномальним набором.

Третій принцип – виявлення покоління, в якому виникла мутація: чи виникла вона заново в гаметах здорових батьків (спорадичні випадки) або батьки вже мали таку аномалію (успадковані, або сімейні, форми).

Про *успадковані хромосомні хвороби* говорять в тих випадках, коли мутація є в клітинах батька, у тому числі і в гонадах. Це можуть бути і випадки трисомії.

Таким чином, для точної діагностики хромосомної хвороби необхідно визначити: 1) тип мутації; 2) залучену в процес хромосому; 3) форму (повна або мозаїчна); 4) вид хвороби (спорадичний випадок або успадкована форма). Така діагностика можлива тільки при цитогенетичному дослідженні, що проводиться у пацієнта, а іноді і у його батьків та сибсів.

Не дивлячись на добре вивчену клініку і цитогенетику хромосомних хвороб, їх *патогенез* навіть у загальних рисах ще не вивчений. Не розроблена загальна схема розвитку складних патологічних процесів, обумовлених хромосомними аномаліями, що й приводять до появи складних фенотипів хромосомних хвороб. Ключова ланка в розвитку хромосомної хвороби ні при одній формі не виявлена. Деякі автори припускають, що така ланка – "незбалансованість генотипу" або "порушення загального генного балансу". Проте таке визначення нічого конструктивного не дає. Незбалансованість генотипу – умова, а не ланка патогенезу, вона повинна реалізуватися через якісь специфічні біохімічні або клітинні механізми у фенотип (клінічну картину) хвороби.

Систематизація даних про механізми порушень при хромосомних хворобах показує, що при будь-яких трисоміях і часткових моносоміях можна виділити 3 типи генетичних ефектів: специфічні, напівспецифічні і неспецифічні.

Специфічні ефекти повинні бути пов'язані із зміною числа структурних генів, що кодують синтез білка (при трисомії їх число збільшується, при моносомії – зменшується). Численні спроби знайти специфічні біохімічні ефекти підтвердили це положення лише для небагатьох генів або їх продуктів. Проте біохімічне вивчення фенотипу хромосомних хвороб поки не привело до розуміння шляхів патогенезу природжених порушень морфогенезу, що виникають внаслідок хромосомних аномалій, в широкому сенсі слова. Виявлені біохімічні відхилення поки важко пов'язати з фенотипічними характеристиками хвороб на органному і системному рівнях. Зміна числа алелей гена не завжди викликає пропорційну зміну продукції відповідного білка. При хромосомній хворобі завжди істотно змінюється активність інших ферментів або кількість білків, гени яких локалізовані на не залученій в дисбаланс хромосомі. Ні в одному випадку не виявлено білка-маркера при хромосомних хворобах.

Напівспецифічні ефекти при хромосомних хворобах можуть бути обумовлені зміною числа генів, і в нормі представлених у вигляді численних копій. До таких генів відносяться гени рибосомних і транспортних РНК, гістонових і рибосомних білків, скоротливих білків актину і тубуліну. Ці білки в нормі контролюють ключові етапи метаболізму клітини, процесів її ділення, міжклітинних взаємодій.

Неспецифічні ефекти хромосомних аномалій пов'язують із зміненим вмістом гетерохроматину в клітині. Важлива роль гетерохроматину в діленнях клітини, рості клітини і інших біологічних функціях не викликає сумнівів. Таким чином, неспецифічні і частково напівспецифічні ефекти наближають нас до клітинних механізмів патогенезу, безумовно, що відіграє найважливішу роль при вроджених вадах розвитку.

Великий фактичний матеріал дозволяє провести зіставлення клінічного фенотипа хвороби з цитогенетичними змінами.

Патогенез хромосомних хвороб розгортається в ранньому внутрішньоутробному і продовжується в постнатальному періодах. Множинні вроджені вади розвитку як головний фенотипічний прояв хромосомних хвороб формуються в ранньому ембріогенезі, тому до періоду постнатального онтогенезу всі основні вади розвитку вже в наявності (окрім вад розвитку статевих органів). Раннє і множинне ураження систем організму пояснює деяку спільність клінічної картини різних хромосомних хвороб.

Фенотипічний прояв хромосомних аномалій, тобто формування клінічної картини, залежить від наступних головних чинників: 1) індивідуальності залученої в аномалію хромосоми або її ділянки; 2) типу аномалії (трисомія, моносомія); 3) кількості недостатнього (при делеції) або надмірного (при частковій трисомії) матеріалу; 4) ступені мозаїчності організму по аберантних клітинах; 5) генотипу організму; 6) умов середовища (внутрішньоутробна або постнатальна).

Ступінь відхилень в розвитку організму залежить від якісної і кількісної характеристики успадкованої хромосомної аномалії. При дослідженні клінічних даних у людини повністю підтверджується доведена у інших видів відносно невисока біологічна цінність гетерохроматинових ділянок хромосом.

Клінічний поліморфізм кожної хромосомної хвороби в загальній формі обумовлений генотипом організму і умовами середовища. Варіації в проявах патології можуть бути дуже широкими: від летального ефекту до незначних відхилень в розвитку. Так, 60-70% випадків трисомії 21 закінчуються летально у внутрішньоутробному періоді, в 30% випадків народжуються діти з синдромом Дауна з широко варіюючими клінічними проявами. Моносомія по X-хромосомі серед новонароджених (синдром Шерешевського-Тернера) – приблизно 10% всіх моносомних по X-хромосомі зародків (останні гинуть). Не дивлячись на недостатнє розуміння закономірностей патогенезу хромосомних хвороб в цілому, деякі ланки загального ланцюга процесів в розвитку окремих форм вже відомі і їх кількість постійно збільшується.

Хромосомні хвороби, спричинені геномними мутаціями. Хромосомні хвороби, пов'язані зі зміною кількості хромосом, мають назву *геномних захворювань*. Вони з'являються як наслідок порушення розходження гомологічних хромосом у процесі I і II поділів мейозу. Явище кратного збільшення кількості хромосом у геномі називають *поліплоїдією*; поліплоїди гинуть на ранніх стадіях ембріонального розвитку. Явище некратних змін кількості хромосом називають *гетероплоїдією (анеуплоїдією)*.

Гетероплоїдія може бути двох типів: *моносомія* (зменшення кількості хромосом на 1, 2 ...) і *полісомія* (збільшення кількості хромосом на 1, 2 ...). Найтяжчий перебіг мають моносомії. Вважають, що близько 20% випадків моносомій закінчуються летально ще в перші дні ембріонального розвитку. Вони також спричинюють загибель зародка на пізніших стадіях (мимовільні викидні). Трапляються хворі на моногамію і серед народжених, синдром Шерешевського-Тернера. Хромосомні аномалії є причиною 45-50% множинних природжених вад розвитку, 50% причин первинної безплідності, близько 40% випадків глибокої розумової відсталості.

Хромосомні хвороби, пов'язані зі зміненою кількістю аутосом. Для хромосомних синдромів характерний різний ступінь розумової відсталості. Інтелект при аутосомних синдромах ушкоджується значно сильніше, ніж при синдромах, спричинених аномаліями статевих хромосом.

Синдром (хвороба) Дауна – трисомія 21. Найбільш вивчена хромосомна хвороба. Частота народження дітей із синдромом Дауна залежить від віку матері і в меншій мірі від віку батька. Цитогенетичні варіанти синдрому Дауна різноманітні. Проте основну частку (94-95%) складають випадки простої повної трисомії 21 як наслідок нерозходження хромосом в мейозі. При цьому материнський внесок нерозходження в ці гаметичні форми хвороби складає 80%, а батьківський – тільки 20%. Причини такої різниці не зрозумілі. Невелика (близько 2%) частка дітей з синдромом Дауна має мозаїчні форми (47+21/46). Приблизно 3-4% хворих з синдромом Дауна мають транслокаційну форму трисомії за типом Робертсонівських транслокацій між акроцентричними (D/21 і G/21). Майже 50% транслокаційних

форм успадковується від батьків-носіїв і 50% – транслокації, що виникли *de novo*. Співвідношення хлопчиків і дівчаток серед новонароджених з синдромом Дауна складає 1:1.

Клінічна симптоматика синдрому Дауна різноманітна: це і вроджені вади розвитку, і порушення постнатального розвитку нервової системи, і вторинний імунodefіцит і ін. Діти з синдромом Дауна народжуються в строк, але з помірно вираженою пренатальною гіпоплазією (на 8-10% нижче за середні величини). Багато симптомів синдрому Дауна помітні при народженні, в подальшому вони виявляються чіткіше. Кваліфікований педіатр ставить правильний діагноз синдрому Дауна в пологовому будинку не менше ніж в 90% випадках. З черепно-лицьових дизморфій наголошуються розріз монголоїда очей (з цієї причини синдром Дауна довго називали монголоїдизмом), кругле лице, плоска спинка носа, епікант, брахіцефалія, деформовані вушні раковини. Часто зустрічаються вроджена вада серця, клинодактилія, характерні зміни дерматогліфіки ("мавпяча", складка на долоні, дві шкірні складки замість трьох на мізинці, високе положення трирадіуса і ін.). Вади ШКТ спостерігаються рідко. Частота будь-якого симптому в 100% випадків, окрім уповільненого росту, не відмічена.

Реакція дітей з синдромом Дауна на чинники навколишнього середовища часто патологічна у зв'язку із слабким клітинним і гуморальним імунітетом, зниженням репарації ДНК, недостатнім виробленням травних ферментів, обмеженими компенсаторними можливостями всіх систем. З цієї причини діти з синдромом Дауна часто хворіють на пневмонії, важко переносять дитячі інфекції. У них відмічається недолік маси тіла, виражений авітаміноз.

