

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХЕРСОНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ФАКУЛЬТЕТ БІОЛОГІЇ, ГЕОГРАФІЇ ТА ЕКОЛОГІЇ
КАФЕДРА БІОЛОГІЇ ЛЮДИНИ ТА ІМУНОЛОГІЇ**

А.В. Шкуропат

**ГЕНЕТИКА З ОСНОВАМИ СЕЛЕКЦІЇ
Частина 1. Цитологічні основи спадковості
ПРАКТИКУМ**

з обов'язкової освітньої компоненти

«ГЕНЕТИКА З ОСНОВАМИ СЕЛЕКЦІЇ»

для здобувачів першого (бакалаврського) рівня вищої освіти
спеціальності А4 Середня освіта спеціалізації А4.05 Біологія та здоров'я
людини, Е1 Біології та біохімії

Івано-Франківськ, 2025

УДК 575(072+075)

Ш 67

Рекомендовано
вченою радою Херсонського державного університету
(протокол від «24» листопада 2025р. №3).

Відомості про автора: Шкуропат А.В., кандидат біологічних наук, доцент кафедри біології людини та імунології Херсонського державного університету

Рецензенти:

Сімчук А.П., доктор біологічних наук, професор кафедри біології та екології Карпатського національного університету імені Василя Стефаника

Сіренко А.Г., кандидат біологічних наук, доцент кафедри біології та екології Карпатського національного університету імені Василя Стефаника

Шкуропат А.В. Генетика з основами селекції. Частина 1. Цитологічні основи спадковості: практикум для здобувачів першого (бакалаврського) рівня вищої освіти спеціальностей А4 Середня освіта спеціалізації А4.05 Біологія та здоров'я людини, Е1 Біології та біохімії / А.В.Шкуропат. - Івано-Франківськ, 2025. - 53.

ISBN 978-617-8670-26-9 (електронне видання)

Анотація: видання містить завдання теоретичні відомості з зазначених тем, приклади розв'язання задач та завдання для самостійної роботи, які охоплюють питання цитологічних основ спадковості. А саме: хімічну будову нуклеїнових кислот, типи нуклеїнових кислот, будову гена, процеси транскрипції, процесінгу іРНК, трансляції, властивості генетичного коду, будову хромосом, хромосомну теорію спадковості, каріотип, цитогенетичне дослідження.

Рекомендовано здобувачам першого (бакалаврського) рівня вищої освіти, спеціальності А4 Середня освіта спеціалізації А4.05 Біологія та здоров'я людини (014 Середня освіта спеціалізації 014.05 Біологія та здоров'я людини), Е1 Біології та біохімії (091 Біології та біохімії)

ISBN 978-617-8670-26-9 (електронне видання)

УДК 575(072+075)

© Шкуропат А., 2025

©ХДУ, 2025

ЗМІСТ
навчально-методичного посібника

	стор
Передмова	4
Критерії оцінювання	5
Розділ 1. НУКЛЕЙНОВІ КИСЛОТИ. БУДОВА ГЕНА	6
Розділ 2. ТРАНСКРИПЦІЯ	19
Розділ 3. ТРАНСЛЯЦІЯ	28
Розділ 4. ХРОМОСОМИ ЯК ОДИНИЦІ СПАДКОВOSTІ. КАРІОТИП	39

Шановний здобувачу освіти!

Перед тобою стоїть захоплююче завдання – освоєння фундаменту сучасної біології, і цей навчально-методичний посібник покликаний стати твоїм надійним помічником у цьому процесі.

Навчально-методичний посібник «Генетика з основ селекції. Частина 1. Цитологічні основи спадковості» є ключем до розуміння генетичних механізмів, які лежать в основі спадковості, мінливості та біологічної еволюції.

Вивчення матеріалу, представленого тут, є необхідною базою для розуміння сучасних методів скринінгу та діагностики, а також для участі у наукових дослідженнях. Зокрема, ми зосередимося на таких наступних блоках. Молекулярна основа спадковості: вивчення хімічної будови нуклеїнових кислот (ДНК, РНК), їхніх типів, будови гена та центральних процесів біосинтезу білка (транскрипції, процесінгу іРНК, трансляції). Основи цитогенетики: докладний розгляд властивостей генетичного коду, будови хромосом, хромосомної теорії спадковості, поняття каріотипу та методів цитогенетичного дослідження.

Цей посібник структурований таким чином, щоб максимально ефективно організувати твою самостійну роботу у позааудиторний час:

- Теоретичний блок. Після викладу теоретичного матеріалу ти знайдеш чіткі формулювання для самоконтролю.*
- Практичні завдання та задачі. Виконання завдань та самостійне розв'язання задач на вивчені теми є критично важливим. Це не просто сприяє закріпленню отриманих знань, а й розвиває аналітичне мислення, звертаючи твою увагу на тонкощі цитологічних основ спадковості, які є визначальними у біомедицині.*
- Контроль. Регулярна робота з посібником дозволить тобі систематизувати знання, підготуватися до практичних занять та успішно пройти підсумковий контроль.*

Використовуй цей посібник як інтерактивний інструмент: вивчай, аналізуй, розв'язуй і перевіряй. Бажаємо тобі успіху у вивченні генетики!

Критерії оцінювання виконаного завдання

Кожна тема розділу «Генетика з основами селекції. Частина 1. Цитологічні основи спадковості» оцінюється у 10 балів. Завдання де обов'язкові до виконання і бали, отримані за їх виконання входять у загальну оцінку з «Генетики з основами селекції».

<i>Критерії оцінювання рівня знань виконаних завдань</i>	
<i>Бали</i>	Критерії оцінювання
9-10	Здобувач демонструє високий рівень автономності та глибоке осмислення матеріалу. Здобувач здатен аргументовано та вичерпно пояснити кожен крок і відповідь.
7-8	Здобувач демонструє повні, глибоко інтегровані знання матеріалу. Усі лабораторні завдання виконано успішно, що підтверджує міцну практичну підготовку. Здобувач виявляє здатність до самостійного поповнення та оновлення знань, що є ключовим для подальшого професійного розвитку. У викладі матеріалу присутні одиничні, некритичні неточності, які не впливають на загальне розуміння теми.
5-6	Здобувач потребує значної підтримки та методичного керівництва для самостійного виконання завдань. Пояснення відповідей є фрагментарними і не демонструють цілісного розуміння причинно-наслідкових зв'язків. У виконаних рисунках є структурні невідповідності, а відповіді на питання — неповні. Однак, студент володіє достатнім обсягом основного матеріалу для продовження навчання та майбутньої фахової діяльності. Виявлені суттєві помилки у практичних навичках можуть бути успішно усунені за допомогою цілеспрямованої консультації викладача
3-4	Здобувач не зміг самостійно впоратися з поставленими завданнями. Його відповіді є поверховими та фрагментарними, що свідчить про початковий рівень засвоєння ключових концепцій. Для успішного продовження роботи необхідно суттєво поглибити фундаментальні уявлення про предмет вивчення. Рекомендовано зосередитися на базовому теоретичному матеріалі перед переходом до практичних або аналітичних завдань
1-2	Навички самостійного виконання завдання не сформовані. Здобувач неспроможний надати будь-які пояснення до виконаної роботи, що вказує на повну відсутність розуміння матеріалу. Використання термінологічного апарату відсутнє; усі спроби пояснень зведені до побутового рівня.

Розділ 1.

НУКЛЕЇНОВІ КИСЛОТИ. БУДОВА ГЕНА

Мета: сформувати глибоке розуміння ДНК як носія генетичної інформації та матриці спадковості, а також визначити принципи структурної та функціональної організації гена; усвідомити фундаментальність законів молекулярної генетики як універсальної основи життя на Землі та важливість знань про будову гена для розуміння спадкових захворювань і генної інженерії

Список рекомендованих джерел:

1. Color Atlas of Genetics, 3rd edition, revised and updated. – Thieme Verlagsgruppe, 2006. – 496 p.
2. Human Molecular Genetics / T. Strachan, A. P. Read. – 5th ed. – New York : Garland Science, 2019. – 776 p.
3. Molecular Biology of the Gene / J. D. Watson, A. A. Baker, S. P. Bell, [et al.]. – 7th ed. – New York : Pearson, 2014. – 886 p.
4. Thompson & Thompson Genetics in Medicine / R. L. Nussbaum, R. R. McInnes, H. F. Willard. – 8th ed. – Philadelphia : Saunders, 2016. – 656
5. Turnpenny P.D., Ellard S., Cleaver R. Elements of Medical Genetics, 16th Edition. – Elsevier, 2020. – 448 p.
6. База даних Pubmed статей у біологічних журналах <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
7. Демидов С.В., Бердишев Г.Д., Топчий Н.М., Черненко К.Д. Генетика: підручник. – К.: Фітосоціоцентр, 2007. – 411 с.
8. Запорожан В.М., Бажора Ю.І., Шевеленкова А.В., Чеснокова М.М. Медична генетика: підручник. – Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2005. – 260 с.
9. Ніколайчук В.І. Збірник задач з генетики: Навч. посібник для студ. вузів.- Ужгород: Б. Б. Надь, 2001. – 176 с.
10. Ніколайчук В.І., Вакерич М.М. Генетика: підруч. для вищ.навч.закл. - Ужгород, Гражда, 2013.- 504 с.
11. Помогайбо В.М. Петрушов А.В. Генетика людини: Навчальний посібник.- К.: Академія, 2014. – 278 с.
12. Сиволоб А.В. Генетика: Підручник. – К.: Видавничо-поліграфічний центр "Київський університет", 2008. – 320 с.
13. Тоцький В.М. Генетика: Підручник для студ.біол.спец.ун-тів.- Одеса: Астропринт, 2008.- 712 с.
14. відео “Нуклеїнові кислоти” <https://www.youtube.com/watch?v=xZJFY31GBrE>
15. відео “Будова гена” <https://www.youtube.com/watch?v=sECcWd5ctiQ>

Питання для самопідготовки:

1. Хімічний склад нуклеїнових кислот. Нуклеотид
2. Відмінності між ДНК та РНК (цукри, азотисті основи).
3. Правило комплементарності основ (для ДНК та РНК).
4. Структура ДНК - первинна, вторинна (модель Уотсона і Кріка)
5. Типи РНК (іРНК, тРНК, рРНК) та їх функцій у клітині
6. Визначення та класифікація гена

7. Кодуючі та некодуючі послідовності
8. Будова гена у прокаріот
9. Будова гена у еукаріот

Теоретичні відомості з теми

Нуклеїнові кислоти являються біополімерами, мономерами яких є **нуклеотиди**. Нуклеотид, в свою чергу, складається з трьох компонентів (рис. 1.1):

- **азотиста (нітрогеновмісна) основа**, яка за своєю хімічною структурою може відноситися до двох груп - пурини (двокільцеві - аденін (A) і гуанін (G) та піримідини (однокільцеві - цитозин (C), тимін (T) та урацил (U)). При чому тимін міститься тільки в нуклеотидах ДНК, а урацил - РНК

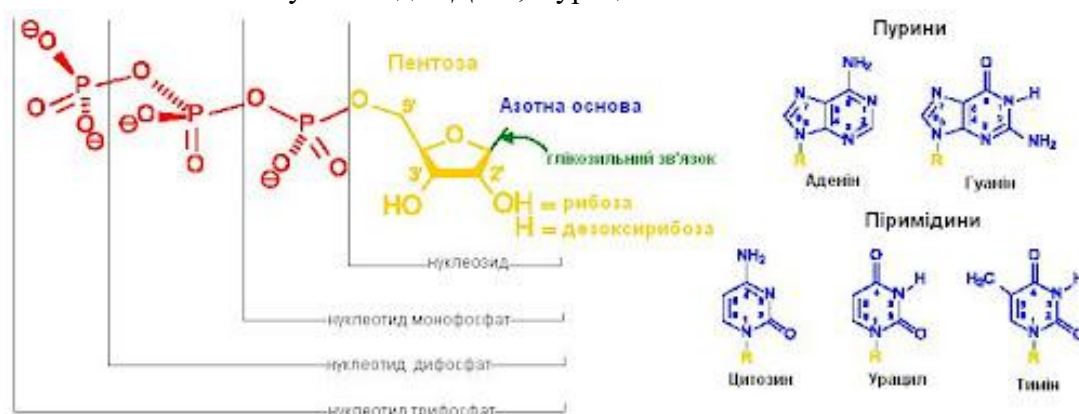


Рис. 1.1 - Схематична будова нуклеотиду

- **пентоза** - моносахарид, п'ятивуглецевий цукор. В склад нуклеотидів може входити два види пентоз - дезоксирибоза та оксирибоза, чи просто, рибоза. Нуклеотиди, до складу яких входить дезоксирибоза, називаються дезоксинуклеотиди. Нуклеотиди, до складу яких входить рибоза - рибонуклеотиди.
- **фосфатна група** - залишок ортофосфатної кислоти, що надає нуклеїновим кислотам негативний заряд і забезпечує зв'язок між сусідніми нуклеотидами.

Нуклеотиди в нуклеїнових кислотах з'єднуються між собою за допомогою міцних ковалентних зв'язків між фосфатною групою одного нуклеотиду та ОН-групою пентози сусіднього нуклеотиду. Цей зв'язок називається фосфодіефірним та формує міцний цукрово-фосфатний кістяк, що об'єднує нуклеотиди в полінуклеотидний ланцюг.

Напрямок ланцюга нуклеїнової кислоти завжди визначається нумерацією атомів вуглецю пентози (рибози або дезоксирибози) у складі нуклеотиду. Це надає ланцюгу полярності і є критично важливим для всіх процесів спадковості (реплікації, транскрипції та трансляції).

- **5' (П'ять-прим)-кінець:** Це той кінець ланцюга, де до 5'-атома вуглецю кінцевої пентози приєднана вільна фосфатна група (P).
- **3' (Три-прим)-кінець:** Це той кінець ланцюга, де до 3'-атома вуглецю кінцевої пентози приєднана вільна гідроксильна група (ОН).

Усі процеси синтезу нуклеїнових кислот відбуваються лише в одному напрямку: від 5' до 3' ($5' \rightarrow 3'$). Це означає, що нові нуклеотиди завжди приєднуються до 3'-кінця.

Рибонуклеїнові кислоти (РНК) є універсальними молекулами, які відіграють ключову роль у реалізації генетичної інформації, виступаючи як посередники між ДНК (сховищем інформації) та білками (виконавцями функцій). На відміну від двоспиральної ДНК, РНК є, як правило, одноланцюговою молекулою. Існує три основні типи РНК, без яких неможливий синтез жодного білка.

Інформаційна (матрична) РНК (іРНК). Є фактично “робочою копією” гена. Функція іРНК - перенесення генетичної інформації з ядра (тобто ДНК) до цитоплазми, де буде відбуватися синтез білка. іРНК слугує безпосередньою матрицею для синтезу поліпептидного ланцюга. Синтезується іРНК в процесі транскрипції на одному з ланцюгів ДНК. У еукаріот перед виходом з ядра пре-іРНК проходить процесінг - кепування, поліаденілювання та сплайсинг, в результаті якого утворюється зріла іРНК. Цей вид РНК є найбільш нестабільним і швидко руйнується в цитоплазмі після виконання своєї функції. Вміст іРНК в клітині складає близько 2%.

Транспортна РНК (тРНК). Виконує функцію “перекладача” мови нуклеотидів на мову амінокислот. тРНК доставляє амінокислоти у місце синтезу білка. Кожна тРНК може переносити лише один вид амінокислоти до місця синтезу білка. тРНК транспортує конкретну амінокислоту та розпізнає відповідний кодон, що відповідає цій амінокислоті. У клітині тРНК складає близько 15%.

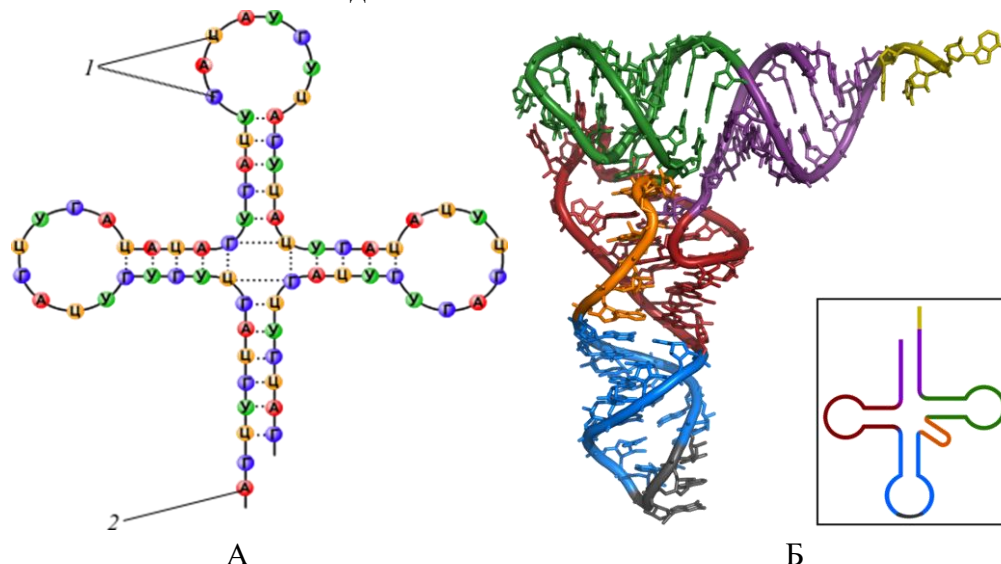


Рис. 1.2 - Схематичне зображення вторинної (А) та третинної (Б) структури тРНК

тРНК складається близько з 70-80 нуклеотидів. Вона містить дві важливі для функціонування ділянки - акцепторну ділянку та антикодон (рис. 1.2). Акцепторна ділянка необхідна для приєднання амінокислоти, при чому лише одного виду. Антикодон - це послідовність з 3-х нуклеотидів, що є компліментарна до кодону іРНК. Завдяки водневим зв'язкам, що утворюються між нуклеотидами тРНК вона набуває вторинної структури, що схожа на листок конюшини. Внаслідок взаємодій між

шпильками вторинної структури утворюється третинна структура - L-подібна структура. тРНК мають таку властивість як специфічність - тобто є мінімум одна тРНК для кожної з 20 амінокислот. Це забезпечує точність "перекладу" генетичного коду.