Вроджені вади внутрішніх органів, понижена пристосованість дітей з синдромом Дауна часто призводять до летального результату в перші 5 років. Наслідком зміненого імунітету і недостатності репараційних систем (для пошкодженої ДНК) є лейкоз, що часто зустрічається у хворих з синдромом Дауна.

Недорозвинення інтелекту тотальне. Мислення хворих сповільнене, емоції поверхневі, малодиференційовані. Діти зазвичай ласкаві, добродушні, прихильні,

добре засвоюють нескладні життєві поняття і навички. Тривалість життя при хворобі Дауна на даний час значно збільшилася (у середньому до 35 років), хоча залишається меншою, ніж у популяції.

Синдром Патау – трисомія 13. Цитогенетичні варіанти цього синдрому наступні. Проста повна трисомія 13 як наслідок нерозходження хромосом в мейозі у одного з батьків (головним чином у матері) зустрічається у 80-85% хворих. Решта випадків обумовлена, в основному, передачею додаткової хромосоми (точніше, її довгого плеча) в робертсонівських транслокаціях типу D/13 і G/13. Виявлені і інші цитогенетичні варіанти (мозаїцизм, ізохромосома, неробертсонівські транслокації), але вони зустрічаються вкрай рідко. Клінічна і патологоанатомічна картина простих трисомних форм і транслокаційних не розрізняється. Співвідношення статі при синдромі Патау складає близько до 1:1.

Діти з синдромом Патау народжуються з вираженою пренатальною гіпоплазією (на 25-30% нижче за середні величини), яку не можна пояснити невеликою недоношеністю (середній термін гестації 38,3 тижнів). Характерне ускладнення вагітності при виношуванні плоду з синдромом Патау – багатоводдя: воно зустрічається майже в 50% випадків синдрому Патау.

Для синдрому Патау характерні множинні вроджені вади розвитку головного мозку. Це патогенетично єдина група ранніх (і, отже, важких) порушень формування головного мозку, очних яблук, мозкової і лицьової частин черепа. Лоб скошений, низький, очні щілини вузькі, перенісся запало, вушні раковини низько розташовані і деформовані. Типова ознака синдрому Патау – розщілини верхньої губи і піднебіння (зазвичай двосторонні). Завжди виявляються вади декількох внутрішніх органів в різній комбінації: дефекти перегородок серця, незавершений заворот кишечника, кісти нирок, аномалії внутрішніх статевих органів, дефекти підшлункової залози. Як правило, спостерігаються полідактилія (частіше двостороння і на руках) і флексорне положення кистей.

У зв'язку з важкими вродженими вадами розвитку більшість хворих на синдром Патау помирають в перші тижні або місяці (95% – до 1 р.). Проте деякі

хворі живуть декілька років. Більш того, в розвинених країнах спостерігається тенденція збільшення тривалості життя – до 5 років (близько 15% дітей) і навіть до 10 років (2-3%).

Інші синдроми вроджених вад розвитку (*синдроми Меккеля і Мора, тригоноцефалія Опітца*) по окремих ознаках співпадають з синдромом Патау. Вирішальний чинник в діагностиці – дослідження хромосом. Цитогенетичне дослідження показане у всіх випадках, зокрема у дітей. Точний цитогенетичний діагноз необхідний для прогнозу майбутніх дітей в сім'ї.

Синдром Едвардса – трисомія 18. Майже у всіх випадках синдром Едвардса обумовлений простою трисомною формою (гаметична мутація у одного з батьків). Зустрічаються і мозаїчні форми (нерозходження на ранніх стадіях дроблення). Транслокаційні форми вкрай рідкісні і, як правило, це часткові, а не повні трисомії. Клінічних відмінностей між формами трисомії немає. Співвідношення хлопчиків і дівчаток складає 1:3. Причини переважання хворих дівчаток поки не відомі.

При синдромі Едвардса відмічається виражена затримка пренатального розвитку при повній тривалості вагітності (роди в строк). В першу чергу це множинні вроджені вади розвитку лицьової частини черепа, серця, кісткової системи, статевих органів. Нижня щелепа і ротова щілина маленькі; очні щілини вузькі і короткі; вушні раковини деформовані і низько розташовані. З інших зовнішніх ознак відмічається флексорне положення кисті, аномально розвинена стопа (п'ята виступає, склепіння провисає), I палець стопи коротший за II. Спинномозкова грижа і розщілина губи зустрічаються рідко (5% випадків синдрому Едвардса).

Діти з синдромом Едвардса помирають в ранньому віці (90% – до 1 року) від ускладнень, обумовлених вродженими вадами розвитку (асфіксія, пневмонія, кишкова непрохідність, серцево-судинна недостатність).

Розрізняють ще *синдроми часткових анеуплодій*. Це такі як: синдром котячого крику (моносомія по короткому плечу хромосоми 5; 5p-); синдром Вольфа

Хиршхорна (моносомія делеції сегмента короткого плеча хромосоми 4; 4p-); синдром часткової трисомії по короткому плечу хромосоми 9 (9p+) та ін.

Хвороби, пов'язані з геномними мутаціями статевих хромосом. Це велика група хромосомних хвороб, представлена різними комбінаціями додаткових X- або Y-хромосом, а у випадках мозаїцизму – комбінаціями різних клонів. В основному це полісомії XXX, XXУ і ХУУ; мозаїчні форми складають приблизно 25%.

Синдром Шерешевського-Тернера (45, X) – єдина форма моносомії у новонароджених. Цитогенетика синдрому багатогранна. Разом із справжньою моносомією у всіх клітинах (45, X) зустрічаються інші форми хромосомних аномалій по статевих хромосомах. Це делеції короткого або довгого плеча X-хромосоми [46, X, Xp-; 46, X, Xq-j, ізохромосоми [46, X, і (Xq); 46, X, і (Xp)], кільцеві хромосоми [46, X, R (X)], а також різні варіанти мозаїцизму. Лише 50% пацієнток з синдромом Шерешевського-Тернера (50-69% загальної кількості) мають просту повну моносомію (45, X). Решта випадків – різноманітний мозаїцизм (в цілому 30-40%) і рідкісніші варіанти делецій, ізохромосом, кільцевих хромосом. Цікаво зазначити, що мозаїцизм 45, X 46, ХУ (2-5% загальної кількості хворих з синдромом Шерешевського-Тернера) характеризується широким діапазоном клінічних ознак (від типового синдрому Шерешевського-Тернера до нормального чоловічого фенотипу) залежно від співвідношення клітинних клонів.

Клінічно синдром Шерешевського-Тернера виявляється в трьох "напрямках": 1) гіпогонадізм, недорозвинення статевих органів і вторинних статевих ознак; 2) вроджені вади розвитку; 3) низький ріст.

З боку статевої системи відмічається відсутність гонад (агенезія гонад), гіпоплазія матки і маткових труб, первинна аменорея, мізерне обволосіння лобка і пахвових западин, недорозвинення молочних залоз, недостатність естрогену, надлишок гіпофізарних гонадотропінів. У дітей з синдромом Шерешевського-Тернера часто (до 25% випадків) зустрічаються різні вроджені вади серця і нирок.

Зовнішній вигляд хворих достатньо своєрідний (хоча і не завжди). У новонароджених і дітей грудного віку відмічається характерні симптоми: коротка

шия з надлишком шкіри і крилоподібними складками, лімфатичний набряк стоп, гомілок, рук і предпліччя. У шкільному і особливо в підлітковому віці спостерігається відставання в рості, в розвитку вторинних статевих ознак. Для дорослих характерні порушення скелету, черепно-мозкові дизморфії, вальгусна девіація колінних і ліктьових суглобів, вкорочення метакарпальних і метатарсальних кісток, остеопороз, низький ріст волосся на шиї, антимонголоїдний розріз очних щілин, низьке розташування вушних раковин. Ріст дорослих хворих на 20-30 см нижче середнього.

Синдром Клайнфелтера включає випадки полісомії по статевих хромосомах, при яких є не менше двох Х-хромосом і не менше однієї Y-хромосоми. Що найчастіше зустрічається і типовий по клінічній картині синдром – синдром Клайнфелтера з набором 47, ХХУ. Варіанти полісомії з великим числом Х- і Y-хромосом зустрічаються рідко. Клінічно вони відносяться також до синдрому Клайнфелтера.

Наявність Y-хромосоми визначає формування чоловічої статі. До періоду статевого дозрівання хлопчики розвиваються майже нормально, спостерігається лише невелике відставання в психічному розвитку. Генетичний дисбаланс у зв'язку з додатковою Х-хромосомою виявляється клінічно в період статевого дозрівання у вигляді недорозвинення сім'яників і вторинних чоловічих статевих ознак.

У хворих відмічається високий зріст, жіночий тип статури, гінекомастія, слабе обволосіння обличчя, пахвових западин і лобка. Яєчка зменшені. Гістологічно виявляються дегенерація гермінативного епітелію і гіаліноз сім'яних канатиків. Хворі безплідні (азооспермія, олігоспермія).

Синдром трипло-Х (47, ХХХ). Жінки з каріотипом ХХХ в повному або мозаїчному варіанті мають в основному нормальний фізичний і психічний розвиток. Найчастіше такі індивіди виявляються випадково при обстеженні. Це пояснюється тим, що в клітинах дві Х-хромосоми гетерохроматизовані (два тільця статевого хроматину) і лише одна, як і у нормальної жінки, функціонує. Як правило, у жінки з каріотипом ХХХ не спостерігається відхилень в статевому розвитку, такі індивіди

мають нормальну плодючість, хоча ризик хромосомних порушень у потомства і спонтанних абортів підвищений. Інтелектуальний розвиток нормальний або на нижній межі норми. Лише у деяких жінок з трипло-Х відмічається порушення репродуктивної функції (вторинна аменорея, дисменорея, рання менопауза і ін.). Аномалії розвитку зовнішніх статевих органів (ознаки дизембріогенезу) виявляються лише при ретельному обстеженні, виражені незначно, а тому не є приводом для звернення жінок до лікаря.

Варіанти синдрому Х-полісомії без Y-хромосоми з числом, більшим, ніж 3, зустрічаються рідко. Із збільшенням числа додаткових Х-хромосом збільшується ступінь відхилення від норми. У жінок з тетра- і пентасомією описані відхилення в розумовому розвитку, черепно-лицьові дизморфії, аномалії зубів, скелета і статевих органів. Проте жінки навіть з тетрасомією по Х-хромосомі мають потомство.

Синдром дисомії по Y-хромосомі (47, XYY). Більшість чоловіків з таким набором хромосом не відрізняються від нормальних індивідів за фізичним і розумовим розвитком, мають зріст трохи вище середнього. Помітних відхилень ні в статевому розвитку, ні в гормональному статусі, ні в плодючості у більшості XYY-індивідів немає. Не виключені деякі особливості поведінки таких осіб: за відповідних умов вони схильні до агресивних і навіть кримінальних вчинків.

4. Мультифакторіальні захворювання (полігенні захворювання зі спадковою схильністю).

До цієї групи належить більшість спадкових захворювань, причиною яких є мутації кількох чи багатьох чинників. До того ж мутації не призводять до видимої патології, а лише зумовлюють схильність до неї. Щоб ця схильність розвилася в патологію, потрібен пусковий момент – дія на організм певних чинників середовища. У генезі цих захворювань – взаємодія спадкових чинників і середовища. Схильність виявляється в зміні норми реакції організму на дію чинників зовнішнього середовища.

Так, у хворих на цукровий діабет змінена норма на такі звичайні харчові речовини, як крохмаль, цукор. Ці речовини стають надзвичайним чинником і призводять до тяжких порушень вуглеводного обміну.

У людей, хворих на параміотонію, змінена норма реакції на холод, температура 10-12°C спричинює у них тонічні судоми. Схильність до пігментної ксеродерми зумовлена надчутливістю до ультрафіолетових променів. У тих, хто страждає на алергійні захворювання, змінена норма реакції на різні речовини (алергени), що призводить до алергічних реакцій, що можуть виявлятися висипками, свербіжем, кашлем, задишкою, нападами бронхіальної астми тощо. Полігенно успадковуються й деякі фізіологічні особливості організму: розумові здібності, тривалість життя, схильність до інфекційних захворювань тощо.

Мультифакторіальні хвороби чи хвороби зі спадковою схильністю складають у даний час 92% від загальної патології людини. Механізм розвитку мультифакторіального захворювання – патологічний фенотип виявляється тоді, коли сумарна дія генетичних і факторів середовища досягає чи перевищує деяке граничне значення схильності.

Прикладами мультифакторіальних захворювань є:

- 1) хвороби серцево-судинної системи: гіпертензія, ревматизм, атеросклероз, облітеруючий ендартеріт;
- 2) психічні хвороби: шизофренія, сенільні психози (деякі форми), маніакально-депресивний психоз, недиференційована олігофренія;
- 3) нервові хвороби: епілепсія (деякі форми), паркінсонізм, міастенія, мігрень, сирингомієлія;
- 4) хвороби органів травлення: виразкова хвороба, цироз печінки (деякі форми), хронічний коліт;
- 5) порушення обміну речовин та ендокринні хвороби: подагра, цукровий діабет (деякі форми), токсичний і вузловий зоб, зоб Гашімоте, мікседема (деякі форми), синдром Іценка-Кушінга;

- 6) аномалії розвитку: аненцефалія, спинномозкова грижа, гідроцефалія, природжений вивих стегна, кінська стопа, клишоногість, незрощення губи і піднебіння, природжений пілоростеноз, природжені вади серця, хвороба Гіршпрунга;
- 7) хвороби органів дихання: емфізема легень, пневмосклероз, бронхіальна астма;
- 8) хвороби сечостатевої системи: родинний нефрит, полікістоз нирок;
- 9) шкірні захворювання: псоріаз, екзема, нейродерміти;
- 10) очні та вушні хвороби: глаукома, злякисні міопатія, косоокість, отосклероз;
- 11) ураження скелета: сколіози, анкілозивний спондилоартрит;
- 12) захворювання крові: перніціозна анемія, хвороба Верльгофа, справжня поліцитемія.

Для хвороб зі спадковою схильністю характерні всі ознаки полігенного успадкування:

- чим менше трапляється хвороба в популяції, тим вищий ризик для родичів пробанда;
- чим сильніше виражена хвороба в пробанда, тим вищий ризик для його родичів;
- ризик для родичів пробанда буде вищим, якщо хворий – кровний родич;
- якщо різниця в частоті захворювання залежить від статі, то ризик для родичів буде вищим в тому разі, коли пробанд належить до статі, яка уражається менше.

Мультифакторіальні хвороби при всій своїй різноманітності мають деякі спільні риси:

1. Висока частота в популяції.
2. Існування клінічних форм, які утворюють неперервний ряд, від прихованих субклінічних до різко виражених проявів.
3. Більш ранній початок і деяке посилення клінічних проявів у наступних

поколіннях.

4. Значні статеві і вікові розходження в популяційній частоті нозологічних форм.

5. Відносно низький рівень за маніфестними проявами хвороби у монозиготних близнюків (нижче) та істотно перевищуючий відповідний рівень у дизиготних близнюків.

6. Невідповідність закономірностей успадкування простим менделівським моделям. З огляду на різноманітні механізми, що впливають на розвиток і перебіг хвороби, не вдається простежити чітких закономірностей передачі захворювання з покоління до покоління. Аналіз родоводів при мультифакторіальних хворобах ґрунтується не на законах Г. Менделя, а на емпірично отриманих даних.

7. Залежність ступеня ризику для родичів хворого від частоти хвороби в популяції (вона тим вища, чим рідше зустрічається дане захворювання); ризик зростає з народженням кожного наступного хворого, крім того, він підвищується в міру збільшення ступеня тяжкості хвороби пробанда.

8. Подібність клінічних та інших проявів хвороби в найближчих родичів пробанда, що віддзеркалює коефіцієнт спадковості (для полігенних хвороб він перевищує 50-60%).

Група ризику при мультифакторіальних захворюваннях. До даної групи відносять осіб з урахуванням величини спадкового обтяження, яка залежить від тяжкості захворювання, ступеня спорідненості з хворим і числа хворих у родині. Виявлення груп ризику за допомогою клініко-генеалогічного методу дозволяє ефективно провести ранні лікувально-профілактичні заходи для осіб, схильних до різних захворювань. Так, за наявності гіпертонічної хвороби в одного з батьків необхідно контролювати артеріальний тиск у дитини, рекомендувати щадний режим. У цих родин потрібно якомога раніше пропагувати здоровий спосіб життя, а членам цих родин треба постійно займатися спортом, дотримуватися режиму праці і відпочинку, обмежувати споживання кухонної солі. Якщо такі звички розвиваються з дитинства, то вони можуть мати профілактичний ефект. Сімейний лікар повинен мати

тісний контакт із родиною хворого. При першій фіксації підвищення артеріального тиску особу з групи ризику треба взяти на диспансерний облік. Особлива увага повинна приділятися родинам, члени яких схильні до таких хвороб, як цукровий діабет, виразкова хвороба, епілепсія, шизофренія.

Так, у випадку, якщо один з батьків хворий, то ризик народження дитини з цукровим діабетом дорівнює 10%. Отже, існує реальна небезпека розвитку даного захворювання. Членів таких родин необхідно поставити на диспансерний облік, періодично проводити профілактичні огляди із застосуванням додаткових методів.

5. Генетичні хвороби соматичних клітин (онкологічні, новоутворення). Хвороби генетичної несумісності матері та плода.

Генетичні хвороби соматичних клітин (онкологічні, новоутворення). Такі хвороби віднесені до окремої групи спадкової патології недавно. Цьому сприяло виявлення при злоякісних новоутвореннях специфічних хромосомних перебудов у клітинах, що викликають *активацію онкогенів* (ретинобластома, пухлина Вільса). Такі зміни в генетичному матеріалі клітин є етіопатогенетичними для злоякісного росту і тому можуть бути віднесені до категорії генетичної патології. Вже є перші докази того, що спорадичні випадки вроджених вад розвитку є результатом мутацій в соматичних клітинах в критичному періоді ембріогенезу. Відповідно, такі випадки можна розглядати як генетичну хворобу соматичних клітин.

Цілкові ймовірно, що аутоімунні процеси і старіння можуть бути віднесені до цієї ж категорії генетичної патології.

Хвороби, які виникають при несумісності матері та плода за антигенами. Хвороби, які виникають при несумісності матері і плода за антигенами (A_2), розвиваються в результаті імунної реакції матері на антиген (A_2) плода. Кров плода в невеликій кількості потрапляє в організм вагітної. Якщо плід успадкував від батька такий алель A_2 (A_2^+), якого немає у матері (A_2^-), то організм вагітної відповідає імунною реакцією. Антитіла матері, проникаючи в кров плода, викликають у нього імунний конфлікт. Найбільш типове і добре вивчене захворювання цієї групи – гемолітична хвороба новонароджених, яка виникає в

результаті несумісності матері і плода за *Rh-A₂*. Хвороба виникає в тих випадках, коли мати має *Rh⁻* групу крові, а плід успадкував *Rh⁺* алель від батька.