Рибосомальна РНК (рРНК). Є структурною та каталітичною основою рибосоми - молекулярні машини, що здійснюють синтез білка. Основна функція - каталіз (рибозими) приєднання амінокислот за допомогою пептидного зв'язку з утворенням поліпептидного ланцюга. рРНК в клітині міститься найбільше - до 80%. У еукаріотів рРНК синтезується в ядерці, де разом з білками формують малу та велику субодиниці рибосоми.

Рибозими - молекули РНК, що мають каталітичні властивості та можуть поводити себе як ферменти, тобто здатні каталізувати біохімічні реакції. У 1989 році Томас Роберт Чек та Сідні Олтман отримали Нобелівську премію з хімії за відкриття каталітичних властивостей РНК (рибозимів).

Окрім зазначених РНК існують і інші типи РНК, що беруть участь в регуляції експресії генів, модифікації інших нуклеїнових кислот та клітинному захисті від вірусів. До них відносяться (перелік не є вичерпним):

- **малі ядерні РНК (мяРНК / snRNA)** - центральні компоненти сплайсосоми — великого молекулярного комплексу, який відповідає за сплайсинг (видалення інтронів та зшивання екзонів) з пре-іРНК у ядрі еукаріотів. Без мяРНК неможливе утворення зрілої мРНК
- **мікроРНК (міРНК / miRNA)** - приймає участь у посттранскрипційній регуляції генів. Ці короткі (близько 22 нуклеотидів) одноланцюгові молекули зв'язуються з комплементарними ділянками цільової іРНК, що зазвичай призводить до блокування трансляції цієї мРНК або її деградації. Вони відіграють ключову роль у розвитку, диференціації клітин та онкогенезі
- **малі інтерферуючі РНК (siRNA)** - захист геному та РНК-інтерференція. siRNA зазвичай походять від дволанцюгових РНК (наприклад, вірусних) і є частиною механізму клітинного імунітету. Вони спрямовують комплекс RISC (РНК-індукований комплекс вимкнення) на повністю комплементарні іРНК, що призводить до їхнього розщеплення.
- **PIWI-взаємодіючі РНК (піРНК / piRNA)** - приймають участь у захисті статевих клітин від мобільних генетичних елементів (транспозонів). піРНК — це найдовший клас малих РНК (24-31 нуклеотид). Вони працюють у комплексі з PIWI-білками та блокують експресію "стрибаючих генів", запобігаючи пошкодженню геному, яке може передаватися наступному поколінню
- **малі ядерцеві РНК (snoRNA)** - приймають участь у хімічній модифікації рРНК та тРНК (наприклад, метилювання або перетворення уридину на псевдоуридин). Це критично важливо для правильної збірки рибосом та функціонування тРНК.
- **довгі некодуючі РНК (lncRNA)** - виконують структурну та регуляторну функцію. Це довгі молекули РНК (понад 200 нуклеотидів), які не кодують білок. Вони можуть регулювати експресію генів шляхом взаємодії з ДНК, мРНК або білками, наприклад, беручи участь у інактивації Х-хромосоми у жінок

Дезоксирибонуклеїнові кислоти (ДНК). Молекула ДНК забезпечує стабільне зберігання генетичної інформації. ДНК може мати первинну та вторинну структуру. Первинна структура ДНК представляє собою лінійну послідовність нуклеотидів. Фосфатні групи одних нуклеотидів формують фосфодієфірний зв'язок із дезоксирибозами інших груп - утворюють цукрово-фосфатний кістяк первинної структури молекули ДНК.

Вторинна структура - це подвійна спіраль, що утворена двома полінуклеотидними ланцюгами (рис. 1.3). Модель вторинної будови була запропонована Джеймсом Уотсом та Френсісом Кріком у 1953 році. Відкриття вторинної структури ДНК стало клічем в розумінні механізмів транскрипції, реплікації ДНК та збереженні спадкового матеріалу. Два ланцюги ДНК, що утворюють вторинну будову розташовуються назустріч один одному, тобто 5'-кінець одного ланцюга буде відповідати 3' -кінцю іншого. Такі ланцюги називаються антипаралельними.

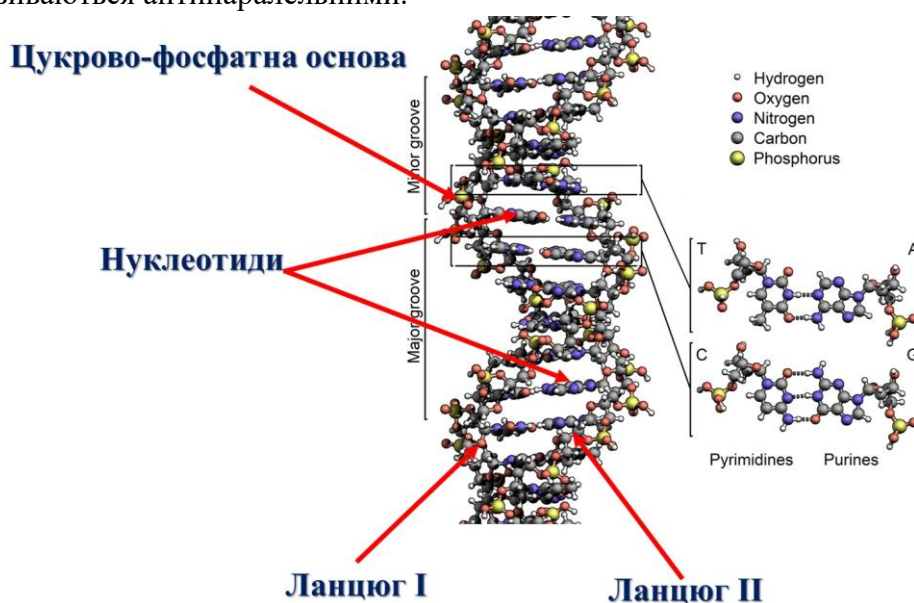


Рис. 1.3 - Вторинна будова ДНК

Два ланцюги зв'язані між собою за допомогою водневих зв'язків між азотистими основами двох сусідніх ланцюгів. Ланцюги спіральсно закручені навколо спільної осі (рис. 1.4). Зовні розташовується гідрофільний цукрово-фосфатний кістяк, і гідрофобні азотисті основи обох ланцюгів розташовані всередині. Подвійна спіраль робить віток із кроком 10 пар нуклеотидів, що включає дві борозеньки - велику та малу, що є важливим для приєднання регуляторних білків.

Первинна структура ДНК забезпечує реалізацію генетичної інформації, а вторинна - її стабілізацію та збереження.

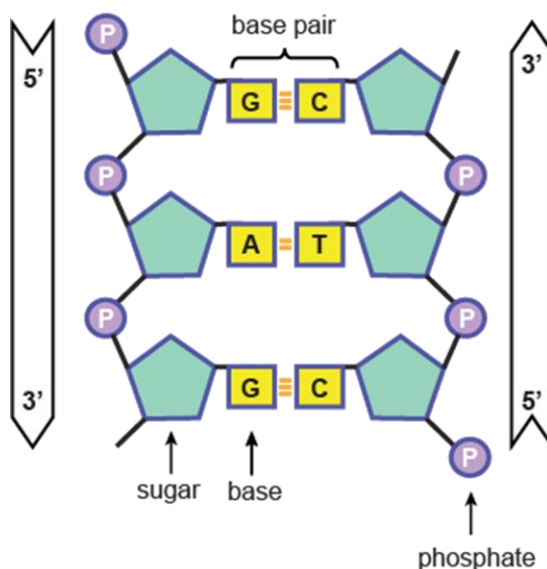


Рис. 1.4 - Схематичне розташування двох ланцюгів ДНК один відносно одного у вторинній структурі

Принцип компліментарності - фундаментальний принцип молекулярної біології та молекулярної генетики, що описує взаємодію між нуклеотидами в нуклеїнових кислотах. В 1950 році Ервін Чаргафф встановив, що в молекулі ДНК кількість аденіну дорівнює кількості тиміну, а кількість цитозину - кількості гуаніну. В цьому і заключається принцип компліментарності, за яким азотисті основи утворюють водневі зв'язки між собою, що забезпечує стабільність у функціонуванні молекул. Згідно цього принципу пурин завжди зв'язується з піримідином. Аденін завжди утворює зв'язки з тиміном, гуанін з цитозином. В РНК навпроти аденіну замість тиміну стає урацил. Принцип компліментарності лежить в основі процесів реплікації, транскрипції, трансляції, репарації. Цей принцип забезпечує точність передачі генетичної інформації.

Виходячи з принципу компліментарності ($A=T$, $C=G$), сума аденіну та гуаніну дорівнює сумі тиміну та цитозину $A+G = T+C$, тобто $(A+T) + (G+C) = 100\%$. Цей наслідок з принципу компліментарності справедливий тільки для молекули ДНК.

Ген - ділянка ДНК, яка несе інформацію, необхідну для синтезу одного функціонального продукту. Цим продуктом може бути або поліпептид або функціональна молекула РНК (тРНК, рРНК, міРНК тощо). Тобто, можна дати наступне визначення, ген - послідовність нуклеотидів, що транскрибується в єдину молекулу РНК і кодує білок або функціональну РНК.

Існує кілька підходів у класифікації генів:

- за типом синтезованого продукту - протеїнокодуєчі гени (кодують поліпептиди) та гени РНК (кодують різноманітні функціональні типи РНК)
- за функцією - структурні (кодують протеїни чи РНК, що виконують певну функцію у метаболізмі) та регуляторні (кодують фактор транскрипції або регуляторні РНК)

До складу протеїнокодуєчого гена входять не тільки кодуєчі ділянки, тобто ті, які кодують амінокислотну послідовність поліпептиду. Сучасна молекулярна біологія розглядає ген як комплексний модуль, що складається з регуляторної та кодуєчої частин (рис. 1.5).

Узагальнено будову гена еукаріота можна зобразити наступним чином:

Промотор→TSS→Лідер(5'-UTR)→Старт-кодон→Екзони/Інтрони→Стоп-кодон→
Термінатор←TES←Трейлер(3'-UTR)←

Промотор (Promoter) - це ключова стартова ділянка, розташована перед кодуючою частиною. До неї приєднується фермент РНК-полімераза та інші білки, необхідні для початку транскрипції (синтезу РНК). Промотор визначає місце старту і напрямок зчитування гена. Промотор складається з декількох десятків - кількох сотень нуклеотидів в залежності від гену. Це послідовність перед точкою початком транскрипції, що відповідає за посадку РНК-полімерази.

Промотор прокаріот має простішу будову за промотори еукаріот та містять дві критичних області - -10 нуклеотид (рахунок від TSS) містить ТАТААТ (бокс Прібнова) відіграє роль у зв'язування σ -фактора та -35 нуклеотид консервативна ділянка. Послідовність -10 н. та -35 н. може варіювати та визначати тонкі варіації у експресії генів.

У еукаріотів промотор має специфічну корову частину (core). Корова частина промотора еукаріотів відсутні консенсусні послідовності. У більшості протеїнокодуєчих генах еукаріотів міститься ТАТА-бокс, розташований -30 н., але може варіювати. З цієї ділянкою зв'язуються базальні фактори транскрипції (аналог σ -фактора прокаріот)

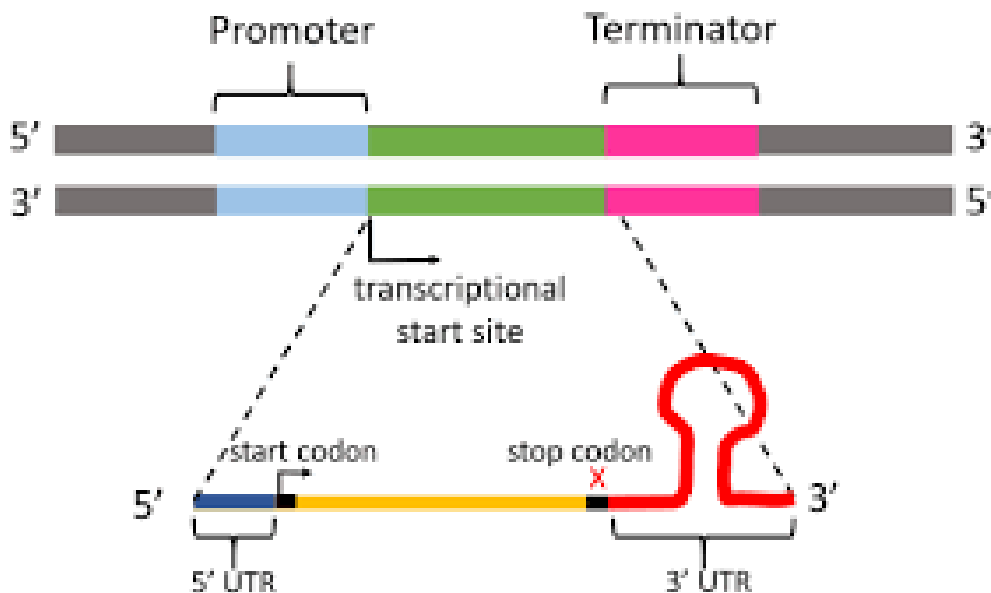


Рис. 1.5 - Схема будови гена

TSS (Transcription Start Site, точка початку транскрипції) - це специфічне місце на ланцюзі ДНК, де починається транскрипція, що позначає початок синтезу РНК. Тобто, це 1 нуклеотид, з якого РНК-полімераза починає синтез РНК. Знаходиться всередині або відразу після промотора. Завжди позначається як +1 н. Ідентифікація TSS має вирішальне значення для розуміння структури генів, регуляції експресії генів та створення різних ізоформ транскриптів.

Лідер (5'-UTR, 5'-Untranslated Region, 5'-некодуєча ділянка) - знаходиться між TSS та старт-кодоном (AUG). Важлива для приєднання рибосоми та регуляції

трансляції. Некодуючий участок молекули іРНК, який розташовується перед кодуючою послідовністю білка. Він відіграє важливу роль у регуляції трансляції, впливаючи на стабільність, локалізацію та ефективність синтезу білка. У 5'-UTR містяться різні регуляторні елементи, які взаємодіють з білками та іншими молекулами для контролю експресії генів. 5'-UTR містить послідовності, що зв'язують рибосоми, а також елементи, що контролюють початок та швидкість трансляції білка. Структура 5'-UTR може впливати на стійкість мРНК до деградації, що також позначається на рівні експресії білка. Деякі послідовності в 5'-UTR можуть визначати місцезнаходження мРНК всередині клітини, впливаючи на синтез білків у певних компартментах. 5'-UTR може формувати складні вторинні структури (наприклад, шпильки), які є важливими для регуляції трансляції.

Старт-кодон - це кодон, що кодує першу амінокислоту майбутнього протеїну. Старт-кодон - це кодон AUG, що кодує амінокислоту метіонін. Це є універсальним сигналом ініціації трансляції.

Екзони - кодуючі ділянки гена, містять генетичну інформацію, яка залишається у зрілій іРНК і йде на трансляцію (експресується).

Інтрони - ділянка ДНК, яка є частиною гена, проте, не містить інформації про амінокислотну послідовність, тобто є некодуючою частиною гена. Інтрони розташовуються між екзонами, транскрибуються в пре-іРНК, а потім вирізаються під час процесингу пре-іРНК. Наявність інтронів в гені є характерною рисою геному еукаріот, у прокаріот кодуєча частина є безперервною та не містить інтронів.

Стоп-кодон (кодон термінації трансляції) - це кодони, що сигналізують про завершення синтезу поліпептидного ланцюга. До стандартних стоп-кодонів відносяться UAA, UAG, UGA. Їм у таблиці генетичного коду не відповідає жодна амінокислота і коли рибосома доходить до такого кодону, нова тРНК не приносить жодну амінокислоту, то це ініціює дисоціацію рибосоми та завершення синтезу поліпептида. Ще стоп-кодони носять назву нонсенс-кодон через те, що не кодують жодної амінокислоти.

Трейлер (3'-UTR, 3'-Untranslated Region, 3'-некодуюча ділянка) - це ділянка некодуєчої ДНК, що слідує одразу після стоп-кодону. Містить регуляторні ділянки, що впливають на посттранскрипційну обробку іРНК, її поліаденілювання, локалізацію у клітині та стабільність. Трейлер містить сайти зв'язування з регуляторними білками та міРНК, що можуть знижувати трансляцію чи, взагалі, викликати деградацію іРНК в цитоплазмі клітини.

TES (Transcription End Site, точка кінця транскрипції) - це специфічна послідовність на матриці ДНК, яка сигналізує про кінець транскрипції та змушує РНК-полімеразу вивільняти щойно синтезований РНК-транскрипт з ДНК. Ці сигнали термінації є вирішальними для формування транскриптома, забезпечення точної експресії генів шляхом визначення меж генів та впливу на стабільність і функцію отриманих молекул РНК.

Термінатор - місце, де РНК-полімераза від'єднується. Спільно з промотором термінатор допомагає регулювати експресію гена, контролюючи початок і кінець синтезу його продукту.

Гени **прокаріотичних організмів** (бактерій та архей) мають значно простішу та компактнішу організацію порівняно з еукаріотами. Їхня будова оптимізована для швидкої та ефективної експресії (синтезу білка). Головна особливість прокаріотичних генів є відсутність інтронів. Кодуюча частина гена є безперервною. Уся інформація, що транскрибується, одразу стає зрілою іРНК і використовується для синтезу білка. Завдяки цьому сплайсинг у прокаріотів, як правило, не відбувається. Групи генів, які кодують ферменти, що працюють разом в одному метаболічному шляху, часто об'єднані в єдиний функціональний блок, який називається оперон. Оскільки прокаріоти не мають ядра, транскрипція та трансляція відбуваються майже одночасно у цитоплазмі. Рибосоми можуть почати синтезувати білок на 5'-кінці іРНК ще до того, як РНК-полімераза завершить синтез 3'-кінця. Ця "зчепленість" є ключовим фактором швидкої адаптації прокаріот до змін середовища.

Практичні завдання з теми

Розв'язання задач з теми "Нуклеїнові кислоти. Будова гена"

Для розв'язання задач потрібно пам'ятати константи, пов'язані із будовою та функціонуванням нуклеїнових кислот:

Один виток ДНК – 10 пар нуклеотидів

Довжина одного нуклеотиду в ланцюзі ДНК – 0,34 нм

Довжина витка ДНК – 10 нуклеотидів * 0,34 нм (довжини одного нуклеотиду) = 3,4 нм

Молекулярна маса нуклеотиду – 345 г/моль

Молекулярна маса амінокислоти – 120 г/моль

Нуклеотиди утворюють компліментарні пари (А-Т(У), С-Г)

Між А та Т утворюється 2 водневих зв'язки у двох ланцюгах ДНК, між С та Г - 3

Правило Чаргаффа (для ДНК):

1. сума нуклеотидів А = сумі нуклеотидів Т
сума нуклеотидів С = сумі нуклеотидів Г
2. (А+Г) = (Т+С)

ЗАВДАННЯ 1. Розв'язання задач на визначення маси та довжини фрагмента ДНК

Задача. Ділянка гена еукаріота містить 900 пар нуклеотидів (п.н.). Відомо, що ця ділянка містить один інтрон довжиною 150 нуклеотидів, який видалається під час сплайсингу. Трансляція починається з першого кодона.

- а) Визначте довжину синтезованої пре-іРНК (у нуклеотидах та нм).
- б) Визначте довжину зрілої іРНК після сплайсингу (у нуклеотидах та нм).
- с) Визначте масу гену, з якого синтезувалася іРНК

Розв'язання задачі.

а) Пре-іРНК (первинний транскрипт) синтезується тільки з одного ланцюга ДНК і має довжину, що дорівнює довжині цього одного ланцюга.

$$\text{Довжина пре-іРНК (нукл.)} = \text{Довжина гена (п.н.)} = 900 \text{ нуклеотидів}$$

Для обчислення довжини пре-іРНК потрібно згадати, що відстань між сусідніми нуклеотидами в одноланцюговій РНК становить приблизно 0,34 нм.

$$\begin{aligned}\text{Довжина пре-іРНК (нм)} &= \text{Довжина пре-іРНК (нукл.)} \times 0,34 \text{ нм/нукл.} \\ \text{Довжина пре-іРНК (нм)} &= 900 \times 0,34 \text{ нм} = 306 \text{ нм}\end{aligned}$$

Відповідь а: довжина пре-іРНК 900 нуклеотидів та 306 нм

б) Зріла іРНК утворюється після **сплайсингу**, тобто після видалення некодуючих ділянок — **інтронів**.

$$\begin{aligned}\text{Довжина зрілої іРНК (нукл.)} &= \text{Довжина пре-іРНК} - \text{Довжина інтронів} \\ \text{Довжина зрілої іРНК (нукл.)} &= 900 \text{ нукл.} - 150 \text{ нукл.} = 750 \text{ нуклеотидів}\end{aligned}$$

Для обчислення довжини зрілої іРНК потрібно врахувати, що відстань між нуклеотидами в одноланцюговій РНК становить приблизно 0,34 нм.

$$\begin{aligned}\text{Довжина зрілої іРНК (нм)} &= \text{Довжина зрілої іРНК (нукл.)} \times 0,34 \text{ нм/нукл.} \\ \text{Довжина зрілої іРНК (нм)} &= 750 \times 0,34 \text{ нм} = 255 \text{ нм}\end{aligned}$$

Відповідь б: довжина зрілої іРНК складає 750 нуклеотидів і 255 нм

с) Для обчислення маси гена необхідно обчислити сумарну масу нуклеотидів в обох ланцюгах ДНК. Тобто до складу одного гену входить два ланцюги ДНК, їх маси і потрібно врахувати. Для обчислення потрібно пригадати константу, що маса одного нуклеотиду в середньому складає близько 345 г/моль.

1. Обчислюємо загальну кількість нуклеотидів в одному ланцюзі:

$$N (\text{кількість нуклеотидів}) = 1 (\text{гена п.н.}) \times 2$$

$$\text{Кількість нуклеотидів} = 900 \times 2 = 1800 \text{ нуклеотидів}$$

2. Обчислюємо масу гена у г/моль

$$m (\text{гена}) = N (\text{нуклеотидів}) \times 345 \text{ г/моль}$$

$$m (\text{гена}) = 1800 \times 345 \text{ г/моль} = 621000 \text{ г/моль}$$

Відповідь с: маса гена складає 621000 г/моль

Задачі для самостійного розв'язання:

1.1. Якщо довжина гена становить 1200 пар нуклеотидів, і відомо, що транскрибується лише один ланцюг, яка довжина утвореної мРНК (в нуклеотидах)?

- А. 2400 нуклеотидів
- Б. 400 нуклеотидів
- В. 1200 нуклеотидів
- Г. 600 нуклеотидів

1.2. Фрагмент гена еукаріота містить 1200 нуклеотидних пар (п.н.). Визначте довжину цього фрагмента ДНК у нанометрах (нм). та масу цього фрагмента ДНК у г/моль.

1.3. Молекула ДНК має молярну масу 331200 г/моль. Визначте загальну кількість нуклеотидів у цій молекулі ДНК та довжину цієї молекули ДНК у нанометрах (нм).

1.4. Довжина фрагмента двоспіральної ДНК становить 680 нм. Визначте загальну кількість пар нуклеотидів (п.н.) у цьому фрагменті ДНК та масу цього фрагмента ДНК у г/моль.

1.5. Ділянка хромосомної ДНК має молярну масу 414000 г/моль. Визначте загальну кількість пар нуклеотидів (п.н.) у цій ділянці ДНК та довжину цієї ділянки ДНК у нанометрах (нм).

ЗАВДАННЯ 2. Розв'язання задач на принцип компліментарності (правило Чаргаффа)

Задача. Фрагмент двоспіральної ДНК складається з **450 пар нуклеотидів (п.н.)**. Відомо, що відсотковий вміст гуаніну (G) у цій молекулі становить **24%**.

- а) Визначте загальну кількість нуклеотидів у молекулі.
- б) Визначте відсотковий вміст кожного нуклеотиду.
- с) Визначте кількість нуклеотидів цитозину (C), аденіну (A) та тиміну (T) окремо.

Розв'язання задачі.

а) Визначення загальної кількості нуклеотидів у молекулі. Молекула ДНК є дволанцюговою, в умовах задачі дано, що довжина фрагменту ДНК складається з 450 п.н., тобто кожен ланцюг складається з 450 нуклеотидів, то весь фрагмент буде мати кількість нуклеотидів одного ланцюга, помножену на 2.

Загальна кількість нукл.=Кількість п.н.×2

Загальна кількість нукл.=450×2=900 нуклеотидів

Відповідь а: загальна кількість нуклеотидів у фрагменті ДНК - 900

б) Для визначення відсоткового вмісту нуклеотидів потрібно згадати **правила Чаргаффа** (A=T та G=C) та наслідок з нього (A+T) + (G+C) = 100%

1. Кількість цитозину (C) дорівнює кількості гуаніну (G):

$$C = G = 24\%$$

2. Суму A і T ми знайдемо за формулою (A+T) + (G+C) = 100%:

$$A + T = 100\% - (G + C)$$

$$A + T = 100\% - (24\% + 24\%)$$

$$A + T = 100\% - 48\% = 52\%$$

3. Кількість аденіну (A) дорівнює кількості тиміну (T). Ми знаємо, що сума A та T дорівнює 52% і кількість цих нуклеотидів складає рівні частки, тобто 52% потрібно розділити

$$\begin{array}{ccc} & \text{на} & \\ A + T = 52\% & & 2: \end{array}$$

$$A = T = 52\% = 26\%$$

Відповідь б: C=24%, A=26%, T=26%

с) Визначення кількості кожного виду нуклеотиду. Кількість визначаємо, множачи загальну кількість нуклеотидів на відповідний відсоток (у вигляді десяткового дробу).

1. Кількість G та C. В попередньому розв'язку встановлено, що кількість C дорівнює кількості G та складає 24%. Десятковий дроб 24% дорівнює 0,24:
 $G = C = 900 \times 0,24 = 216$ нуклеотидів
2. Кількість A та T. В попередньому розв'язку встановлено, що кількість A дорівнює кількості T та складає 26%. Десятковий дроб 26% дорівнює 0,26:
 $A = T = 900 \times 0,26 = 234$ нуклеотиди
3. Перевірка: $216 + 216 + 234 + 234 = 900$

Відповідь с: G = 216 нуклеотидів, C = 216 нуклеотидів, A = 234 нуклеотидів, T = 234 нуклеотидів

Задачі для самостійного розв'язання:

2.1. У фрагменті дволанцюгової ДНК виявлено 150 тимінових (T) нуклеотидів. Загальна кількість нуклеотидів у цьому фрагменті становить 1000. Визначте кількість аденінових (A), гуанінових (G), цитозинових (C) нуклеотидів.

2.2. Відомо, що частка аденіну (A) у двоспиральному фрагменті ДНК становить 28%. Визначте відсотковий вміст T, G та C у цій молекулі ДНК.

2.3. Фрагмент гена ДНК має довжину 102 нм. Відомо, що на аденін (A) припадає 20% від загальної кількості нуклеотидів. Визначте загальну кількість пар нуклеотидів (п.н.) у цьому фрагменті та кількість гуанінових (G) нуклеотидів.

2.4. Фрагмент дволанцюгової ДНК має довжину 136 нм. Відомо, що на гуанін (G) припадає 30% від загальної кількості нуклеотидів. Визначте загальну кількість пар нуклеотидів (п.н.) у цьому фрагменті ДНК та кількість тимінових (T) нуклеотидів у фрагменті. Скільки урацилових нуклеотидів (U) міститиме іРНК, синтезована з цього фрагмента, якщо вона копіює обидва ланцюги ДНК по черзі?

2.5. Молекула ДНК містить 150 пар нуклеотидів (п.н.). Відомо, що кількість гуанінових (G) нуклеотидів становить 60 одиниць. Визначте загальну кількість нуклеотидів у молекулі, кількість C, A та T нуклеотидів окремо та відсотковий вміст кожного нуклеотиду.

ЗАВДАННЯ 3. Розв'язання задач на визначення кількості водневих зв'язків у фрагменті ДНК

Задача. Ділянка ДНК складається з **500 пар нуклеотидів (п.н.)**. Відомо, що з них **150 пар є А-Т парами**. Обчисліть загальну кількість **водневих зв'язків** у цій молекулі

Розв'язання задачі. Загальна кількість пар нуклеотидів складається з А-Т пар і Г-Ц пар. За умовою задачі відомо, що ділянка ДНК складається з 500 п.н., з яких - 150 п.н. пари А-Т

$$\begin{aligned} \text{Кількість G-C пар} &= \text{Загальна кількість п.н.} - \text{Кількість А-Т пар} \\ \text{Кількість G-C пар} &= 500 - 150 = 350 \text{ пар} \end{aligned}$$

Використовуємо знання про типи водневих зв'язків: між А та Т — **2** водневі зв'язки, між G та C — **3** водневі зв'язки.

$$N (\text{водневі зв'язки}) = (2 \times \text{А-Т пар}) + (3 \times \text{G-C пар})$$

$$N(\text{водневі зв'язки}) = (2 \times 150) + (3 \times 350)$$

$$N(\text{водневі зв'язки}) = 300 + 1050$$

$$N(\text{водневі зв'язки}) = 1350$$

Відповідь: загальна кількість водневих зв'язків у цьому фрагменті ДНК становить 1350 зв'язків

Задачі для самостійного розв'язання:

3.1. Фрагмент двоспіральної ДНК містить загалом 1500 нуклеотидів. Відомо, що вміст гуаніну (G) становить 20% від загальної кількості. Визначте загальну кількість водневих зв'язків у цьому фрагменті ДНК.

3.2. Ділянка гена має молярну масу 276000 г/моль. Відомо, що вона містить 160 нуклеотидів Т. Визначте загальну кількість водневих зв'язків у цьому фрагменті ДНК.

3.3. Дано послідовність одного ланцюга фрагмента ДНК: 5'–ATGCCGTAGT–3'. Визначте послідовність комплементарного ланцюга. Обчисліть загальну кількість водневих зв'язків у цьому двоспіральному фрагменті.

3.4. Фрагмент ДНК складається з 300 нуклеотидних пар. Відомо, що співвідношення кількості гуанінових нуклеотидів (G) до тимінових нуклеотидів (T) дорівнює 2:1. Визначте загальну кількість водневих зв'язків у цьому фрагменті.

3.5. Фрагмент ДНК має довжину 170 нм. Відомо, що частка G-C пар становить 60% від загальної кількості нуклеотидних пар. Визначте загальну кількість водневих зв'язків у цьому фрагменті.

Розділ 2. ТРАНСКРИПЦІЯ

Мета: сформувати глибоке розуміння транскрипції як ключового етапу реалізації генетичної інформації; визначити структурні елементи та кінцеві продукти цього процесу. Усвідомити точність і складність молекулярних механізмів, що забезпечують передачу спадковості, та необхідність регуляції транскрипції для диференціації клітин і функціонування організму.

Список рекомендованих джерел:

1. Color Atlas of Genetics, 3rd edition, revised and updated. – Thieme Verlagsgruppe, 2006. – 496 p.
2. Human Molecular Genetics / T. Strachan, A. P. Read. – 5th ed. – New York : Garland Science, 2019. – 776 p.
3. Molecular Biology of the Gene / J. D. Watson, A. A. Baker, S. P. Bell, [et al.]. – 7th ed. – New York : Pearson, 2014. – 886 p.
4. Thompson & Thompson Genetics in Medicine / R. L. Nussbaum, R. R. McInnes, H. F. Willard. – 8th ed. – Philadelphia : Saunders, 2016. – 656
5. Turnpenny P.D., Ellard S., Cleaver R. Elements of Medical Genetics, 16th Edition. – Elsevier, 2020. – 448 p.
6. База даних Pubmed статей у біологічних журналах <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
7. Демидов С.В., Бердишев Г.Д., Топчій Н.М., Черненко К.Д. Генетика: підручник. – К.: Фітосоціоцентр, 2007. – 411 с.
8. Запорожан В.М., Бажора Ю.І., Шевеленкова А.В., Чеснокова М.М. Медична генетика: підручник. – Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2005. – 260 с.
9. Ніколайчук В.І. Збірник задач з генетики: Навч. посібник для студ. вузів.- Ужгород: Б. Б. Надь, 2001. – 176 с.
10. Ніколайчук В.І., Вакерич М.М. Генетика: підруч. для вищ.навч.закл. - Ужгород, Гражда, 2013.- 504 с.
11. Помогайбо В.М. Петрушов А.В. Генетика людини: Навчальний посібник.- К.: Академія, 2014. – 278 с.
12. Сиволоб А.В. Генетика: Підручник. – К.: Видавничо-поліграфічний центр "Київський університет", 2008. – 320 с.
13. Тоцький В.М. Генетика: Підручник для студ.біол.спец.ун-тів.- Одеса: Астропринт, 2008.- 712 с.
14. Подивитися відео <https://www.youtube.com/watch?v=xZJFY31GBrE>
15. Подивитися відео <https://www.youtube.com/watch?v=xZJFY31GBrE&t=3s>

Питання для самопідготовки:

1. Транскрипція
2. Етапи транскрипції (ініціація, елонгація, термінація).
3. Центральна догма молекулярної біології
4. Матричний та кодуєчий ланцюг ДНК.