Імунні конфлікти відмічаються і при несумісних комбінаціях за *A₂* групи АВО між вагітною і плодом. В цілому ця група складає значну частину патології (в деяких популяціях у 1% новонароджених) і досить часто зустрічається в практиці акушера-гінеколога та в медико-генетичних консультаціях.

6. Генетична гетерогенність спадкових захворювань. Генокопії.

Термін генетична гетерогенність вперше запровадив С.М. Давиденков. Це означає, що клінічна форма спадкового захворювання може бути зумовлена мутаціями в різних локусах або різними мутаціями в одному локусі (множинні алелі). При цьому має місце клінічна схожість фенотипу.

Генетична гетерогенність поширюється на всі білки організму – виникає спадкове порушення синтезу різних білків або різних варіантів одного і того ж білка. Генетична гетерогенність може бути зумовлена мутаціями в різних локусах (міжлокусна гетерогенність). Наприклад, синдром Елерса-Данло (11 форм), глікогенози (понад 10 форм), нейрофіброматоз (близько 6 форм).

Джерелом генетичної гетерогенності і виступають мутації в одному локусі (внутрішньолокусна гетерогенність). При цьому різні мутантні алелі проявляються фенотипно неоднаково. Наприклад, різні β -таласемії, мукополісахаридози та ін.

Встановлення ступеня генетичної гетерогенності спадкових хвороб проводять на різних етапах вивчення: клінічному, визначення типу успадковування і локалізації гена, встановленні типу біохімічного дефекту, молекулярної основи мутації на рівні ДНК. Комплексним застосуванням зазначених спрямувань вивчено декілька форм нервово-м'язових дистрофій, спадкових форм карликовості, гемоглобінопатій, глікогенозів.

Соматичні мутації – це зміни спадкового характеру в соматичних клітинах, які виникають на різних етапах розвитку особини. Вони часто не передаються по спадковості, а залишаються, доки живе організм, що зазнав мутаційного впливу.

Геномні, хромосомні і генні аберації в соматичних клітинах є наслідком дії мутагенних чинників. У людини це етіологічні фактори спадкових хвороб. Захворювання, зумовлені геномними (зміна числа хромосом) і хромосомними (зміна структури хромосом) мутаціями, називаються *хромосомними*, що складають 0,5 – 15% всіх спадкових хвороб.

Генні, або точкові мутації – це результат молекулярних змін на рівні ДНК. У людини вони викликають генні хвороби. Фенотипічно генні мутації виникають на молекулярному, клітинному, тканинному і органному рівнях. Генні мутації поділяють на односайтові (охоплюють зміни одного сайту) і багатосайтові (охоплюють декілька сайтів генного локусу). Соматичні мутації використовують у організмів, які розмножуються вегетативно, і складають основу селекції культурних рослин.

Якщо хромосомна або генна мутації розвиваються після першого мітотичного поділу зиготи, то пошкодження зазнає тільки частина соматичних клітин і індивід буде мозаїчним за даним геном. Таке явище отримало назву *мозаїцизм*. В одних клітинах буде функціонувати нормальний алель, в інших – мутаційний або патологічний. При цьому, на відміну від летальності, при ураженні всіх клітин у мозаїчному стані не обов'язково порушується життєдіяльність організму, виникає функціональний мозаїцизм.

За умов виникнення генних мутацій у різних локусах клінічна картина генного спадкового захворювання формується внаслідок порушення різних патогенетичних ланок. При цьому фенотипні ефекти мутацій різних генів об'єднуються в одну групу, тобто до однієї групи входять різні генетичні захворювання (мутації у різних локусах), такі випадки називають *генокопіями*.

Питання для самоконтролю:

1. Спадкові хвороби, їхнє визначення, причини появи та класифікація.
2. Спадковість і клінічна картина хвороби.
3. Спадковість і результати захворювання.
4. Моногенні (молекулярні) захворювання.

5. Хромосомні захворювання.
6. Мультифакторіальні захворювання (полігенні захворювання зі спадковою схильністю).
7. Генетичні хвороби соматичних клітин (онкологічні, новоутворення).
8. Хвороби генетичної несумісності матері та плода за антигенами.
9. Генетична гетерогенність спадкових захворювань.
10. Вроджені вади, їх класифікація. Генокопії.
11. Принципи лікування спадкових хвороб.
12. Профілактика спадкових захворювань.

Література:

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – С. 45-226.
2. Медична біологія: Підручник для ВНЗ III-IV рівнів викладання / За ред. В.М. Пішака, Ю.І. Бажори. – Вінниця: Нова книга, 2009. – С. 201-225.
3. Путинцева Г.Й. Медична генетика: Підручник. – К.: Медицина, 2008. – С. 270-342.

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ СІМ'Ї

1. Поняття про медико-генетичне консультування. Організація медико-генетичного консультування.
2. Етапи медико-генетичного консультування.
3. Консультації в разі мультифакторіальних (полігенних) спадкових захворювань.
4. Пренатальна діагностика спадкової патології. Сучасні методи пренатальної діагностики.
5. Скринінг-програми для новонароджених.
6. Перспективи генотерапії.

1. Поняття про медико-генетичне консультування. Організація медико-генетичного консультування.

Незважаючи на значні успіхи в запобіганні й лікуванні спадкових хвороб, поки що радикального лікування цієї патології немає. На сучасному етапі основний метод запобігання спадковим захворюванням – це медико-генетичне консультування сімей, обтяжених спадковою недугою.

Останніми роками значно поширилася профілактика спадкових хвороб. Це пов'язано насамперед із застосуванням на практиці медико-генетичного консультування, пренатальної діагностики та вивчення етіології й патогенезу спадкових захворювань.

Медична генетика – це наука й одночасно і галузь охорони здоров'я. Як галузь охорони здоров'я вона має спеціальні заклади: кабінети медичної генетики, медико-генетичної консультації, відділи спадкової патології новонароджених, медико-генетичні центри, які надають спеціалізовану медичну допомогу населенню.

Одна з форм надання такої допомоги – медико-генетичне консультування, від якого значною мірою залежить пренатальна й дитяча смертність, народження дітей з природженими вадами розвитку, мимовільні викидні, мертвонародження, тривалість

життя людини. Тому відкриття нових закладів медико-генетичних консультацій – один з найголовніших шляхів зниження частоти природжених вад розвитку й спадкових захворювань, які виявляються не лише в новонароджених, а й в зрілому віці. Головне завдання медико-генетичних консультацій (МГК) – це запобігання народжуванню хворої дитини на спадкову патологію та з тяжкими вадами розвитку.

В Україні таку допомогу надають:

- міські медико-генетичні кабінети (МГК);
- міжрайонні медико-генетичні кабінети;
- обласні медико-генетичні центри (МГЦ);
- Львівський науково-дослідний інститут спадкової патології;
- Український науковий центр медичної генетики;
- Кримський республіканський СМГЦ;
- центри охорони материнства й дитинства;
- центри медичної генетики й репродуктивної медицини.

Роботою медико-генетичної служби в Україні керує координаційна Рада з медичної генетики при Міністерстві охорони здоров'я України та головний спеціаліст МОЗ України.

Кабінети мають бути у всіх містах, де чисельність населення перевищує 100 тис. чоловік, а медико-генетичні центри – 300 тис. і більше. Вони створюються на базах районних та міських лікарень і є структурними підрозділами цих закладів. Головне завдання цих кабінетів – виявити осіб, у яких підозрюють спадкову патологію, й направляти їх до МГК і МГЦ. Вони проводять також ультразвукове дослідження вагітних. До штату співробітників МГК і МГЦ входять педіатри, акушери-гінекологи, які пройшли спеціалізацію, з медичної генетики.

Медико-генетичні кабінети створюються управлінням охорони здоров'я на базі обласної (міської) лікарні. Фахівці проводять клінічне приймання, медико-генетичне консультування родин, діагностику спадкової патології, пренатальну діагностику, селективний скринінг, контроль за масовим скринінгом у пологових будинках. Вони

направляють пацієнтів до міжлікарняних МГЦ для уточнення діагнозу, пропагують медико-генетичні знання тощо.

Міжобласні МГЦ зобов'язані надавати спеціалізовану допомогу населенню свого регіону з діагностики, лікування й профілактики спадкових захворювань. До штату МГЦ входять висококваліфіковані лікарі-генетики, педіатри, акушери-гінекологи, ендокринологи, дитячі невропатологи, фахівці УЗД, лікарі-лаборанти (цитогенетики, біохіміки та ін.), інженери-програмісти, медичні сестри, фельдшери-лаборанти.

Науково-дослідні інститути, кафедри медичної генетики медичних університетів проводять дослідну роботу й надають допомогу хворим зі спадковою патологією. Координує науково-дослідну роботу з медичної генетики Український науковий центр медичної генетики МОЗ України і НАН України. Координацію роботи медико-генетичної служби України здійснює Рада з медичної генетики при МОЗ України. Щороку відбуваються конференції, на яких підсумовують роботу, проведену за рік, а один на 5 років – з'їзд медичних генетиків України.

Незважаючи на значні успіхи в профілактиці й лікуванні спадкових захворювань, на сучасному етапі розвитку медицини допомога в разі певних генетично зумовлених хвороб не завжди може бути радикальною. Тому основним методом профілактики таких хвороб є медико-генетичне консультування родин з обтяженою спадковою патологією.