5. Процесинг іРНК (кепування, поліаденілювання, сплайсинг).
6. Альтернативний сплайсинг

Теоретичні відомості з теми

Транскрипція - це перший етап реалізації генетичної інформації, під час якого спадкова інформація, що міститься в послідовності нуклеотидів ДНК, переписується на послідовність нуклеотидів РНК. Транскрипція відбувається за участю фермента - **РНК-полімераза**.

Під час транскрипції один з ланцюгів ДНК використовується як матриця. Цей ланцюг називається **матричним**. Він є компліментарним до іРНК, що синтезується. Протилежний ланцюг називається **кодуючим** - він є ідентичним до іРНК, що синтезується, за виключенням того, що замість тимідилових нуклеотидів на відповідних місцях іРНК стають урацилові нуклеотиди (рис. 2.1).

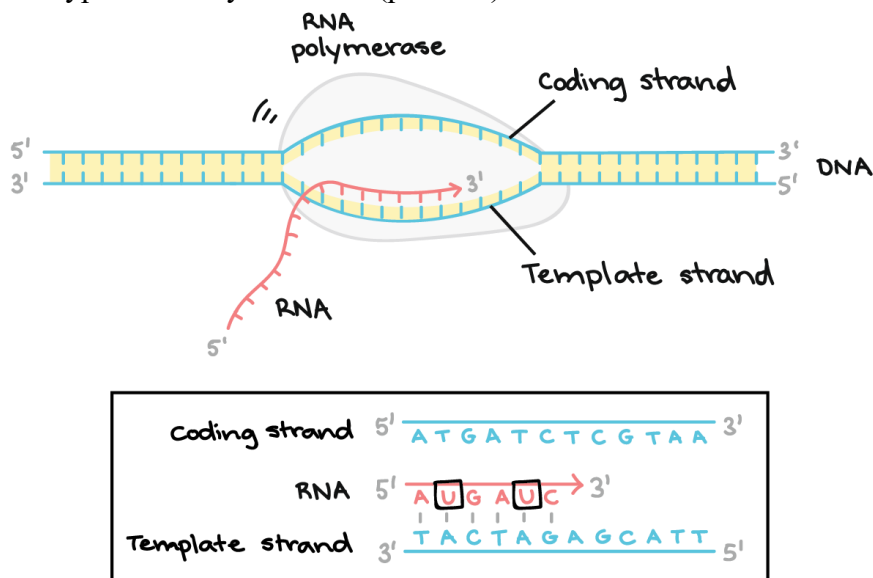


Рис. 2.1 - Схематичне зображення процесу транскрипції

Транскрипція проходить в три етапи:

I - ініціація. Відбувається розпізнавання промотора (місця початку транскрипції) РНК-полімеразою. Утворення транскрипційного комплексу. Вимагає численних білків - загальних факторів транскрипції.

II - елонгація. Синтез іРНК на матриці ДНК за принципом компліментарності.

III - термінація. Процес транскрипції зупиняється, як тільки РНК-полімераза зустрічається із ділянкою ДНК, що називається термінатор.

Посттрансляційна обробка. У еукаріотів в процесі транскрипції синтезується пре-іРНК (первинний транскрипт), яка ще не готова до синтезу білка. В подальшому вона має перетворитися на зрілу іРНК в процесі посттрансляційної обробки, що буде використана для синтезу білка. Посттрансляційна обробка включає кепування, сплайсинг, поліаденілювання.

Кепування (capping) заключається в тому, що на 5'-кінець пре-іРНК додається модифікований гуаніловий нуклеотид (7-метилгуанозин). Це необхідно для захисту іРНК від розпаду ферментами ядра та цитоплазми, транспортування з ядра в цитоплазму, є точкою прикріплення рибосоми та, таким чином, ініціації трансляції.

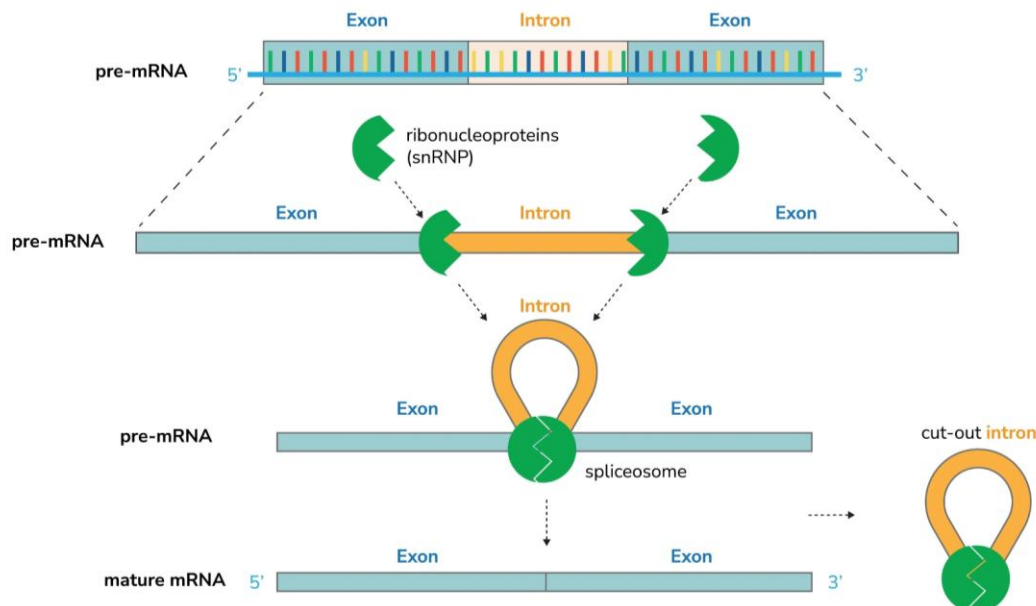


Рис. 2.2- Схематичне зображення процесу вирізання інтронів із пре-іРНК

Сплайсинг (splicing) - це процес видалення некодуючих ділянок (інтронів) та з'єднання кодуєчих ділянок (екзонів). Інтрони не несуть кодуєчої інформації, тому присутність їх в зрілій іРНК призвела би до синтезу нефункціонального білку (рис. 2.2). Окрім того, сплайсинг однієї і тієї самої пре-іРНК може відбуватися різними способами з утворенням різних зрілих транскриптів. Цей процес називається альтернативним сплайсингом. В його результаті з одного гену може утворюватися кілька білкових продуктів. Таким чином, організм маючи відносно невелику кількість генів синтезувати велику кількість білку (рис. 2.3).

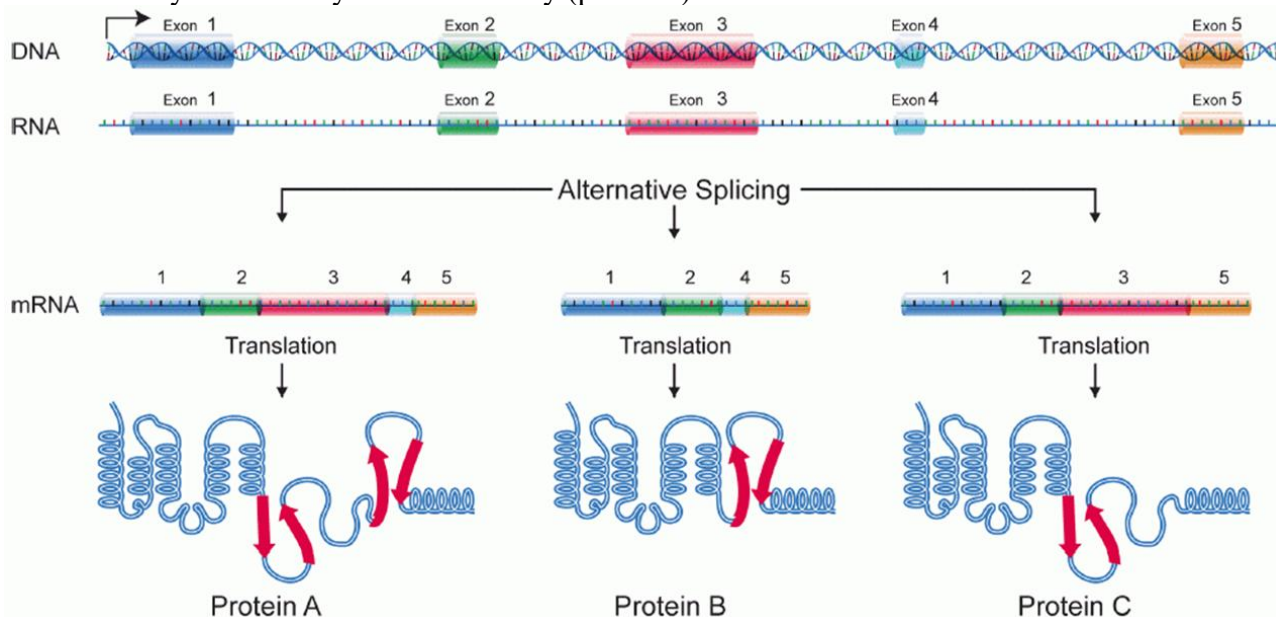


Рис. 2.3. - Альтернативний сплайсинг

Поліаденілювання (polyadenylation) - процес приєднання до 3'-кінця пре-іРНК довгого ланцюга з аденовінуклеотидів, відомий як полі(А)-хвіст. Функція

поліаденілювання заключається у захисті іРНК від руйнування ферментами, транспорт іРНК з ядра, розпізнаванню рибосомами іРНК, впливає на стабільність та час життя молекули у цитоплазмі.

Транскрипція є першим кроком у процесі експресії генів, що забезпечує реалізацію генетичної інформації. Основна роль транскрипції полягає у перетворенні генетичного коду на функціональну молекулу іРНК. Молекула ДНК знаходиться в ядрі і не може його покинути та забезпечити синтез білка безпосередньо. Тому необхідний посередник між ядерною ДНК та цитоплазмою. Цим посередником є іРНК, що створюється в процесі транскрипції на матриці ДНК. Таким чином ДНК залишається в ядрі, що мінімізує її пошкодження. Під час транскрипції відбувається тонка регуляція експресії генів, що забезпечують адаптацію до швидкоплинних умов зовнішнього середовища. Окрім того, альтернативний сплайсинг дозволяє збільшити кількість зрілих транскриптів з одного гена.

Практичні завдання з теми Розв'язання задач з теми “Транскрипція”

Для розв'язання задач потрібно пам'ятати константи, пов'язані із будовою та функціонуванням нуклеїнових кислот:

Нуклеотиди утворюють компліментарні пари (A-T(U), C-G)

ЗАВДАННЯ 1. Розв'язання задач на транскрипцію:

Задача. На ділянці ДНК, що кодує пептид, відбувається транскрипція. **Кодуючий ланцюг** ДНК має наступну послідовність: 5'-ATGCCGGTTAAG-3'.

- а) Напишіть послідовність **матричного ланцюга** ДНК.
- б) Напишіть послідовність синтезованої **іРНК**.
- с) Скільки **урацилових нуклеотидів** буде містити ця іРНК?

Розв'язання задачі.

а) В задачі дана послідовність кодуючого ланцюга ДНК і потрібно написати послідовність матричного. Для цього потрібно застосувати принцип компліментарності, тобто навпроти аденіну (A) в другому ланцюгу ДНК завжди розташовується тимін (T), навпроти цитозину (C) - гуанін (G). Окрім того, потрібно враховувати напрямок синтезу ланцюга ДНК: всі процеси в ДНК завжди відбуваються в напрямку від 5' до 3'. Два ланцюги ДНК є антипаралельні один одному, тобто, якщо один ланцюг має напрямок від 5' до 3', то ланцюг навпроти нього буде мати напрямок від 3' до 5'.

Кодуючий ланцюг (5'→3') 5' - A T G C C G G T T A A G - 3'
Матричний ланцюг (3'→5') 3' - T A C G G C C A A T T C - 5'

Як вже було зазначено, всі процеси в ДНК відбуваються від 5' до 3', відповідно, отриману послідовність потрібно записати в правильному напрямку, бо в такому вигляді вона записана задом наперед 3' - TACGGCCAAATTC - 5'

Відповідь а: матричний ланцюг має наступну послідовність 5'-CTTAACCGGCAT-3'

б) іРНК синтезується на матричному ланцюгу ДНК. Послідовність іРНК є **комплементарною** до матричного ланцюга і **ідентичною** до кодуючого ланцюга (за винятком заміни Т на U). В задачі дана послідовність **кодуючого** ланцюга ДНК, отже послідовність іРНК буде ідентична даній послідовності, лише замість тиміну (Т) буде

містити урацил (U). Якби в умовах було дано матричний ланцюг, то в цьому випадку ми би використали принцип компліментарності.

Кодуючий ланцюг (5'→3') 5' - A T G C C G G T T A A G - 3'
іРНК (5'→3') 3' - A U G C C G G U U A A G - 5'

Відповідь b: 3' - AUGCCGGUUAAG - 5'

с) Для розрахунку кількості урацилових нуклеотидів в іРНК нам потрібно записати її послідовність (її отримали в попередньому завданні) та просто порахувати кількість урацилу (U):

іРНК (5'→3') 3' - A U G C C G G U U A A G - 5'
Кількість урацилу (U) в даній послідовності - 3

Відповідь с: 3

Задачі для самостійного розв'язання:

1.1 Користуючись центральною догмою молекулярної біології, визначте послідовність іРНК, що утвориться в результаті транскрипції наступної ділянки ДНК (кодуючий ланцюг): 5'-AATGCCTAGCT-3':

- А. 5'-UUACGGAUCGA-3'
- Б. 5'-AUGCCTAGC-3'
- В. 5'-UUGGCGGAUCG-3'
- Г. 5'-AAUGCCUAGCU-3'

1.2. Якщо матричний ланцюг ДНК має послідовність 5'-GATCCGATT-3', яка послідовність іРНК буде синтезована? Зверніть увагу на необхідність запису у правильному напрямку молекули ДНК

- А. 5'-AAUCGGAUC-3'
- Б. 3'-UUCGGUAUC-5'
- В. 5'-GGATCCAAT-3'
- Г. 5'-AAUCGGATC-3'

1.3. Дана послідовність матричного ланцюга ДНК: 5'-GATCCGA-3'. Скільки урацилових нуклеотидів буде в утвореній мРНК?

- А. 1
- Б. 2
- В. 3
- Г. 4

1.4. Встановіть послідовність матричного ланцюга ДНК, якщо відома послідовність синтезованої іРНК: 5'-UAACGAUCG-3'. Зверніть увагу, що відповідь потрібно надати з урахуванням правильного напрямку молекули ДНК.

- А. 3'-ATTGCTAGC-5'
- Б. 5'-ATTGCTAGC-3'
- В. 3'-UUGCAUCAG-5'
- Г. 5'-CGATCGTTA-3'

1.5. Дано фрагмент кодуючого ланцюга ДНК у такому записі: 5'-GATTACAAT-3'. Яка послідовність іРНК буде синтезована?

- A. 5'-CUAUGUUAC-3'
- B. 3'-CUAAUGUUA-5'
- B. 5'-GAAUAUGUC-3'
- Г. 5'-CUAAUGUUA-3'

ЗАВДАННЯ 2. Розв'язання задач на швидкість транскрипції

Задача. У клітині бактерії (прокаріота) відбувається транскрипція гена, що має довжину 1500 нуклеотидних пар. Швидкість руху РНК-полімерази становить 50 нуклеотидів за секунду.

- а) Визначте час (у секундах), необхідний для повної транскрипції цього гена.
- б) Скільки РНК-полімераз можуть одночасно рухатися по цьому гену, якщо відомо, що між ними має бути відстань не менше 100 нуклеотидів?

Розв'язання задачі.

а) Транскрипція — це синтез РНК на одному з ланцюгів ДНК. Тому довжина синтезованої РНК дорівнює довжині одного ланцюга ДНК, тобто кількості нуклеотидних пар гена.

Довжина мРНК = дов. жиніматричного ланцюга ДНК

Довжина мРНК=1500 нуклеотидів

Розрахунок часу транскрипції:

Час=Довжина мРНК / Швидкість транскрипції

Час=1500 нукл / 50 нукл./с.=30 с

Відповідь а: час транскрипції - 30 с

б) У прокаріотів можлива мультиплікація транскрипції, коли кілька РНК-полімераз рухаються по одному гену одночасно. Для визначення доступного простору для мультиплікаційної транскрипції необхідно знати довжину матриці для синтезу, тобто гена. Вона дорівнює 1500 нуклеотидів. Оскільки між ферментами повинна бути відстань не менше 100 нуклеотидів, можна припустити, що кожній РНК-полімеразі (включно з мінімальною вільною ділянкою за нею) потрібно 100 нуклеотидів простору.