Таким чином, *медико-генетичне консультування* – це комунікаційний процес, пов'язаний з вирішенням проблем щодо появи ризику спадкових захворювань у родині; спеціалізована медична допомога; найбільш розповсюджена форма профілактики спадкових хвороб.

Основні завдання медико-генетичного консультування:

- 1) встановлення точного діагнозу природженого чи спадкового захворювання;
- 2) визначення типу успадкування захворювання в даній родині;
- 3) розрахунок величини ризику повторення захворювання в родині;
- 4) пояснення змісту медико-генетичного прогнозу тим людям, що звернулися за

консультацією;

- 5) диспансерне спостереження і виявлення групи підвищеного ризику серед родичів індивіда зі спадковою хворобою;
- б) пропаганда медико-генетичних знань серед лікарів і населення.

Отже, медико-генетичне консультування є одним із видів спеціалізованої медичної допомоги населенню, яка спрямована головним чином на запобігання появи в родині хворих зі спадковою патологією, та надається лікарем-генетиком і полягає у визначенні прогнозу народження дитини з уродженою та спадковою патологією в сім'ї, розрахунку вірогідного ризику патології та наданні інформації батькам для прийняття рішення щодо народження дитини.

Показання для медико-генетичного консультування:

- народження дитини з природженими вадами розвитку;
- один із батьків хворий;
- встановлена чи підозрювана спадкова хвороба в родині;
- затримка фізичного розвитку чи розумова відсталість у дитини;
- повторні спонтанні аборти, викидні, мертвонародження;
- близькоспоріднені шлюби;
- вік вагітної понад 35 років;
- несприятливі впливи факторів зовнішнього середовища в ранній термін вагітності (інфекційні захворювання, особливо вірусної етіології, масивна лікарська терапія, рентгено-діагностичні процедури; радіація та ін.);
- несприятливий перебіг вагітності;
- безплідний шлюб (3 роки в шлюбі, а дітей немає);
- первинна аменорея в жінки;
- усиновлення дитини.

Як уже зазначалося, головне завдання медико-генетичного консультування – це визначення ймовірності народження хворої дитини в родині пробанда; складається з інформування людини про ризик розвитку спадкового захворювання, передачі його нащадкам, про діагностичні та терапевтичні дії.

Консультування з приводу прогнозу нащадків можна розділити на дві великі групи:

а) перспективне консультування – це найбільш ефективний вид профілактики спадкових хвороб, коли ризик народження хворої дитини визначається ще до зачаття чи на ранніх її етапах. У цьому випадку подружжя, направлене на консультацію, не має хворої дитини, але існує певний ризик її народження, що ґрунтується на даних генеалогічного дослідження, анамнезу чи перебігу даної вагітності;

б) ретроспективне – це консультування щодо здоров'я майбутніх дітей після народження в родині хворої дитини.

Головним методом медико-генетичного консультування є генеалогічний метод. Можливість правильно розрахувати генетичний ризик залежить в основному від точності встановленого діагнозу і від повноти зібраних генеалогічних даних. Збирання даних для родоводу має бути максимально вичерпним і зроблено дуже ретельно. Мінімальний обсяг інформації має охоплювати відомості не менше, ніж про три-чотири покоління.

2. Етапи медико-генетичного консультування.

Консультування повинне складатися з декількох етапів для того, щоб лікар-генетик міг дати обґрунтовану рекомендацію і підготувати людей до правильного сприйняття поради. При цьому перед лікарем виникають не тільки генетичні, але й морально-етичні питання.

Перший етап консультування починається з *уточнення діагнозу спадкової хвороби*. Це вимагає близького контакту між генетиком і лікарем-фахівцем у галузі тієї патології, яка є предметом консультування (акушер, педіатр, невропатолог та ін.). Початковим моментом діагностики є клінічний діагноз.

Генетичні методи діагностики дають змогу виокремити серед близьких за клінікою захворювань домінантні, рецесивні, аутосомні та зчеплені зі статтю. З'ясування типу успадкування має вирішальне значення у визначенні ризику народження хворої дитини. Щоб установити методи, за якими будуть проводити обстеження, генетики складають родовід і аналізують його. Детально складений

родовід дає можливість не лише встановити тип успадкування патології в родині, а й з'ясувати генотип пробанда та деяких його родичів.

На *другому етапі* консультування завдання лікаря-генетика – *визначення ризику народження хворої дитини (складання прогнозу)*. Розрахунок генетичного ризику в родині проводиться після встановлення (або підтвердження) діагнозу спадкової чи уродженої патології. За неможливості встановлення точного діагнозу використовують розрахунки загально популяційних ризиків з інформуванням пацієнтів щодо їхнього відносного характеру.

Щоб зробити прогноз, генетик формулює генетичне завдання, вирішення якого ґрунтується або на теоретичних розрахунках з використанням методів генетичного аналізу й варіаційної статистики або на емпіричних даних. Вихідним пунктом у визначенні ризику є родовід родини. Розрахунок ризику в разі моногенного успадкування ґрунтується на законах Менделя.

Генетичний ризик – це ймовірність появи певної аномалії в того, хто звернувся (пробанда) або його нащадків. Його визначають двома способами:

1. Теоретичні розрахунки, ґрунтуються на генетичних закономірностях, використовують для менделівських хвороб.
2. Для неменделівських і хромосомних хвороб консультування ґрунтуються переважно на емпіричних даних, тобто на фактичних спостереженнях, а не на теоретичних передумовах. Розрахунок ризику мультифакторіальних хвороб ґрунтується на емпіричних даних про популяційну й сімейну поширеність конкретно кожного захворювання або про вади розвитку.

На *третьому етапі* лікар повинен дійти *висновку про ризик виникнення хвороби в дітей обстежуваних*. Складаючи рекомендації, лікар має врахувати тяжкість сімейної патології, величину ризику народження хворої дитини та морально-етичний бік питання.

Рекомендації щодо дітонародження мають особливо велике значення в таких випадках, як сублетальні й летальні генні захворювання, тяжкі хромосомні хвороби, ауtosомні і зчеплені зі статтю домінантні й рецесивні захворювання, психічні недуги та родинні шлюби.

Четвертий (заключний) етап – порада лікаря-генетика сім'ї, що полягає в допомозі батькам у прийнятті правильного рішення. Він потребує найбільшої уваги.

Для досягнення мети консультації під час бесіди з пацієнтами лікар-генетик повинен урахувати освіту, соціально-економічний стан родини, особистості подружжя, їхні взаємостосунки тощо.

На сьогодні тільки незначне число родин (не більше 10%), яким потрібна порада лікаря-генетика, звертається за такою спеціалізованою допомогою. При цьому більше 50% направлених на консультацію осіб мають неправильні показання для її проведення. Ця невідповідність між величиною потенційного консультування і звертанням за ним пов'язана з обставинами: 1) недостатнім рівнем медико-генетичних знань у лікарів і населення; 2) недостатнім розумінням організаторами охорони здоров'я значення медико-генетичного консультування як методу профілактики спадкових хвороб. Медико-генетичне консультування повинно стати складовою комплексу заходів, спрямованих на охорону здоров'я матері й дитини, на зниження пренатальної смертності, тому особливого значення варто надати пропаганді знань у галузі клінічної генетики для практичних лікарів акушерів-гінекологів, неонатологів, невропатологів, терапевтів, онкологів. Важливим профілактичним заходом виникнення ранніх аномалій у нащадків є широка санітарно-просвітня пропаганда як серед дорослого населення, так і серед підлітків, які стануть родоначальниками нових, фізично і розумово здорових поколінь.

3. Консультації в разі мультифакторіальних (полігенних) спадкових захворювань.

За цим типом успадкування встановити генотипи батьків і передбачити їхній розподіл у нащадків не вдається, оскільки успадкування полігенних захворювань відбувається не за законами Менделя. Теоретичний аналіз застосувати не можна, тому користуються емпіричними даними. Існують спеціальні таблиці, в яких наведено показники емпіричного ризику залежно від стану здоров'я батьків, дітей та інших родичів і форм захворювання. У такому випадку важливо пам'ятати, що ризик змінюється залежно від кількості уражених у родині та їхньої спорідненості. Тому

оцінювання емпіричного ризику має здійснюватися за найповнішою генеалогічною інформацією. Крім того, полігенні захворювання можна виявити за амніотичною рідиною за допомогою біохімічного, цитологічного та інших методів пренатальної діагностики.

Емпіричний ризик у випадку хромосомних захворювань, зумовлений кількісними абераціями хромосом, дуже незначний (не перевищує 1%), якщо в жодного з батьків немає хромосомної аномалії та інших чинників ризику (наприклад, вік матері). Винятком є транслокації. Якщо в родині вже є дитини з хворобою Дауна (геномний тип 47, XX+21), тоді ризик народження хворої дитини зростає з віком матері, але якщо мати молода (віком 25-35 років), то ризик не дуже високий.

Було б ідеально, щоб кожна сімейна пара пройшла медико-генетичне консультування і обстеження ще до зачаття. Лише тоді слід планувати вагітність та народження дитини, щоб кожна вагітність була бажаною і закінчилася народженням здорової дитини.

4. Пренатальна діагностика спадкової патології. Сучасні методи пренатальної діагностики.

Пренатальна (допологова) діагностика спадкової патології. Це комплексна галузь медицини, яка швидко розвивається; дає можливість діагностувати природжені вади розвитку або спадкові захворювання плода на ранніх стадіях його розвитку, що допомагає батькам прийняти рішення щодо переривання вагітності або підготувати родину до народження хворої дитини. Дослідження з метою пренатальної діагностики проводять за допомогою непрямих (обстеження вагітної) та прямих (обстеження плода) методів. У даний час пренатальна діагностика здійснюється в I і III триместрах вагітності, тобто в періоди, коли у випадку виявлення патології ще можна перервати вагітність. На сьогодні можлива діагностика практично всіх хромосомних синдромів і близько 100 спадкових хвороб, біохімічний дефект при яких встановлений вірогідно.