Кількість полімераз=Мінімальна відстань на фермент/Довжина гена (нукл.)

Кількість полімераз=100 нукл.1500 нукл.=15

Це означає, що коли перша РНК-полімераза пройде 100 нуклеотидів, наступна може приєднатися на початку гена, і так далі. На всій довжині 1500 нуклеотидів може одночасно розміститися 15 ферментів.

Відповідь б: максимальна кількість РНК-полімераз, що можуть одночасно рухатися по гену 15

Задачі для самостійного розв'язання:

2.1. У клітині прокаріота синтез іРНК відбувається зі швидкістю 40 нуклеотидів на секунду. Якщо ген містить 2000 пар нуклеотидів, скільки часу (у секундах) знадобиться для його повної транскрипції?

2.2. Еукаріотичний ген має довжину 3600 п.н. Відомо, що РНК-полімераза синтезує пре-іРНК зі швидкістю 30 нуклеотидів на секунду. Визначте час (у хвилинах і секундах), необхідний для повної транскрипції цього гена.

2.3. Синтез іРНК у прокаріотичній клітині, що кодує білок з 450 амінокислотними залишками, тривав 15 секунд. (Врахуйте, що для синтезу іРНК потрібен стоп-кодон, але не враховуйте час на ініціацію та термінацію). Визначте довжину синтезованої іРНК (у нуклеотидах) та середню швидкість транскрипції (у нуклеотидах на секунду).

2.4. РНК-полімераза рухається по гену зі швидкістю 40 нуклеотидів на секунду. Повна транскрипція цього гена тривала 1,5 хвилини. Визначте довжину синтезованої РНК (у нуклеотидах) та довжину гена у п.н. та у нм.

2.5. Пре-іРНК еукаріота синтезувалася за 80 секунд. Вона містить 3 інтрони, кожен з яких має довжину 500 нуклеотидів. Швидкість транскрипції становить 25 нуклеотидів на секунду. Визначте загальну довжину синтезованої пре-мРНК (у нуклеотидах), довжину зрілої іРНК після сплайсингу (у нуклеотидах), скільки **кодонів** містить зріла мРНК (без урахування стоп-кодона)

ЗАВДАННЯ 3. Розв'язання задач на сплайсинг

Задача. Ген Х складається з 5 екзонів. У результаті альтернативного сплайсингу можуть утворюватися білки, що містять такі комбінації екзонів:

- Варіант 1: Екзони 1-2-3-4-5
- Варіант 2: Екзони 1-2-4-5
- Варіант 3: Екзони 1-3-5

- а) Скільки інтронів у початковій пре-іРНК?
- б) Скільки різних типів білка може бути синтезовано з цього гена, враховуючи наведені варіанти?
- с) Який екзон є обов'язковим для всіх трьох варіантів?

Розв'язання задачі.

а) Визначення кількості інтронів у пре-іРНК. У гені чергуються кодуючі ділянки (екзони) та некодуючі ділянки (інтрони). Кількість інтронів у початковій пре-іРНК завжди на одиницю менша, ніж загальна кількість екзонів.

$$\text{Кількість інтронів} = \text{Кількість екзонів} - 1$$

$$\text{Кількість інтронів} = 5 - 1 = 4$$

Між Е1 і Е2, Е2 і Е3, Е3 і Е4, Е4 і Е5 знаходиться по одному інтрону.

Відповідь а: у пре-іРНК 4 інтрони

б) Визначення кількості різних типів білка. Альтернативний сплайсинг дозволяє синтезувати кілька різних білків (ізоформ) з одного гена, включаючи або виключаючи певні екзони. Для розрахунку кількості усіх теоретично можливих ізоформ ми

враховуємо, що E1 та E5 є обов'язковими (вони мають бути в кожній іРНК), а проміжні екзони (E2, E3, E4) можуть бути або включені, або виключені.

1. Визначення варіативних екзонів - варіативними є E2, E3 та E4 (всього 3 екзони).
2. Визначення кількості варіантів на кожен екзон: Кожен варіативний екзон має 2 можливості: включення (1) або виключення (0).
3. Формула для кількості ізоформ:

$$\text{Кількість ізоформ} = 2^n$$

де n — кількість варіативних екзонів.

$$\text{Кількість ізоформ} = 2^3 = 8 \text{ варіантів}$$

8 теоретично можливих варіантів: (E1 та E5 завжди присутні; 0 = виключено, 1 = включено)

Варіант №	E2	E3	E4	Комбінація
1	1	1	1	E1-E2-E3-E4-E5 (Варіант 1 з умови)
2	1	1	0	E1-E2-E3-E5
3	1	0	1	E1-E2-E4-E5 (Варіант 2 з умови)
4	0	1	1	E1-E3-E4-E5
5	1	0	0	E1-E2-E5
6	0	1	0	E1-E3-E5 (Варіант 3 з умови)
7	0	0	1	E1-E4-E5
8	0	0	0	E1-E5 (Найкоротший)

Відповідь b: можливі 8 варіантів транскриптів з даної послідовності

с) Визначення обов'язкового екзону. Обов'язковим (конститутивним) екзоном є той, який присутній у послідовності всіх синтезованих варіантів іРНК (і, відповідно, усіх білків).

Екзон	Варіант 1 (E1-E2-E3-E4-E5)	Варіант 2 (E1-E2-E4-E5)	Варіант 3 (E1-E3-E5)	Присутній у всіх?
E1	✓	✓	✓	Так
E2	✓	✓	×	Ні
E3	✓	×	✓	Ні
E4	✓	✓	×	Ні
E5	✓	✓	✓	Так

Проаналізуємо наявність кожного екзону в трьох варіантах:

Обов'язковими екзонами, що входять до складу всіх трьох ізоформ, є Екзон 1 та Екзон 5. Оскільки в завданні запитується про який екзон, ми можемо вказати обидва.

Відповідь с: Обов'язковими екзонами є Екзон 1 та Екзон 5.

Задачі для самостійного розв'язання:

3.1. Ген Y має 4 екзони. Їхні довжини: Екзон 1=300 нуклеотидів; Екзон 2=150 нуклеотидів; Екзон 3=240 нуклеотидів; Екзон 4=360 нуклеотидів. Альтернативний сплайсинг у різних тканинах дає два білки:

- Білок А: Екзони 1-2-4
- Білок В: Екзони 1-3-4

Визначте кількість **амінокислот** у Білку А та Білку В. (Не враховуйте стоп-кодон). Визначте, на скільки **нуклеотидів** різняться їхні мРНК (без стоп-кодонів).

3.2. Пре-іРНК гена має загальну довжину 1500 нуклеотидів. Після сплайсингу 40% нуклеотидів було видалено. Визначте довжину зрілої іРНК (у нуклеотидах) та визначте максимальну кількість амінокислот у білку, синтезованому з цієї мРНК. (Вважайте, що зріла мРНК повністю кодує білок, включаючи старт-кодон, але виключаючи стоп-кодон).

3.3. Дано два ізоформи білка (Z1 та Z2), синтезовані з одного гена шляхом альтернативного сплайсингу. Білок Z1 містить 150 амінокислот, тоді як Білок Z2 містить 130 амінокислот, оскільки в його іРНК відсутній один екзон. На скільки **нуклеотидів** коротша мРНК Z2 порівняно з Z1 (без урахування стоп-кодонів)? Яку **функціональну** роль може виконувати відсутній екзон, якщо відомо, що Білок Z1 зв'язується з мембраною, а Білок Z2 є розчинним у цитоплазмі? (Поясніть у 1-2 реченнях)

3.4. Еукаріотичний ген має 1800 пар нуклеотидів. Його транскрипційний продукт (пре-іРНК) має довжину 1800 нуклеотидів. Після сплайсингу зріла іРНК має довжину 1000 нуклеотидів. Скільки нуклеотидів було вирізано (у вигляді інтронів) під час сплайсингу? Скільки амінокислот буде містити білок, синтезований на основі цієї мРНК? (Врахуйте, що стоп-кодон не кодує амінокислоту)

3.5. Пре-іРНК гена має загальну довжину 1200 нуклеотидів. Під час сплайсингу було видалено 30% нуклеотидів. Трансляція починається з першого кодона зрілої іРНК і закінчується на стоп-кодоні. Визначте довжину зрілої іРНК (у нуклеотидах) та максимальну кількість амінокислот у білку, синтезованому з цієї іРНК. (Вважайте, що зріла іРНК повністю кодує білок, включаючи старт-кодон, але виключаючи стоп-кодон).

Розділ 3.

ТРАНСЛЯЦІЯ

Мета: сформувати глибоке розуміння трансляції як процесу переведення генетичної інформації з послідовності нуклеотидів (іРНК) у послідовність амінокислот (білок); визначити ключові молекулярні машини та етапи, необхідні для синтезу поліпептидного ланцюга; усвідомити фундаментальність та універсальність генетичного коду як мови, що об'єднує все живе, та складність біосинтезу білка як основи для функціонування клітини і спадковості.

Список рекомендованих джерел:

1. Color Atlas of Genetics, 3rd edition, revised and updated. – Thieme Verlagsgruppe, 2006. – 496 p.
2. Human Molecular Genetics / T. Strachan, A. P. Read. – 5th ed. – New York : Garland Science, 2019. – 776 p.
3. Molecular Biology of the Gene / J. D. Watson, A. A. Baker, S. P. Bell, [et al.]. – 7th ed. – New York : Pearson, 2014. – 886 p.
4. Thompson & Thompson Genetics in Medicine / R. L. Nussbaum, R. R. McInnes, H. F. Willard. – 8th ed. – Philadelphia : Saunders, 2016. – 656
5. Turnpenny P.D., Ellard S., Cleaver R. Elements of Medical Genetics, 16th Edition. – Elsevier, 2020. – 448 p.
6. База даних Pubmed статей у біологічних журналах <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
7. Демидов С.В., Бердишев Г.Д., Топчій Н.М., Черненко К.Д. Генетика: підручник. – К.: Фітосоціоцентр, 2007. – 411 с.
8. Запорожан В.М., Бажора Ю.І., Шевеленкова А.В., Чеснокова М.М. Медична генетика: підручник. – Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2005. – 260 с.
9. Ніколайчук В.І. Збірник задач з генетики: Навч. посібник для студ. вузів. – Ужгород: Б. Б. Надь, 2001. – 176 с.
10. Ніколайчук В.І., Вакерич М.М. Генетика: підруч. для вищ.навч.закл. – Ужгород, Гражда, 2013. – 504 с.
11. Помогайбо В.М. Петрушов А.В. Генетика людини: Навчальний посібник. – К.: Академія, 2014. – 278 с.
12. Сиволоб А.В. Генетика: Підручник. – К.: Видавничо-поліграфічний центр "Київський університет", 2008. – 320 с.
13. Тоцький В.М. Генетика: Підручник для студ.біол.спец.ун-тів. – Одеса: Астропринт, 2008. – 712 с.
14. відео “Нуклеїнові кислоти” <https://www.youtube.com/watch?v=xZJFY31GBrE>
15. відео “Будова гена” <https://www.youtube.com/watch?v=sECcWd5ctiQ>

Питання для самопідготовки:

1. Трансляція як другий етап реалізації генетичної інформації
2. Генетичний код
3. Властивості генетичного коду

4. Поняття про аміноацил-тРНК-синтетази
5. Утворення аміноацил-тРНК
6. Структура рибосоми
7. Стадії трансляції
8. Відкрита рамка зчитування

Теоретичні відомості з теми

Трансляція — це другий, завершальний етап реалізації генетичної інформації (рис. 3.1), який заключається в синтезі білка (поліпептидного ланцюга) на основі послідовності нуклеотидів, закодованої в інформаційній РНК (іРНК).

Під час трансляції здійснюється "переклад" генетичного коду з "мови нуклеотидів" (послідовність мРНК) на "мову амінокислот" (послідовність білка). Процес відбувається на рибосомах, які є великими молекулярними машинами, розташованими у цитоплазмі клітини.

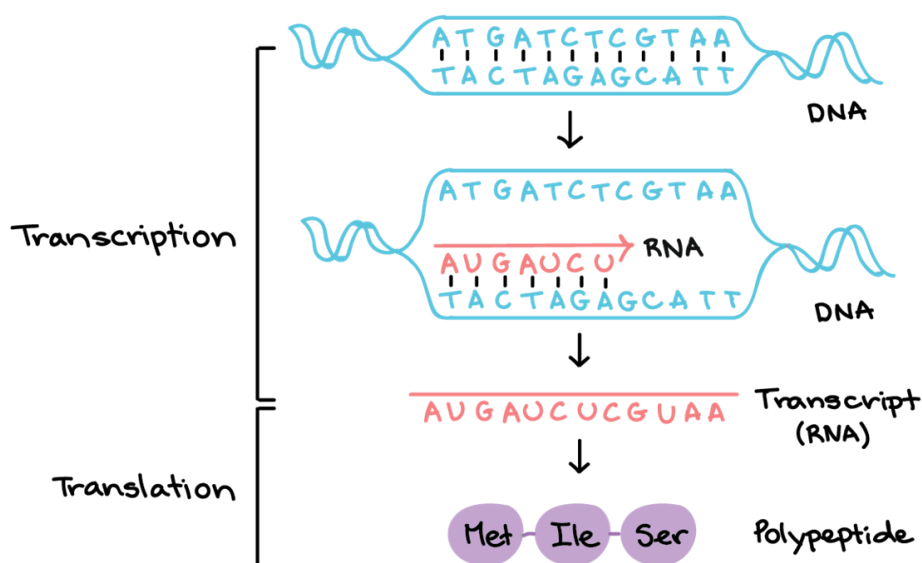


Рис. 3.1 - Центральна догма молекулярної біології

Для забезпечення точного та швидкого синтезу білка необхідна злагоджена робота трьох основних класів молекул РНК:

- іРНК, яка слугує матрицею (інструкцією), що містить кодони — триплети нуклеотидів, які визначають порядок додавання амінокислот.
- рРНК, яка є каталітичною та структурною основою рибосоми. Саме рРНК (як рибозим) відповідає за утворення пептидних зв'язків між амінокислотами.
- тРНК, яка виконує роль адаптера або "перекладача". Кожна тРНК переносить специфічну амінокислоту і має антикодон — триплет, який комплементарно розпізнає кодон на мРНК

Під час трансляції абстрактна інформація, що зберігається в ДНК, перетворюється у функціональні білки, які є основними виконавцями всіх життєвих процесів у клітині

Генетичний код — це система правил, згідно з якими послідовність нуклеотидів у молекулі іРНК переводиться (транлюється) у послідовність амінокислот у

поліпептидному ланцюгу (білку). Це універсальний словник, який забезпечує точний "переклад" генетичної інформації (рис. 3.2).

		Second letter				
		U	C	A	G	
First letter	U	UUU } Phe UUC } UUA } Leu UUG }	UCU } UCC } Ser UCA } UCG }	UAU } Tyr UAC } UAA Stop UAG Stop	UGU } Cys UGC } UGA Stop UGG Trp	U C A G
	C	CUU } CUC } Leu CUA } CUG }	CCU } CCC } Pro CCA } CCG }	CAU } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGU } CGC } Arg CGA } CGG }	U C A G
	A	AUU } AUC } Ile AUA } AUG Met	ACU } ACC } Thr ACA } ACG }	AAU } Asn AAC } AAA } Lys AAG }	AGU } Ser AGC } AGA } Arg AGG }	U C A G
	G	GUU } GUC } Val GUA } GUG }	GCU } GCC } Ala GCA } GCG }	GAU } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGU } GGC } Gly GGA } GGG }	U C A G

Рис. 3.2 - Таблиця генетичного коду

Властивості генетичного коду:

- **триплетність** - кожна амінокислота кодується послідовністю з трьох нуклеотидів (A, U, G, C), яка називається кодон. Оскільки існує 4 різні основи, вони можуть утворити $4^3=64$ можливих кодони. Цього більш ніж достатньо, щоб закодувати 20 стандартних амінокислот
- **однозначність (специфічність)** - кожен окремий кодон завжди кодує **лише одну** певну амінокислоту. Наприклад, кодон AUG завжди кодує амінокислоту метіонін (або слугує сигналом старту), і ніколи не кодує жодної іншої амінокислоти
- **виродженість (надлишковість)** - одна амінокислота може кодуватися кількома різними кодонами (до 6 кодонів). Надлишковість генетичного коду забезпечує захисний механізм. Якщо відбудеться мутація (зміна одного нуклеотида) у виродженому кодоні, вона може не змінити амінокислоту в білку, що знижує негативні наслідки мутації

- **безперервність та неперекривність** - кодони зчитуються безперервно, один за одним, без пропусків і без проміжних нуклеотидів. Кожен нуклеотид входить до складу лише одного кодону.
- **універсальність** - генетичний код є однаковим для всіх живих організмів за виключенням мітохондріального геному, який має відмінності для кількох кодонів. Це є прямим доказом спільності походження всього живого.

Рибосома - це складна макромолекулярна структура, що функціонує як "фабрика" для синтезу білка (поліпептидного ланцюга) на основі інформації, закодованої в іРНК. Вона складається з білків та рРНК. Кожна рибосома складається з двох основних частин, які в неактивному стані існують окремо і збираються лише для початку трансляції. У повністю зібраній рибосомі є три ділянки, які займають молекули тРНК під час етапів елонгації (рис. 3.3):

1. А-Сайт (аміноацильний) - "вхідний" сайт. Він приймає нову аміноацил-тРНК (тРНК із приєднаною амінокислотою), антикодон якої комплементарно відповідає поточному кодону іРНК.
2. Р-Сайт (пептидильний): Це "центральный" сайт. Він утримує тРНК, до якої приєднано зростаючий поліпептидний ланцюг.
3. Е-Сайт (вихідний, exit): Це "вихідний" сайт. Він тимчасово утримує дезацильовану тРНК (ту, що віддала свою амінокислоту), перед тим як вона залишить рибосому і повернеться до цитоплазми для приєднання нової амінокислоти.

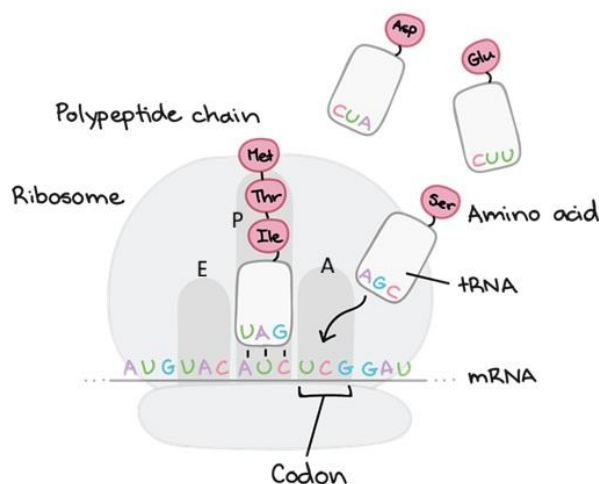


Рис. 3.3 - Схематична будова рибосоми

Етапи трансляції. Трансляція - це циклічний процес, який можна поділити на три основні фази: ініціацію (початок), елонгацію (подовження) та термінацію (завершення). Всі етапи відбуваються в цитоплазмі на рибосомі.

Ініціація - забезпечує правильний старт процесу синтезу білка, що критично важливо для збереження рамки зчитування. Як тільки іРНК потрапляє в цитоплазму, з нею зв'язується мала субодиниця рибосоми та знаходить старт-кодон (AUG). До Старт-кодону приєднується спеціальна ініціаторна тРНК, що несе амінокислоту метіонін (або формілметіонін у прокаріот). Ця тРНК завжди займає Р-сайт (пептидильний) рибосоми.

До ініціаторного комплексу приєднується велика субодиниця рибосоми, формуючи повноцінну функціональну молекулярну машину

Рамка зчитування - це критично важливий концепт у молекулярній біології, який визначає, як послідовність нуклеотидів у молекулі іРНК (матриці) групується в кодони (триплети) під час трансляції. Це, по суті, спосіб, яким рибосома "читає" генетичний код. Оскільки генетичний код є триплетним і неперекривним, рибосома повинна почати зчитування з абсолютно точного місця і дотримуватися послідовності "по три нуклеотиди" аж до стоп-кодону. ур-яка послідовність мРНК теоретично має три можливі рамки зчитування, залежно від того, з якого нуклеотиду (першого, другого чи третього) почнеться читання. Правильна рамка зчитування визначається старт-кодоном (AUG) на іРНК. Рибосома завжди ініціює трансляцію, встановлюючи AUG як перший кодон. Точне встановлення рамки зчитування є абсолютно необхідним. Зсув лише на один або два нуклеотиди призводить до повного зміщення всіх наступних кодонів.

Мутації зі зсувом рамки (Frameshift Mutations) найбільш руйнівний тип точкових мутацій. Вони виникають внаслідок інсерції (вставки) або делеції (видалення) одного чи двох нуклеотидів у кодуєчій послідовності. Така зміна повністю змінює сенс усіх наступних кодонів (міссенс), як правило, швидко призводячи до передчасного появи стоп-кодону (нонсенс) і, відповідно, синтезу нефункціонального, різко скороченого білка.

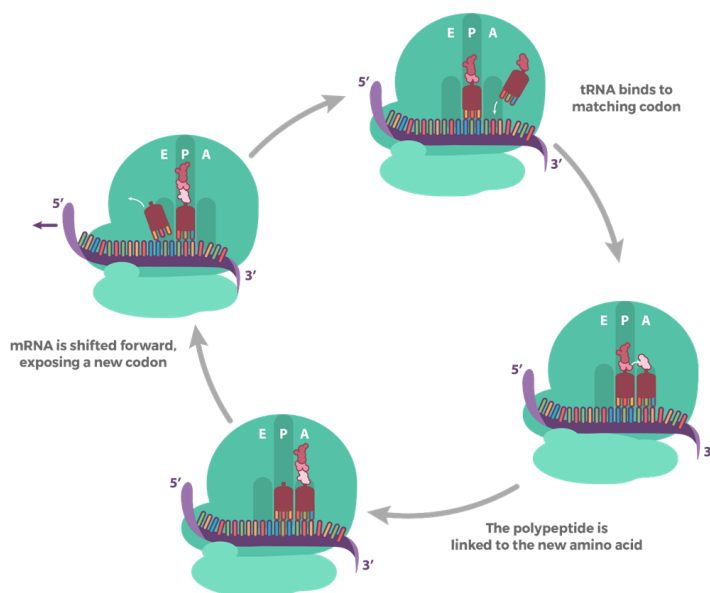


Рис. 3.4 - Схематичне зображення елонгації

Елонгація - відбувається послідовне додавання амінокислот відповідно до кодонів іРНК (рис. 3.4). На А-сайт рибосоми прибуває наступна аміноацил-тРНК, антикодон якої комплементарно відповідає поточному кодону мРНК. Ферментативна активність великої субодиниці рибосоми (яку забезпечує рРНК, що діє як рибозим) каталізує формування пептидного зв'язку між амінокислотою на А-сайті та зростаючим поліпептидним ланцюгом на Р-сайті. Після утворення пептидного зв'язку амінокислота в А-сайті від'єднується від тРНК. Рибосома здійснює рух на один кодон (три

нуклеотиди) уздовж мРНК у напрямку $5' \rightarrow 3'$. Зростаючий поліпептидний ланцюг переміщується з А-сайту на Р-сайт. Дезацильована тРНК (та, що віддала свою амінокислоту) пересувається на Е-сайт. тРНК звільняється з Е-сайту, і цикл починається знову.

Термінація - сигналізує про завершення синтезу поліпептидного ланцюга та його вивільнення. Рибосома досягає одного з трьох **стоп-кодонів** (UAA, UAG, UGA), розташованих на іРНК. Стоп-кодон не розпізнається жодною тРНК. Натомість до А-сайту приєднуються фактори вивільнення (білки). Фактори вивільнення каталізують гідроліз зв'язку між останнім кодоном тРНК та поліпептидним ланцюгом. Звільнений поліпептид відокремлюється від рибосоми. Рибосома розпадається на велику та малу субодиниці, які готові розпочати новий цикл синтезу.

Практичні завдання з теми Розв'язання задач з теми “Трансляція”

ЗАВДАННЯ 1. Розв'язання задач на трансляцію

Задача. Дано фрагмент матричного ланцюга ДНК (який є матрицею для синтезу іРНК):

$3'-\text{TAC}-\text{GCT}-\text{GTA}-\text{ACG}-\text{ATT}-\text{CCA}-5'$

- а) Запишіть послідовність синтезованої іРНК у напрямку $5' \rightarrow 3'$.
- б) Визначте амінокислотну послідовність поліпептиду, починаючи з старт-кодону і до стоп-кодону (якщо він є).

Розв'язання задачі.

а) Транскрипція відбувається на матричному ланцюгу ДНК за принципом комплементарності, де А в ДНК відповідає У в іРНК, Т відповідає А, Г відповідає С, і С відповідає Г. іРНК синтезується у напрямку $5' \rightarrow 3'$.

Матричний ланцюг ДНК	$3'-\text{TAC}-\text{GCT}-\text{GTA}-\text{ACG}-\text{ATT}-\text{CCA}-5'$
іРНК	$5'-\text{AUG}-\text{CGA}-\text{CAU}-\text{UGC}-\text{UAA}-\text{GGU}-3'$

Відповідь а: іРНК має послідовність $5'-\text{AUG}-\text{CGA}-\text{CAU}-\text{UGC}-\text{UAA}-\text{GGU}-3'$

б) Для визначення амінокислотної послідовності поліпептида на основі нуклеотидної послідовності іРНК потрібно скористатися таблицею “Генетичний код” (рис.). Трансляція починається зі старт-кодону (AUG) і закінчується на **стоп-кодоні** (UAA, UAG або UGA). Потрібно поділити послідовність на кодони:

$5'-\text{AUG}-\text{CGA}-\text{CAU}-\text{UGC}-\text{UAA}-\text{GGU}-3'$

Далі скористатися таблицею “Генетичний код” та знайти відповідність кодона та амінокислоти:

AUG → Met (Methionine, Старт)

CGA → Arg (Arginine)

CAU → His (Histidine)

UGC → Cys (Cysteine)

UAA → Stop

GGU → Не транслюється через Стоп-кодон

Отримана амінокислотна послідовність буде мати наступний вигляд:

іРНК 5'-AUG-CGA-CAU-UGC-UAA-GGU-3'
білок Met – Arg – His – Cys

Відповідь b: амінокислотна послідовність Met – Arg – His – Cys

Задачі для самостійного розв'язання:

1.1. Синтезований поліпептид має послідовність: Met – Cys–Val–Pro.
Використовуючи найбільш GC-багаті кодони (з найбільшою кількістю G і C), визначте послідовність іРНК (5'→3'). Визначте послідовність кодуючого ланцюга ДНК (5'→3'), який відповідає цій іРНК.

1.2. Один з ланцюгів молекули ДНК має таку нуклеотидну послідовність у напрямку 3'→5' (матричний ланцюг):

3'-TAC-GAA-CGC-ATG-CGA-TCC-5'

Для синтезу поліпептидного фрагмента клітина мобілізувала шість молекул тРНК з наступними антикодонами (послідовність довільна): CGA, UCC, GAA, AUG, UAC, CGC. Визначте послідовність іРНК (5'→3') та послідовність амінокислот у поліпептиді. Визначте, в якій точній послідовності ці шість тРНК (за їхніми антикодонами) будуть послідовно надходити до функціонального центру рибосоми

1.3. Ділянка молекули ДНК має наступний вигляд:

І ланцюг ДНК 5'-GCT-TAG-CCA-AGT-TAC-CGC-GTA-AAT-3'

П ланцюг ДНК 3'-CGA-ATC-GGT-TCA-ATG-GCG-CAT-TTA-5'

Встановлено, що поліпептид, який кодується цією ділянкою, має наступну послідовність амінокислотних залишків: Тирозин – Аланін – Серін – Треонін – Аспарагін. Визначте, який з двох ланцюгів (I чи II) є кодуєчим?

1.4. Дано фрагмент матричного ланцюга ДНК, який є шаблоном для синтезу іРНК:

3'-GCA-TAT-CCG-ACT-GGG-TTC-5'

Запишіть послідовність синтезованої іРНК (мРНК) у напрямку 5'→3'. Визначте амінокислотну послідовність поліпептиду, що синтезується на цій іРНК, починаючи з першого старт-кодону (AUG) і до стоп-кодону (якщо він зустрічається).

1.5. Фрагмент поліпептидного ланцюга має послідовність: Асп–Ліс–Про–Тре. Визначте одну з можливих послідовностей іРНК (5'→3'), що кодує цей фрагмент, використовуючи кодони, які містять найбільшу кількість А та U (слабкіші кодони) та пслідовність антикодонів тРНК (у напрямку 3'→5'), які послідовно приєднувалися до рибосоми для синтезу цього фрагмента.

ЗАВДАННЯ 2. Визначення рамки зчитування

Задача. Дана послідовність нуклеотидів

ATGGCCCTGTGGATGCGCCTCCTGCCCTGCTGGCGCTGCTGGCCCTCTGGGGAC
CTGACCCAGCCGCAGCCTTTGTGAACCAACACCTGTGCGGCTCACACCTGGTGGA
AGCTCTCTACCTAGTGTGCGGGGAACGAGGCTTCTTCTACACACCCAAGACCCGC

CGGGAGGCAGAGGACCTGCAGGTGGGGCAGGTGGAGCTGGGCGGGGGCCCTGG
TGCAGGCAGCCTGCAGCCCTTGGCCCTGGAGGGGTCCCTGCAGAAGCGTGGCAT
TGTGGAACAATGCTGTACCAGCATCTGCTCCCTCTACCAGCTGGAGAACTACTGC
AACTAG

Користуючись сервісом <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/orffinder> визначте відкриту рамку зчитування та поліпептид, що кодує дана нуклеотидна послідовність.

Розв'язання задачі. Ділянка послідовності ДНК, що несе інформацію про амінокислотну послідовність білка – це «відкрита рамка зчитування», Open Reading Frame (ORF). Для визначення ORF перейдіть за посиланням.

Копіюйте послідовність у відповідне поле (рис. 3.5).

Open Reading Frame Finder

ORF finder searches for open reading frames (ORFs) in the DNA sequence you enter. The program returns the range of each ORF, along with its protein translation. Use ORF finder to search newly sequenced DNA for potential protein encoding segments, verify predicted protein using newly developed SMART BLAST or regular BLASTP.

This web version of the ORF finder is limited to the subrange of the query sequence up to 50 kb long. Stand-alone version, which doesn't have query sequence length limitation, is available for [Linux x64](#).

Examples (click to set values, then click Submit button):

- NC_011604 Salmonella enterica plasmid pWES-1; genetic code: 11; 'ATG' and alternative initiation codons; minimal ORF length: 300 nt
- NM_000059; genetic code: 1; start codon: 'ATG only'; minimal ORF length: 150 nt



Enter Query Sequence

Enter accession number, gi, or nucleotide sequence in FASTA format:

```
ATGGCCCTGTGGATGCGCCTCCTGCCCTGCTGGCGCTGCTGGCCCTCTGGGGACCTGACCCAGCCG
CCTTTGTGAACCAACACCTGTGCGGCTCACACCTGGTGAAGCTCTACCTAGTGTGCGGGGAACG
CTTCTTTACACACCAAGACCCGCCGGAGGCAGAGGACCTGCAGGTGGGGCAGGTGGAGCTGGG
GGCCCTGGTGCAGGCAGCTGCAGCCCTTGGCCCTGGAGGGGTCCTGCAGAAGCGTGGCATTGTGG
AATGCTGTACCAAGCATCTGCTCCCTACCAGCTGGAGAACTACTGCAACTAG
```

From: To:

Choose Search Parameters

Minimal ORF length (nt):

Активация Windows
Перейдите по разделу "Настройки", чтобы активировать Windows.

Рис. 3.5 - Інтерфейс сервіса для пошуку відкритої рамки зчитування

Виділіть найдовшу рамку зчитування у списку (рис. 3.6), щоб побачити амінокислотну послідовність, що транлюється з неї (ліворуч від списку). Відповідь на задачу і буде найдовша амінокислотна послідовність (запис амінокислот здійснений за міжнародним однолітерним позначення символами латинського алфавіту)

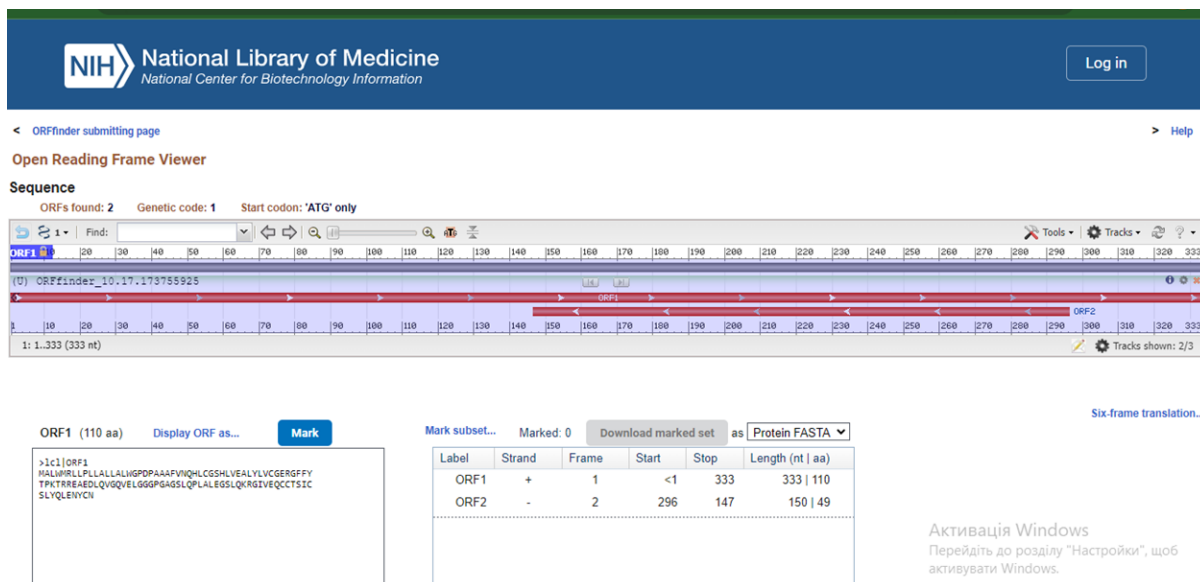


Рис. 3.6 - Отриманий результат пошуку відкритої рамки зчитування.