Пренатальна діагностика повинна включати два етапи:

а) перший етап – виявлення жінок (точніше, родин) з підвищеним ризиком несприятливого в генетичному плані результату вагітності при медико-генетичному консультуванні чи первинному обстеженні усіх вагітних, у тому числі з використанням методів просіюючої діагностики (мікробіологічне дослідження, медико-генетичне та лабораторне дослідження);

б) другий етап – власне пренатальна діагностика, аналізи проводяться тільки жінкам, що мають фактори ризику.

Показання для пренатальної діагностики:

1. Вік матері визначений у 35 років.
2. Наявність у родині попередньої дитини з хромосомною патологією, у тому числі із синдромом Дауна (попередній анеусомік).
3. Перебудови батьківських хромосом.
4. Наявність у родині захворювань, успадковуваних зчеплено зі статтю.
5. Синдром фрагільної Х-хромосоми.
6. Гемоглобінопатії.
7. Природжені порушення метаболізму.
8. Різні спадкові захворювання, що діагностуються методом зчеплення з ДНК-маркерами.
9. Дефекти нервової трубки.
10. Інші показання для цитогенетичної пренатальної діагностики.

Інвазивні методи дослідження. До інвазивних методів пренатальної діагностики належать:

а) дослідження амніотичної рідини (амніоцентез) – прокол плодового міхура з метою одержання навколоплідної рідини і злущених клітин амніону плода. Діагностичне значення методу не викликає сумнівів, здійснюється на 15-18 тижнях вагітності. У цей період об'єм амніотичної рідини досягає 200 см³. Ризик ускладнень вагітності при амніоцентезі становить 0,2%. Метод дає змогу встановити стать плода, виявити деякі спадкові захворювання, що можуть виникнути в дитини в майбутньому

і на підставі медико-генетичних показань вирішити питання про переривання вагітності.

б) *біопсія хоріона* як діагностична процедура здійснюється в 1-му триместрі (9-11 тиж.) вагітності під контролем УЗД. Цей метод проводять з метою дослідження хромосом та каріотипу плода, без культивування їх у поживних середовищах. Отримані клітини досліджують для вивчення каріотипу, ДНК, статі плода, ферментів, наявності гемоглобінопатій. Рання пренатальна діагностика спадкових хвороб методом біопсії хоріона дає змогу за потреби переривати вагітність шляхом штучного аборту.

в) *фетоскопія* – візуальне дослідження плода за допомогою фетоскопа. При сучасній гнучко-оптичній техніці не складає великих труднощів. Однак метод візуального обстеження плода для виявлення природжених вад розвитку використовується рідко – тільки при особливих показаннях. Він використовується в II-III триместрі (на 18-23 тиж.) вагітності. Справа в тому, що майже всі природжені вади розвитку, які можна побачити за допомогою оптичного зонда, діагностуються за допомогою УЗД. Зрозуміло, що процедура УЗД простіша і безпечніша. Для фетоскопії потрібне введення зонда в амніотичну порожнину, що може викликати ускладнення вагітності. Викидні відзначаються в 7-8 % випадків фетоскопії.

г) *кордоцентез* – тобто взяття крові з пуповини; стали використовувати ширше після того, як цю процедуру почали здійснювати під контролем УЗД, проводять у термін у II-III триместрі (з 18 по 22 тижю) вагітності. Лейкоцити крові використовують для вивчення каріотипу плода, визначення статі, діагностики хромосомних захворювань та тяжких ензимопатій. Кордоцентез є кращим методом, ніж амніоцентез, тому що кров – зручніший об'єкт для цитогенетичних (культивуються лімфоцити), молекулярно-генетичних і біохімічних методів діагностики спадкових хвороб.

Неінвазивні методи дослідження. Ці методи не потребують оперативного втручання. Основним таким методом пренатальної діагностики є ультразвукове дослідження (УЗД, ехографія, ультрасонографія, електрокардіографія). Метод ґрунтується на пропусканні через черевну порожнину ультразвукових хвиль, які після відбиття від поверхні тканин плода вловлюються і

посилюються, що дає змогу отримати зображення обрисів плаценти та органів плода. За допомогою цього методу можна виявити анатомічні дефекти скелета та м'яких тканин голови плода, визначити стать, порушення нормального формування нервової трубки, виявити багатоплідність, вади розвитку шлункової і судинної системи та ін. В Україні впроваджено програму обов'язкового УЗД-скринінгу всіх вагітних тричі: у 9-11 тиж., 16-21 тиж., після 30 тиж. Метод можна застосовувати і як просіюючий, і як уточнюючий. Це дозволяє попередити народження 1-3 дітей (з 1000 новонароджених) із серйозними природженими вадами розвитку, що складає приблизно 30 % усіх дітей з такою патологією.

5. Скринінг-програми для новонароджених.

Масове дослідження немовлят на спадкові хвороби обміну (СХО), поряд із пренатальною діагностикою і медико-генетичним консультуванням, є основою профілактики спадкових хвороб у популяціях. За визначенням ВООЗ – "*скринінг*" (*просіювання*) означає можливе виявлення недіагностованої раніше хвороби за допомогою тестів, обстежень чи інших процедур, що дають швидку відповідь. Основна мета первинної діагностики СХО полягає в тому, щоб виявити здорових і відібрати осіб для наступного уточнення діагнозу. Програми первинної біохімічної діагностики спадкових хвороб можуть бути масовими і селективними. Масове дослідження належить до числа принципових нововведень практики світової охорони здоров'я ХХ століття і характеризується наступним:

- бездобрний підхід до обстеження;
- профілактичний характер обстеження;
- масовий характер обстеження;
- двоетапний характер обстеження: скринінг не дає можливості встановити остаточний діагноз, а лише виявляє можливих хворих, які повинні бути обстежені повторно і у яких слід підтвердити діагноз.

Таким чином, *скринінг* – це обстеження контингентів з метою поділу їх на групи з високою і низькою вірогідністю захворювання. Масовий скринінг передбачає обстеження всіх немовлят за допомогою простих діагностичних тестів.

Селективний скринінг проводиться, як правило, серед спеціальних контингентів розумово відсталих дітей, дітей з порушенням зору, слуху, мови, опорно-рухового апарату, а також із групи ризику за СХО, виявленої при масовому скринінгу. Селективні діагностичні програми передбачають перевірку біохімічних аномалій обміну у пацієнтів, в яких підозрюються генні спадкові хвороби.

6. Перспективи генотерапії.

Генна терапія – заміна дефектних генів нормальними. Вона включає також використання генів для лікування цукрового діабету та СНІДу. Питання про можливість лікування спадкових захворювань виникло відразу ж, як тільки вчені розробили шляхи перенесення генів у визначені клітини, де вони транскрибуються і транслуються.

Зважаючи на те, що генотерапія пов'язана зі зміною спадкового апарату людини, *потрібні особливі вимоги* при клінічному дослідженні:

- чітке знання дефекту гена і яким чином формуються симптоми хвороби;
- відтворення генетичної моделі у тварин;
- відсутність альтернативної терапії, або існуюча терапія неможлива або неефективна;
- безпека для хворого.

При розробці генної терапії також *вирішуються такі питання*:

- 1) які клітини необхідно використовувати?
- 2) яку частину клітин необхідно вилікувати, щоб зменшити або зупинити прогресування хвороби?
- 3) чи буде небезпечна зверхекспресія введеного гена?
- 4) чи є безпечним потрапляння реконструйованого гена в інші тканини?
- 5) як довго буде функціонувати змінена клітина?
- 6) чи будуть атаковані нові клітини імунною системою?

Спадкова генотерапія є трансгенною і змінює всі клітини організму. У людини вона не використовується. Неспадкова (соматична) генна терапія корегує тільки соматичні клітини, уражені внаслідок генетичного дефекту. Неспадкова генотерапія

може допомогти індивідууму, але вона не покращить стан майбутніх поколінь, тому що мутантний ген незмінений у гаметах.

Певні успіхи досягнуті при використанні генної терапії в лікуванні злоякісних новоутворень. Виділяється пухлинна клітина, в яку вводять гени, що кодують такі протиракові речовини імунної системи, як інтерферони, інтерлейкіни. Введені заново у пухлину, клітини починають продукувати ці речовини, вбивають і себе, і навколишні злоякісні клітини.

Питання для самоконтролю:

1. Поняття про медико-генетичне консультування, його організація.
2. Етапи медико-генетичного консультування.
3. Консультації в разі мультифакторіальних (полігенних) спадкових захворювань.
4. Пренатальна діагностика спадкової патології.
5. Сучасні методи пренатальної діагностики.
6. Скринінг-програми для новонароджених.
7. Запобігання поширенню спадкових захворювань.
8. Перспективи генотерапії.

Література:

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – С. 311-342.
2. Медична біологія: Підручник для ВНЗ III-IV рівнів викладання / За ред. В.М. Пішака, Ю.І. Бажори. – Вінниця: Нова книга, 2009. – С. 225-231.
3. Путинцева Г.Й. Медична генетика: Підручник. – К.: Медицина, 2008. – С. 343-362.

СЛОВНИК ТЕРМІНІВ

Аутосома – будь-яка нестатева хромосома.

Акроцефалія – "крута" голова, що нагадує башту.

Алель – один із двох чи більше альтернативних варіантів гена, що має унікальну послідовність нуклеотидів.