Відповідь: MALWMRLLPLLALLALWGPDPAAAFVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQVGGQVELGGGPGAGSLQPLALEGSLQKRGIVEQCCTSICSLYQLENYCN

Задачі для самостійного розв'язання:

2.1 Дана послідовність нуклеотидів

CCTGCAGGTGGGGCAGGTGGAGCTGGGCGGGGGCCCTGGTGCAGGCAGCCTGCA
GCCCTTGGCCCTGGAGGGGTCCCTGCAGAAGCGTGGCATTGTGGAACAATGCTGT
ACCAGCATCTGCTCCCTCTACCAGCTGGAGAACTACTGCAACTAG

Користуючись сервісом <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/orffinder> визначте відкриту рамку зчитування та поліпептид, що кодує дана нуклеотидна послідовність.

2.2. Дана послідовність нуклеотидів

ATGGTGCACCTGACTCCTGAGGAGAAGTCTGCCGTTACTGCCCTGTGGGGCAAGG
TGAACGTGGATGAAGTTGGTGGTGAAGCCCTGGGCAGGCTGCTGGTGGTCTACC
CTTGACCCAGAGGTTCTTTGAGTCCTTTGGGGATCTGTCCACTCCTGATGCTGTT
ATGGGCAACCCTAAGGTGAAGGCTCATGGCAAGAAAGTGCTCGGTGCCTTTAGT
GATGGCCTGGCTCACCTGGACAACCTCAAGGGCACCTTTGCCACACTGAGTGAGC
TGCACTGTGACAAGCTGCACGTGGATCCTGAGAACTTCAGG

Користуючись сервісом <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/orffinder> визначте відкриту рамку зчитування та поліпептид, що кодує дана нуклеотидна послідовність.

2.3. Дана послідовність нуклеотидів

ATGGCTACAGGCTCCCGGACGTCCCTGCTCCTGGCTTTTGGCCTGCTCTGCCTGCC
CTGGCTTCAAGAGGGCAGTGCCTTCCCAACCATTCCCTTATCCAGGCTTTTTGAC
AACGCTATGCTCCGCGCCCATCGTCTGCACCAGCTGGCCTTTGACACCTACCAGG
AGTTTGAAGAAGCCTATATCCCAAAGGAACAGAAGTATTCATTCCTGCAGAACC
CCCAGACCTCCCTCTGTTTCTCAGAGTCTATTCCGACACCCTCCAACAGGGAGGA

AACACAACAGAAATCCAACCTAGAGCTGCTCCGCATCTCCCTGCTGCTCATCCAG
TCGTGGCTGGAGCCCGTGCAGTTCCTCAGGAGTGTCTTCGCCAACAGCCTGGTGT
ACGGCGCCTCTGACAGCAACGTCTATGACCTCCTAAAGGACCTAGAGGAAGGCA
TCCAAACGCTGATGGGGAGGCTGGAAGATGGCAGCCCCCGGACTGGGCAGATCT
TCAAGCAGACCTACAGCAAGTTC

Користуючись сервісом <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/orffinder> визначте відкриту рамку зчитування та поліпептид, що кодує дана нуклеотидна послідовність.

ЗАВДАННЯ 3. Розв'язання задач на трансляцію з Frameshift Mutations

Задача. Дано фрагмент матричного ланцюга ДНК:

3'–TAC–AAG–CCC–GAT–TTT–ATC–5'

Унаслідок мутації відбулося **видалення** нуклеотида **С** з другого кодону CCC (третій триплет).

- Запишіть послідовність мутованої іРНК (5'→3').
- Визначте нову амінокислотну послідовність. Поясніть, чи вплинула мутація на термінацію

Розв'язання задачі.

а) Спочатку запишемо послідовність ДНК після видалення. Зверніть увагу, що видалення С призводить до зсуву всіх наступних нуклеотидів.

ДНК (без мутації) 3'–TAC–AAG–CCC–GAT–TTT–ATC–5'

ДНК (з мутацією) 3'–TAC–AAG–CCG–ATT–TTA–TC– 5'

Записуємо послідовність іРНК, що утвориться з мутованої ДНК

ДНК (з мутацією) 3'–TAC–AAG–CCG–ATT–TTA–TC– 5'

іРНК 5'–AUG–UUC–GGC–UAA–AAU–3'

Відповідь а: іРНК після мутації 5'–AUG–UUC–GGC–UAA–AAU–3'

б) Спочатку визначимо, який білок мав бути синтезований. Визначимо послідовність іРНК за принципом компліментарності та амінокислотну послідовність за таблицею "Генетичний код"

ДНК (без мутації) 3'–TAC–AAG–CCC–GAT–TTT–ATC–5'

іРНК 5'–AUG–UUC–GGG–CUA–AAA–UAG–3'

білок Met – Phe – Gly – Leu – Lys

Тепер визначимо білок, що буде синтезуватися після мутації

ДНК (з мутацією) 3'–TAC–AAG–CCG–ATT–TTA–TC– 5'

іРНК 5'–AUG–UUC–GGC–UAA–AAU–3'

білок Met – Phe – Gly

Після мутації через зсув рамки зчитування утворився передчасний стоп-кодон в середині послідовності і білок, що синтезується вийшов укороченим, що має відображатися на його функціонуванні.

Відповідь б: білок після мутації синтезується укороченим Met – Phe – Gly

Задачі для самостійного розв'язання:

3.1. Дано короткий фрагмент мРНК:

5'-ЦАУ-АУГ-УЦА-ГЦА-УГА-АУЦ-3'

Припустіть, що внаслідок збою рибосома розпочала трансляцію не з першого нуклеотида, а з другого А і продовжила зчитування. Запишіть нову рамку зчитування. Визначте амінокислотну послідовність синтезованого поліпептиду.

3.2. Дано фрагмент матричного ланцюга ДНК:

3'-TAC-GGT-TTT-GCA-AAA-ATC-5'

Внаслідок мутації між другим G та T у кодоні GGT (другий триплет) відбулася вставка нуклеотида C. Запишіть послідовність мутованої іРНК (5'→3'). Порівняйте амінокислотну послідовність мутованого білка з оригінальною (якщо б мутації не було).

3.3. Дано фрагмент матричного ланцюга ДНК:

3'-TAC-ATT-CGA-GGG-TTC-ATC-5'

У другому триплеті (ATT) відбулося видалення нуклеотидів T та T (перших двох нуклеотидів). Запишіть нову послідовність іРНК та її кодони, починаючи з місця мутації. Визначте нову амінокислотну послідовність фрагмента.

3.4. Оригінальний поліпептид мав послідовність: Met-Ser-Gln-Arg. Мутований поліпептид має послідовність: Met-Ser-Tyr-Asp-Arg.

Відомо, що оригінальна іРНК послідовність, починаючи з AUG, була:

5'-AUG-UCU-CAA-CGG-UGG-3'

Мутація відбулася між Ser (UCU) та Gln (CAA). Визначте, яка саме мутація (вставка чи видалення, і якого нуклеотида) відбулася в оригінальній іРНК послідовності. Запишіть, як змінилася послідовність іРНК після мутації.

3.5. Дано фрагмент матричного ланцюга ДНК:

3'-TAC-GAA-TTG-GCG-ATT-ATC-5'

Відбулися дві мутації: вставка нуклеотида G після A у кодоні GAA (другий триплет) та видалення нуклеотида G з кодону GCG (четвертий триплет). Запишіть послідовність мутованої іРНК та її кодони. Визначте амінокислотну послідовність. Поясніть, чи відновилася рамка зчитування в кінці фрагмента.

Розділ 4.

ХРОМОСОМИ ЯК ОДИНИЦІ СПАДКОВОСТІ. КАРІОТИП

Мета: сформувати системне розуміння хромосом як матеріальних носіїв генів; визначити їхню хімічну організацію, динаміку протягом клітинного циклу та основні характеристики каріотипу; усвідомити фундаментальне значення вивчення хромосом для розуміння спадковості, генетичного здоров'я та діагностики хромосомних захворювань, підкреслюючи єдність структурних принципів у різних біологічних видів.

Список рекомендованих джерел:

1. Color Atlas of Genetics, 3rd edition, revised and updated. – Thieme Verlagsgruppe, 2006. – 496 p.
2. Human Molecular Genetics / T. Strachan, A. P. Read. – 5th ed. – New York : Garland Science, 2019. – 776 p.
3. Molecular Biology of the Gene / J. D. Watson, A. A. Baker, S. P. Bell, [et al.]. – 7th ed. – New York : Pearson, 2014. – 886 p.
4. Thompson & Thompson Genetics in Medicine / R. L. Nussbaum, R. R. McInnes, H. F. Willard. – 8th ed. – Philadelphia : Saunders, 2016. – 656
5. Turnpenny P.D., Ellard S., Cleaver R. Elements of Medical Genetics, 16th Edition. – Elsevier, 2020. – 448 p.
6. База даних Pubmed статей у біологічних журналах <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
7. Демидов С.В., Бердишев Г.Д., Топчий Н.М., Черненко К.Д. Генетика: підручник. – К.: Фітосоціоцентр, 2007. – 411 с.
8. Запорожан В.М., Бажора Ю.І., Шевеленкова А.В., Чеснокова М.М. Медична генетика: підручник. – Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2005. – 260 с.
9. Ніколайчук В.І. Збірник задач з генетики: Навч. посібник для студ. вузів.- Ужгород: Б. Б. Надь, 2001 . – 176 с.
10. Ніколайчук В.І., Вакерич М.М. Генетика: підруч. для вищ.навч.закл. - Ужгород, Гражда, 2013.- 504 с.
11. Помогайбо В.М. Петрушов А.В. Генетика людини: Навчальний посібник.- К.: Академія, 2014. – 278 с.
12. Сиволоб А.В. Генетика: Підручник. – К.: Видавничо-поліграфічний центр "Київський університет", 2008. – 320 с.
13. Тоцький В.М. Генетика: Підручник для студ.біол.спец.ун-тів.- Одеса: Астропринт, 2008.- 712 с.
14. The International System for Human Cytogenomic Nomenclature (ISCN 2020) / L. G. Shaffer, H. G. Simchen, L. B. H. J. J. M. M. R. E. L. A. S. L. A. P. H. S. D. E. A. W. C. S. [et al.] ; ed. J. B. de Groote. – Basel : S. Karger AG, 2020. – 138 p. (Довідник з цитогенетичної номенклатури)
- 15.Подивитися відео “Хромосоми. Каріотип” <https://www.youtube.com/watch?v=aocewDUW6eU>
- 16.Подивитися відео “Хромосомна теорія спадковості” <https://www.youtube.com/watch?v=yKNckv8tATU>

Питання для самопідготовки:

1. Визначення хромосоми та хроматину.
2. Функції хромосом (зберігання, реплікація, розподіл генетичної інформації).
3. Гомологічні хромосоми та алельні гени.
4. Статеві та аутосоми
5. Будова хромосоми (сестринські хроматиди, центромера, кінетохор, теломери).
6. Вивчення будови хромосом на різних стадіях клітинного циклу.
7. Хромосомна теорія спадковості
8. Визначення каріотипу.
9. Ідіограма (схематичне зображення каріотипу). Цитогенетичний аналіз
10. Клінічне значення каріотипування (виявлення хромосомних мутацій)
11. FISH-забарвлення

Теоретичні відомості з теми

Хромосоми (від грецьких слів *chroma* — колір та *soma* — тіло) були вперше описані у 1870-х роках Вальтером Флемінгом. Проте, він дав їм назву “хроматиди”. У 1888 році Генріх Вайлдер ввів термін “хромосоми” для структур ядра, що утворюються під час поділу клітин. У 1901-1902 році Едмунд Уілсон та Уолтер Саттон помітили зв'язок між успадкуванням хромосом під час поділу клітин та поведінкою менделєвських факторів спадковості. Остаточно продемонстрував роль хромосом у спадковості Томас Морган, обґрунтувавши хромосомну теорію спадковості. Він помітив, що передача білого кольору очей у самок пов'язана із передачею Х-хромосоми. Келвін Бріджерс відкрив нерозходження хромосом під час мейозу та пов'язані із цим зміна ознак.

Хромосоми самовідворюються в процесі реплікації ДНК та саме хромосоми розподіляються між дочірніми клітинами під час поділу клітин і забезпечують зв'язок між поколіннями.

Хромосомна теорія спадковості

Згідно хромосомної теорії спадковості, гени розташовані на хромосомах у лінійному порядку, і саме хромосоми є фізичним субстратом передачі спадкової інформації від батьків до нащадків.

Гени локалізовані на хромосомах. Генетичні фактори (гени) є структурними одиницями, розташованими лінійно у певних локусах (місцях) вздовж хромосом, утворюючи групи зчеплення. Кількість груп зчеплення відповідає кількості пар гомологічних хромосом даного виду. Через наявність груп зчеплення III закон Менделя (закон незалежного успадкування ознак) може мати обмеження, незалежно розходяться лише ті гени, що лежать на різних хромосомах, тобто відносяться до різних груп зчеплення.

Зчеплення є не абсолютним. Обмін ділянками між гомологічними хромосомами (кросинговер) під час мейозу призводить до рекомбінації генів і порушує повне зчеплення. Частота кросинговеру між двома генами пропорційна відстані між ними на хромосомі.

Хромосоми знаходяться в гомологічних парах. Соматичні клітини містять диплоїдний набір хромосом ($2n$), де хромосоми існують у гомологічних парах. Один хромосома з кожної пари успадковується від матері, а друга — від батька.

Спадкові фактори Менделя пояснюються механізмом поведінки хромосом під час мейозу. II закон Менделя (закон розщеплення) пояснюється розходженням гомологічних хромосом (а отже, і алельних генів) під час анафази I мейозу. III закон

Менделя (закон незалежного успадкування) пояснюється незалежним розходженням негомологічних хромосом під час мейозу.

Гомологічні хромосоми — це пара хромосом, які успадковуються від кожного з батьків і мають однакову довжину, однакове розташування центромер, а головне — містять гени, що кодують одні й ті самі ознаки (гени розташовані в однакових локусах). У більшості організмів, що розмножуються статевим шляхом, клітини (крім статевих) є диплоїдними ($2n$). Це означає, що вони містять дві копії кожного типу хромосом. Одна хромосома у парі успадкована від матері (через яйцеклітину). Інша хромосома у парі успадкована від батька (через сперматозоїд).

Хроматин - це комплекс молекул ДНК та білків-гістонів. Молекула ДНК намотана як на катушки на білки-гістони - нуклеосоми. Навколо кожної нуклеосоми молекула ДНК робить близько 1,65 оберти. Компактизований хроматин носить назву хромосоми. Тобто, з хімічної точки зору і хроматин, і хромосоми є ДНК та білки-гістони. Але відрізняються ступенем компактизації.

Хромосоми - це високоорганізована структура, що складається з **ДНК** та білків. Вона є носієм спадкової інформації та забезпечує точне зберігання, реплікацію і розподіл генетичного матеріалу під час поділу клітини.

Рівні компактизації хроматину. Компактизація хроматину — це складний багаторівневий процес, необхідний для упаковки приблизно двох метрів ДНК у мікроскопічне ядро клітини. Ступінь упаковки визначає, чи активний ген, чи він мовчазний, і досягає максимуму під час поділу клітини (рис. 4.1).

I рівень - подвійна спіраль ДНК (ланцюг ДНК) - найнижчий рівень організації. Молекула ДНК існує у формі правозакрученої подвійної спіралі. діаметр 2 нм.



Рис. 4.1 - Рівні компактизації хроматину

II рівень - нуклеосомний - ДНК намотується приблизно на 1,65 оберти навколо гістонового октамеру (комплексу з восьми гістонових білків H2A, H2B, H3, H4). Кожна така одиниця (гістоновий октамер + ДНК) називається нуклеосомаю. Нуклеосоми з'єднані лінкерною ДНК, що нагадує намисто. Діаметр - 10 нм.

III рівень - соленоїдний - нуклеосомна нитка (завдяки дії гістону H1 та інших білків) згортається у спіральну структуру (соленоїд). У такому вигляді хроматин найчастіше перебуває в ядрі клітини під час інтерфази (між поділами) і є базовою формою для транскрипційно неактивних ділянок. Діаметр - 30 нм.

IV рівень - петльовий - фібрила, що утворилася на соленоїдному рівні, прикріплюється до скафолду (білок), що організовує фібрили у петлі. Діаметр 300 нм.

V рівень - доменний - петлі скручуються і організовують хроматин у функціональні домени. Діаметр 700 нм.