Алопеція – відсутність волосся, полисіння.

Ангіоматоз – патологічний стан судин із формуванням ангіом.

Аненцефалія – повна або майже повна відсутність головного мозку.

Анеуплоїдія – стан клітини, тканини чи організму при якому одна чи декілька хромосом звичайного набору або відсутня, або представлена додатковими копіями.

Аніридія – відсутність райдужної оболонки ока.

Анкілоз – нерухомість суглобів.

Анодонтія – відсутність зубів.

Аномалад – вада розвитку в поєднанні з наступними різноманітними вторинними вадами, що зумовлені першою.

Аноніхія – відсутність нігтя на одному, або кількох чи всіх пальцях.

Аплазія – природжена відсутність органа.

Арахнодактилія – довгі, тонкі пальці кистей і стоп.

Атрезія – відсутність чи закриття природного каналу чи отвору.

Бластопатії – порушення розвитку плідного яйця з моменту зачаття до 15-ї доби його розвитку.

Блефарофімоз – звуження щілини ока.

Близнюки з'єднані (двійникові протоки) – патологічні відхилення в процесі бластогенезу.

Брахіцефалія – збільшення поперечного розміру голови.

Буфтальм – природжена глаукома.

Вітиліго – поява на шкірі депігментованих ділянок.

Гаметопатії – це патологія гамет (мутації генів, хромосом), будь-які ушкодження яйцеклітини і сперматозіда під час ово- і сперматогенезу до запліднення.

Гаплоїд – клітини (наприклад, гамети), що містять половину хромосом соматичних клітин.

Гаплотип – комбінація алелів щільно зчеплених локусів; комбінація певних послідовностей нуклеотидів у конкретній молекулі ДНК.

Гемізіготний ген (гамета) – ген, що знаходиться в генотипі в одному екземплярі.

Ген – структурна одиниця спадковості; послідовність нуклеотидів, якій належить відповідна функція: кодування поліпептидів, кодування рРНК і тРНК, забезпечення транскрипції іншого гена.

Генетичний моніторинг – спостереження за темпом та спектром мутаційного процесу.

Генокопії – захворювання, що мають ту ж саму або подібну клінічну картину.

Геном – генетичний склад гаплоїдних організмів, клітини при гаплоїдному наборі хромосом.

Генотип – система взаємодіючих генів організму.

Генофонд – сукупність генів популяції.

Гетерозигота – клітина або організм, які мають два різних алелі в ідентичному локусі гомологічних хромосом.

Гібрид – нащадок від схрещування між двома генетично різними організмами.

Гіпергідроз – надмірна пітливість.

Гіпертелоризм – аномальна відстань між парними органами (очі, грудні соски).

Гіпертрихоз – надмірний ріст волосся.

Гіпотрихоз – недостатній ріст волосся.

Гірсутизм – аномальне овоłosіння, збільшений ріст волосся.

Гомозигота – клітина або організм, які мають два однакові алелі в певному локусі гомологічних хромосом.

Гомологічні хромосоми – хромосоми (чи їх сегменти), ідентичні за структурою локусів, що входять до їх складу; хромосоми однієї пари.

Делеція – хромосомна чи генна мутація, при якій втрачається певна ділянка хромосоми чи гена.

Деформація Шпренгеля – природжене зміщення лопатки.

Диплоїд – клітина, тканина чи організм, що мають два набори хромосом.

Діастема – широка щілина між першими верхніми різцями.

Доліхостеномелія – довгі, тонкі кінцівки.

Доліхоцефалія – подовжена форма черепа.

Домінантний – алель або ознака, що проявляється в гетерозиготі.

Допплерографія – метод, за допомогою якого діагностують єдину функціональну систему мати-плацента-плід, яка забезпечує нормальний перебіг вагітності, ріст і розвиток плода. За допомогою цього методу діагностують навіть незначні відхилення у кровообігу.

Екзон – послідовність ДНК, що відповідає частині транскрипту, який зберігається у зрілій мРНК, тобто після видалення інтронів.

Екзофтальм – зсув очного яблука вперед, що супроводжується розширенням очної щілини.

Експресивність – ступінь фенотипного прояву ознаки.

Ектопія кришталика – вивих кришталика ока.

Ембріонопатії – порушення розвитку ембріона з 1-ї доби до 3-го місяця внутрішньоутробного розвитку.

Епікант – вертикальна складка шкіри біля внутрішнього кута ока.

Епісома – генетичний елемент (молекула ДНК), який існує або як інтегрована частина молекули ДНК хазяїна, або ж як молекула ДНК, що реплікується незалежно (плазмід), не пов'язана з хромосою клітини.

Епіспадія – верхня розщілина уретри.

Зчеплення – рівень зв'язку алелів різних генів у мейозі чи генетичному схрещенні.

Імпринтинг – маркування ДНК на епігенетичному рівні, що відбувається під час гаметогенезу і спричинює стійкі модифікації експресії гомологічних генів.

Інбридинг – схрещування між спорідненими особами.

Інтрон – некодуючі нуклеотидні послідовності в еукаріотичній ДНК, що поділяють на частини ген.

Іридодонез – дрижання райдужки при вивиху кришталика ока.

Камптодактилія – викривлення одного чи кількох пальців із залученням середніх міжфалангових суглобів.

Каріотип – диплоїдний хромосомний набір соматичної клітини чи організму, що характеризується числом, розміром та конфігурацією хромосом.

Код – набір правил перекладу інформації з однієї мови на іншу.

Кодон – група з трьох суміжних нуклеотидів у молекулі ДНК, мРНК, що кодує одну з амінокислот, або кінець синтезу білка.

Коефіцієнт інбридингу – ймовірність того, що два гени в певному локусі ідентичні за походженням.

Колобома – природжений щілинний дефект, що найчастіше трапляється при аномаліях очного яблука.

Крипторхізм – затримка яєчка на його природному шляху спускання в калитку.

Криптофтальм – природжене повне зрощення повік.

Ксеростомія – сухість у роті.

Лагофтальм – неповне змикання повік.

Леталь – генна чи хромосомна мутація, що викликає загибель організму (всіх носіїв при домінантності чи гомозиготних носіїв при рецесивності) до досягнення ним репродуктивного віку.

Локус – місце розташування певної мутації чи гена на генетичній карті, часто вживається замість термінів "мутація" чи "ген".

Макроглосія – надмірне збільшення язика з виразною складчастістю слизової оболонки.

Макросомія (гігантизм) – збільшення розмірів тіла, внутрішніх органів.

Макростомія – надмірне збільшення ротової щілини.

Матриця – одноланцюгова ДНК, комплементарна ланцюгу ДНК або РНК, які на ній синтезуються; визначає послідовність нуклеотидів у ланцюгу, що синтезується.

Мікрогლოსія – аномально зменшений язик.

Мікрогнатія – недорозвиненість верхньої щелепи.

Мікромелія – аномальне зменшення або укорочення кінцівок.

Мікрофакія – зменшення кришталика ока, що зумовлене зупинкою його розвитку.

Мікрофтальм – зменшення всіх розмірів ока.

Мікроцефалія – аномально зменшена голова.

Монозиготні близнюки – близнюки, які розвиваються з однієї зиготи.

Мутагени – чинники, що викликають мутацію.

Мутант – особа, в якій захворювання виникло внаслідок нової мутації в гаметах батьків або в зиготі на перших етапах її розвитку.

Мутація – стійка зміна генетичного матеріалу, що виникає раптово та призводить як до переходу гена з одного алельного стану до іншого, так і до різних змін кількості чи будови хромосом.

Мутування – процес, внаслідок якого в генетичній програмі з'являються зміни, що успадковуються.

Ністагм – мимовільний швидкий рух очних яблук, горизонтальний чи вертикальний.

Норма реакції – всі можливі фенотипи, які можуть сформуватися на основі даного генотипу в різних умовах середовища.

Ознаки, обмежені статтю, – генетично зумовлені ознаки, що фенотипно проявляються в особин однієї статі.

Омфалоцеле – пупкова грижа.

Онкоген – ген, ушкодження якого може призвести до малігнізації клітини.

Пенетрантність – імовірність фенотипних проявів у осіб певної ознаки, що кодується домінантним геном чи рецесивним геном, у гомозиготному стані.

Пигопаги – близнюки, з'єднані сідницями.

Плейотропія – вплив одного гена на кілька фенотипних ознак.

Полігенні ознаки – ознаки, що кодуються багатьма генами, кожний з яких окремо незначно впливає на ступінь прояву ознаки.

Полідактилія (багатопалість) – збільшення кількості пальців на кистях чи стопах.

Поліморфізм – наявність у популяції кількох форм гена.

Поліплоїд – клітина, тканина чи організм, що має три або більше наборів хромосом.

Поліфагія – надмірний апетит, обжерливість.

Популяція – сукупність організмів одного виду, що протягом довгого часу (великої кількості поколінь) проживають на певній території, можуть вільно схрещуватися, проте відокремлена від сусідніх сукупностей однією з форм ізоляції.

Прогерія – передчасне старіння організму.

Пробанд – хвора чи здорова особа, яка звернулася за допомогою до лікаря-генетика, та від якої починає складатися родовід.

Прогнатія – надмірний виступ нижньої щелепи.

Птеригій (птеригіум) шиї – природжена тонка складка шкіри на боковій поверхні шиї.

Птоз – опущення верхньої повіки.

Ретрогнатія – зміщення верхньої щелепи назад, порівняно із звичайним абрисом.

Рецесивний – алелі чи ознака, що проявляється тільки у гомозиготи.

Родовід – схема, що демонструє спорідненість між членами однієї родини в двох чи більше поколіннях.

Сегрегант – індивід, що отримав патологічний ген за спадковістю.

Сегрегація – отримання мутантних генів від батьків.

Синдактилія – зрощення двох чи більше пальців частково або повністю.

Синфриз – збільшення або зрощення брів.

Сиреномелія – злиття нижніх кінцівок.

Сибси – брати та сестри пробанда.

Статеві хромосоми – хромосоми, які різняться в представників різної статі та визначають стать людини.

Страбізм – косоокість.

Телекант – збільшення відстані між внутрішніми кутками очей при нормально розташованих орбітах.

Транскрипція – переписування генетичної інформації, закодованої в послідовності нуклеотидів ДНК або нуклеотидів ДНК у вигляді послідовності нуклеотидів молекули РНК.

Трисомія – наявність додаткової хромосоми в каріотипі, внаслідок чого в ядрі соматичної клітини є три гомологічні хромосоми будь-якої пари.

Трансляція – переклад з мови ДНК (алфавіту нуклеотидів) мовою білків (алфавіт амінокислот).

Фен – ознака організму.

Фенокопії – неспадкові фенотипні модифікації, що імітують подібний фенотип спадкової мутації.

Фенопатії – порушення розвитку плода з 3-го місяця онтогенезу до кінця вагітності.

Фенотип – сукупність ознак організму, що є наслідком реалізації генотипу в певних умовах середовища.

Фільтр – відстань між носом та верхньою губою.

Фокомелія – відстань деяких проксимальних частин кінцівок.

Хроматиди – дві подовжені субодиниці дуплікованої хромосоми, що візуалізується в мітозі та мейозі.

Хроматин – комплекс ДНК з білками, являє собою декомпактизовані в інтерфазному ядрі хромосоми.

Хромосома – нитчаста структура в ядрі клітини, що складається з генів, розташованих лінійно; в еукаріотичних клітинах молекула ДНК утворює комплекс із гістонами та іншими білками. Спостерігається та ідентифікується під час мітозу.

Хромосомний набір – сукупність хромосом у ядрі статевої чи соматичної клітини.

Циклопія – одне або подвоєне око, що розташоване посередині лоба.

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА ТА ІНТЕРНЕТ-РЕСУРСИ

Основні:

1. Бочков Н. П. Клиническая генетика / Н. П. Бочков. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 448с.
2. Бужієвська Т. І. Основи медичної генетики / Т. І. Бужієвська. – Київ : Здоров'я, 2001. – 135 с.
3. Гинтер Е. К. Медична генетика: Підручник для медвузів / Е. К. Гинтер. – М. : Медицина, 2003. – 156 с.
4. Дронин М. С. Основи медичинської генетики / М. С. Дронин. – Минск : Вышэйш. шк., 1978. – 95 с.
5. Медична генетика : підруч. / О.Я. Гречаніна, Р. Хоффман, Р.В. Богатирьова [та ін.]; за ред. О.Я. Гречаніної, Р.В. Богатирьової, О.П. Волосовця. – К.: Медицина, 2007. – 536 с.
6. Медична біологія: Підручник для ВНЗ III-IV рівнів викладання / За ред. В. М. Пішака, Ю. І. Бажори. – Вінниця : Нова книга, 2009. – 608 с.
7. Павличенко В.І. Основы молекулярной биологии и генетики: учеб. пособие для студ. мед. вузов / В.І. Павличенко, А.В. Абрамов. – Дн-ск: ИМА-пресс, 2006. – 467 с.
8. Пішак В.П. Медична біологія, паразитологія та генетика: практикум / В.П. Пішак, О.І. Захарчук. – 2-е вид., перероб. та доп. – Чернівці, 2011. – 648 с.
9. Путинцева Г. Й. Медична генетика: Підручник / Г. Й. Путинцева. – К. : Медицина, 2008. – 392 с.
10. Романенко О. В. Медична біологія: Посібник з практичних занять / О. В. Романенко, М. Г. Кравчук, В. М. Грінкевич. – К. : Здоров'я, 2005. – 372 с.
11. Романенко О. В. Біологія : Посібник з практичних занять / О. В. Романенко, М. Г. Кравчук, В. М. Грінкевич. – К. : Медицина, 2006. – 176 с.
12. Салаяк Н.О. Навчальний посібник з медичної генетики : навч. посібник / Н. О. Салаяк, М. С. Панкевич; за ред. М. Б. Шегедин. – 2-е вид., випр. – К. : ВСВ «Медицина», 2015. – 144 с.
13. Сорокман Т. В. Клінічна генетика / Т. В. Сорокман, В. П. Пішак, І. В. Ластівка. – Чернівці : Медуніверситет, 2006. – 449 с.
14. Стрельчук С. І. Генетика з основами селекції / С. І. Стрельчук, С. В. Демідов, Г. Д. Бердишев. – К. : Фітосоціоцентр, 2000. – 292 с.
15. Шевчук Т. Я. Генетика людини: Навчально-методичне видання. Опорний конспект лекцій / Т. Я. Шевчук, О. Р. Дмитроца, С. Є. Швайко, Н. М. Руднік. – Луцьк : «Вежа» видавництво Волинського нац. ун-ту ім. Лесі Українки, 2009. – С. 96.
16. Шевчук Т. Я. Сучасні проблеми спадковості. Конспект лекцій. Навчальний посібник / Т. Я. Шевчук, О. Р. Дмитроца. – Луцьк : «Вежа» видавництво Волинського нац. ун-ту ім. Лесі Українки, 2011. – 124 с.
17. Шевчук Т. Я. Сучасні проблеми спадковості: навчально-методичні матеріали для лабораторних занять / Т. Я. Шевчук, О. Р. Дмитроца. – Луцьк : РВВ «Вежа» Волинського нац. ун-ту ім. Лесі Українки, 2011. – 36 с.
18. Шевчук Т.Я. Сучасні проблеми спадковості : робоча програма навчальної дисципліни / Тетяна Яківна Шевчук. – Луцьк, 2013. – 20 с.
19. Shevchuk T. Ya. Modern problems of heredity: Educational materials for practical lessons/ compiler T. Ja. Shevchuk. – Lutsk, 2013. – 36 с.
20. Tetiana Shevchuk. Current problems of the heredity: studing program of the special course / compiler T. Ja. Shevchuk. – Lutsk : PD «Vezha» of Lesya Ukrainka Eastern National University, 2014. – 19 с.
21. Шевчук Т. Я. Сучасні проблеми спадковості: дистанційний курс навчальної дисципліни // Витяг із протоколу № 9 засідання науково-методичної ради

Східноєвропейського національного університету імені Лесі Українки від 18 травня 2016 року.
<http://esnuir.eunu.edu.ua/moodle>

Додаткова література:

1. Бажора Ю. Й. Клиническая генетика : Учеб. пособие к практ. занятиям / Ю. Й. Бажора, А. В. Шевеленкова. – Одесса : Одесский медуниверситет, 2001. – 145 с.
2. Бердишев Г. Д. Медична генетика / Г. Д. Бердишев, І. Ф. Криворучко. – К. : Вища шк., 1993. – 336 с.
3. Бочков Н. П. Наследственность человека и мутагены внешней среды / Н. П. Бочков, А. Н. Чеботарев. – М. : Медицина, 1989. – 269с.
4. Генетическая медицина / В.Н. Запорожан, В.А. Кордюм, Ю.И. Бажора [и др.]; под ред. В. Н. Запорожана. – Одесса, 2008.– 432 с.
5. Запорожан В. М. Спадкові захворювання і природжені вади розвитку в перинатологічній практиці / В. М. Запорожан, А. М. Сердюк, Ю. І. Бажора. – К. : Здоров'я, 1997. – 360 с.
6. Захаров А. Ф. Хромосомы человека (Атлас) / А. Ф. Захаров, В. А. Бенюш, Н. П. Кулешов, Л. И. Барановская. – М. : Медицина, 1982. – 264 с.
7. Козлова С. Й. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование / С. Й. Козлова, Н. С. Демикова. – М. : Практика, 1996. – 416с.
8. Медична генетика: навч.-метод. посіб. / В.Е. Маркевич [та ін.]. – Суми: СДУ, 2011. – 388 с.
9. Романенко О. В. Медична генетика. Задачі. Тести. Вправи / О. В. Романенко, Г. Й. Путинцева, С. М. Пилявська, Т. А. Решетняк. – К. : Вища шк., 1996. – 135 с.
10. Руднік Н. Роль цитогенетичної діагностики у виявленні хромосомної патології та поліморфізм хромосом у постнатальному періоді розвитку у Волинській області / Н. М. Руднік, Т. Я. Шевчук, Т. Ф. Поручинська // Науковий вісник СНУ імені Лесі Українки. Серія: Біологічні науки. – 2015. – №2 (302). – С. 204-211.
11. Фогель Ф. Генетика человека: в 3 т. / Ф. Фогель, А. Мотульский. – М. : Мир, 1990. – Т. 1. История. Хромосомы человека. Формальная генетика. – 308 с. ; Т. 2. Действие генов. Мутации. Популяционная генетика. – 379 с. ; Т. 3. Эволюция человека. Генетика поведения. Практические аспекты. – 366 с.

ЗМІСТ

Вступ.....	3
Навчальна програма спецкурсу "Генетика людини"	6
Цитологічні основи спадковості. Структурна організація геному людини	9
Закономірності успадкування ознак. Хромосомна теорія спадковості. Взаємодія генів.....	28
Спадковість і середовище.....	52
Спадковість і патологія.....	71
Медико-генетичні аспекти сім'ї.....	102
Словник термінів.....	115
Список рекомендованої літератури.....	123