VI рівень - хромосомний - петлі максимально спіралізуються та конденсуються за допомогою спеціальних білкових комплексів, таких як конденсин. Це найвищий рівень упаковки, характерний для метафази, коли хромосоми набувають своєї класичної, паличкоподібної форми і стають видимими у світловий мікроскоп. Діаметр хромосоми - 1400 нм.

Будова хромосом динамічна і кардинально змінюється протягом життя клітини. Вивчення цих змін дозволяє зрозуміти механізми зберігання, реплікації та точного розподілу генетичного матеріалу. Найбільш вивченою та впорядкованою є будова хромосоми на стадії метафази, коли вона максимально конденсована.

Хромосоми складаються з наступних структурних компонентів (рис. 4.2):

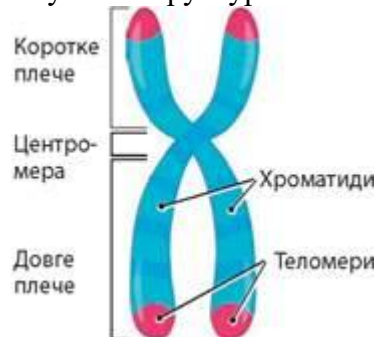


Рис. 4.2 - Будова хромосоми

- **хроматиди** - до поділу клітини кожна хромосома складається з двох ідентичних ниток ДНК (копій), які називаються сестринськими хроматидами. Вони утворюються в S-фазі інтерфази в результаті процесу реплікації ДНК. Одна хроматида є однією молекулою ДНК, що накручена на білки-гістони. Хромосома, що складається з двох хроматид, називається d-хромосомою. Хромосома, що складається з однієї хроматиди, називається s-хромосома.
- **центромєри** - первинна перетяжка, яка з'єднує сестринські хроматиди. Вона складається з повторюваних послідовностей ДНК (сателітна ДНК) і є критично важливою для руху хромосом. Центромєра ділить хроматиди на **плечі**. Розташування центромєри є постійним та специфічним для кожного виду хромосом. Положення центромєри використовується для класифікації хромосом (рис. 4.3).

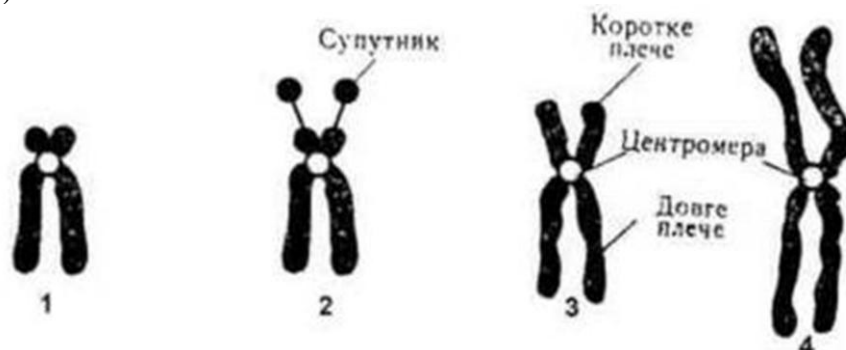


Рис.4.3 - Види хромосом: 1 - акроцентрична, 2 - супутникові, 3 - субметацентрична, 4 - метацентрична

Метацентричні - центромєра ділить хроматиду практично на рівні плечі, тобто, розташовується майже посередині. **Субметацентричні** - центромєра трохи зміщена від середини до одного із країв, таким чином одне плече трохи довше за інше. **Акроцентричні** - центромєра зміщена практично на кінець хроматиди, таким чином

одне плече дуже коротке, інше - довге. **Супутникові** - мають вторинну центромеру, частина плеча, яка відділена вторинною центромерою називається супутник.

- **кінетохор** - білковий комплекс, який формується в області центромери. Він слугує місцем прикріплення ниток веретена поділу, які розтягують хромосоми до протилежних полюсів клітини під час анафази
- **теломера** - кінцеві ділянки хромосом. Вони складаються з некодуючих, великої кількості повторюваних послідовностей ДНК. Наприклад, теломера людини - це фрагмент TTAGGG, що повторюється близько трьох тисяч разів. Теломери захищають кінці хромосом від деградації, злиття та є важливим фактором старіння клітин (реплікативне старіння). При кожному подвоєнні ДНК теломера вкорочується на 50-100 п.н. І в якийсь момент теломера буде настільки коротка, що до неї не зможе приєднатися реплікативна машина і подвоєння хромосом більше відбуватися не буде. Це називається ліміт Гейфліка - обмежена кількість подвоєнь хромосом, а відповідна, і поділів клітин, настає реплікативне старіння клітин. Для соматичних клітин людини ліміт Гейфліка складає 50-55 поділів. В стовбурових та генеративних клітинах є фермент теломераза, якій добудовує теломеру після кожного поділу, тож ці клітини не мають ліміта Гейфліка.

Будова хромосом на різних стадіях клітинного циклу. Будова хромосом є динамічною і зазнає кардинальних змін протягом життєвого циклу клітини (рис. 4.4). Ступінь конденсації хроматину визначає, чи може клітина зчитувати генетичну інформацію (інтерфаза), чи вона готується до поділу (мітоз/мейоз).

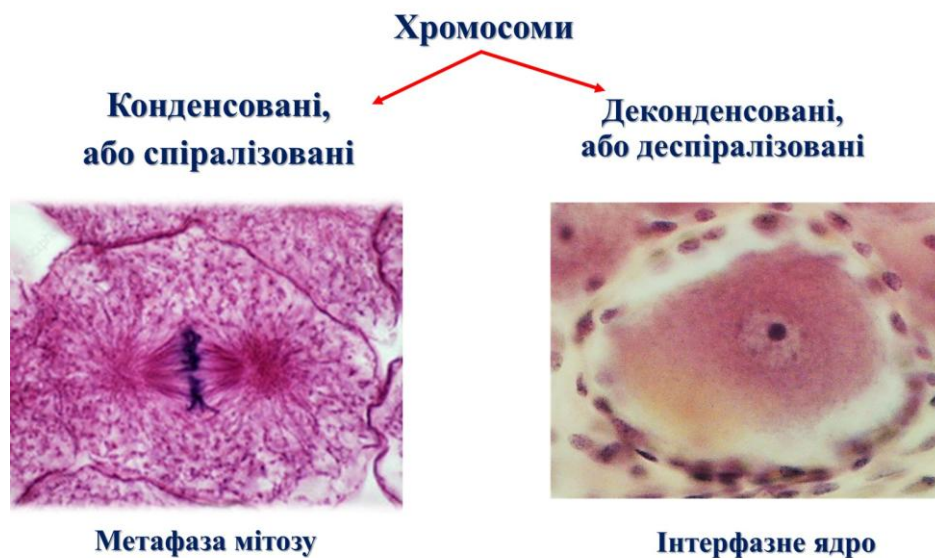


Рис. 4.4 - Порівняння хромосом в різні фази клітинного циклу

В інтерфазі генетичний матеріал існує у формі хроматину — дуже тонких і розслаблених ниток, що розташовані в ядрі. Хроматин переважно знаходиться на рівні 30 нм фібрили або у формі розслаблених петель (300 нм). Окремі хромосоми невидимі у світловий мікроскоп, оскільки вони деконденсовані. Максимальна транскрипційна активність (синтез РНК), а в S-періоді відбувається реплікація ДНК, внаслідок чого кожна хромосома подвоюється (рис. 4.5). До цього хромосоми складалися з однієї хроматиди, тобто були S-хромосомами, після S-періоду хроматиди подвоюються і S-хромосоми стають D-хромосомами, тобто складаються з двох сестринських хроматид.

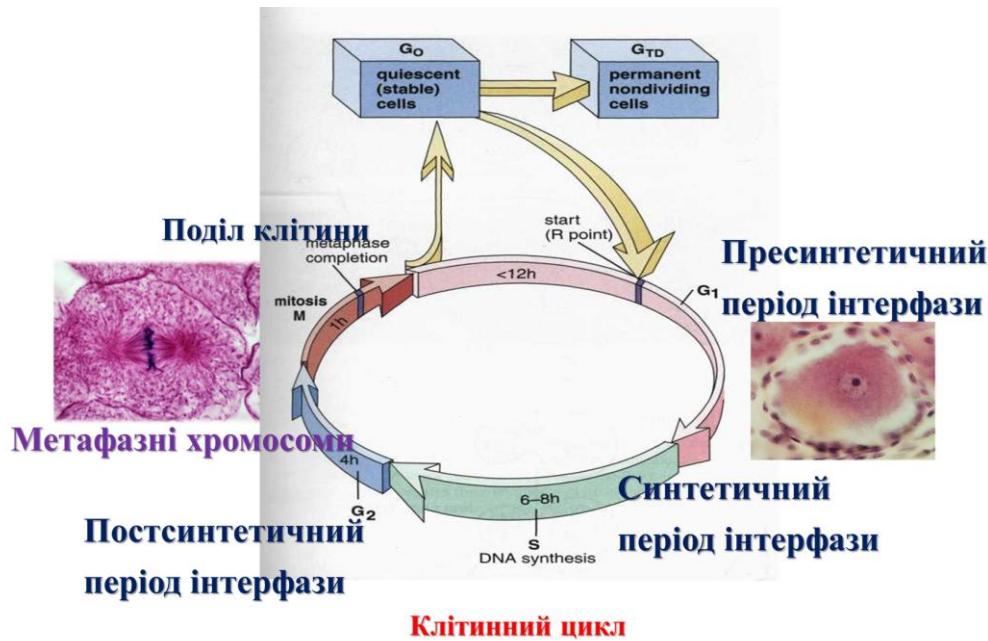


Рис. 4.5 - Зміни будови хромосом протягом клітинного циклу

Під час поділу клітини відбувається максимальна упаковка генетичного матеріалу. В профазі починається спіралізація та конденсація хроматину. Хромосоми поступово стають видимими як окремі структури. В метафазі досягається максимальна конденсація (1400 нм діаметр). Хромосоми є найбільш короткими та товстими, що робить їх ідеальними для вивчення. Чітко видно дві сестринські хроматиди, з'єднані центромерою. Хромосоми на цьому етапі використовуються для каріотипування, оскільки можна точно визначити розмір, форму та місце розташування центромери кожної хромосоми. В анафазі відбувається поділ центромери і сестринські хроматиди роз'єднуються та рухаються до протилежних полюсів. З D-хромосом вони знову стали S-хромосомами.

Статеві хромосоми та аутосоми. Набір хромосом у ядрі клітини поділяється на дві категорії залежно від їхньої ролі у визначенні статі. **Аутосоми** — це всі хромосоми, крім статевих. Вони відповідають за успадкування більшості ознак організму, не пов'язаних безпосередньо з визначенням статі. У людини диплоїдний набір містить 22 пари аутосом (від 1-ї до 22-ї), що становить загалом 44 хромосоми. Аутосоми завжди є гомологічними (парними) як у чоловіків, так і у жінок. **Статеві хромосоми** — це пара хромосом, яка несе гени, що визначають стать організму. У людини та більшості ссавців позначаються як X та Y. Становить лише **одну пару** у диплоїдному наборі. Жінки мають дві гомологічні X-хромосоми (XX) - гомогаметна стать. Чоловіки мають одну X- та одну Y-хромосому (XY) - гетерогаметна стать.

У самок одна X-хромосома є неактивною протягом життя та знаходиться у конденсованому вигляді. Це називається статевий хроматин, або тільце Барра (рис. 4.6).

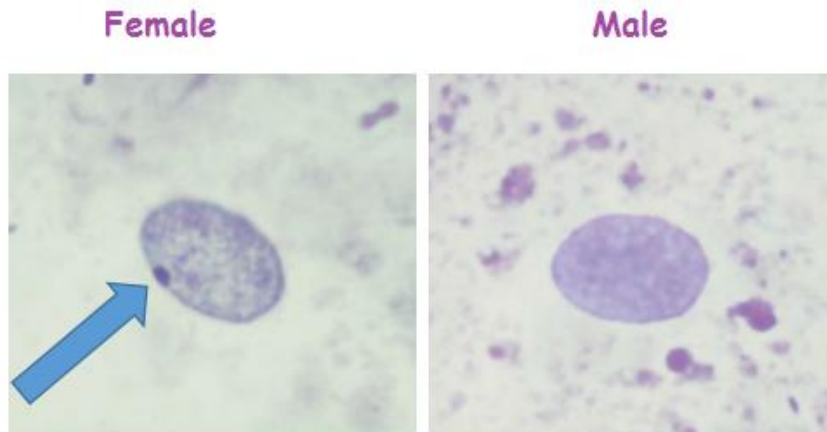


Рис. 4.6 - Тільце Барра у ядрі клітини

Каріотип - це сукупність хромосом, характерних для соматичної клітини певного виду організмів. Він є унікальним для кожного виду і включає в себе не лише кількість хромосом, але й їхні морфологічні ознаки. Каріотип описується у вигляді схеми, в якій хромосоми розташовані парами в ряд по довжині (**ідіограма**).

Каріотип описується за трьома основними параметрами, які є стабільними для всіх здорових представників одного біологічного виду:

- **кількість хромосом** - загальна кількість хромосом у диплоїдному наборі ($2n$). У людини, наприклад, це 46 хромосом, а каріотип дрізофіли - 8. Клітини можуть містити **гаплоїдний набір хромосом** - набір хромосом, в якому кожна хромосома представлена один раз. Гаплоїдний набір переважно мають статеві клітини. Позначається n . **Диплоїдний набір хромосом** - подвійний набір хромосом, в якому кожна хромосома має пару - гомологічну хромосому. Диплоїдний набір хромосом мають соматичні клітини. Позначається $2n$.
- **морфологія хромосом** - визначається розташуванням центромери та типовим розташуванням хромомерних та міжхромомерних ділянок при використанні диференціальних методів забарвлення.
- **розміри хромосом** - довжина хромосом є сталою характеристикою.

Каріотипування - метод цитогенетики, який дозволяє візуалізувати та класифікувати хромосоми. Для дослідження каріотипу використовують клітини, які діляться, оскільки досліджуються хромосоми у стадії метафази клітинного поділу, коли вони є максимально компактизовані. Це клітини кісткового мозку, ембріона, пухлин, статевих залоз, одноядерні лейкоцити крові.

Вперше порахувати та описати каріотип людини змогли у 1956 році Джой Тіо і Альберт Леван. З цього моменту цитогенетичні методи стали невід'ємною частиною рутинної клінічної практики та діагностики. У 1959 році був описаний перший хромосомний синдром - синдром Дауна. Ж.Лежен показав, що причина синдрому - одна зайва хромосома. На той момент не було встановлено, яка саме, але була встановлена наявність зайвої хромосоми.

У 1960 році на конференції у Денвері була прийнята денверівська класифікація хромосом (рис. 4.7) в каріограмі людини, де хромосоми в залежності від розміру та розташування центромер поділялися на 7 груп (A - G). Проте, застосовувалися в цій методиці рутинні методи фарбування, за яких вся хромосома була одного кольору, не можливо було розрізнити чітко кожну пару хромосом в групі.

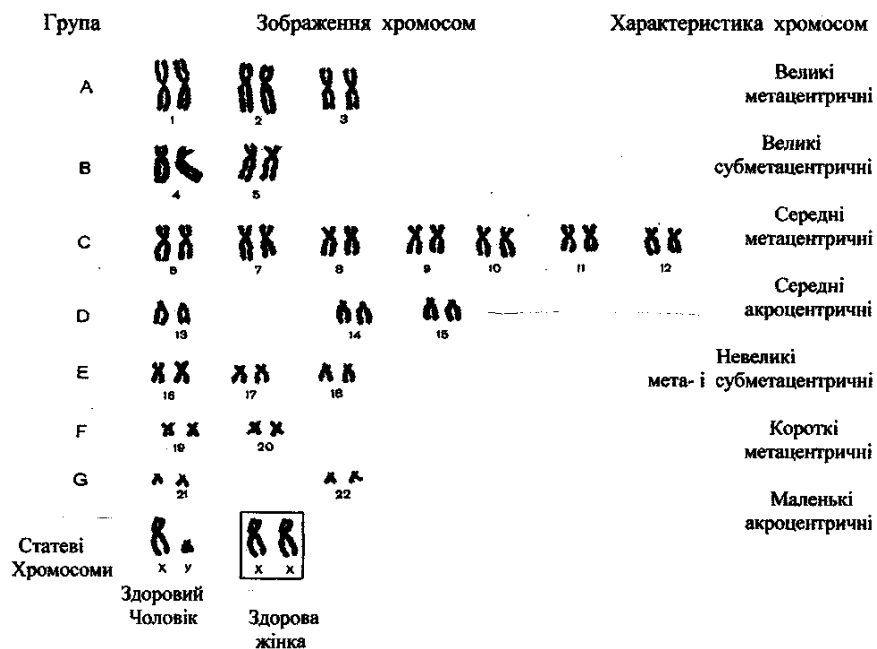


Рис. 4.7 - Каріограма здорового чоловіка, в якій хромосоми забарвленні рутинним методом. В прямокутнику показані статеві хромосоми здорової жінки

У 1971 році на Паризькій конференції була прийнята міжнародна класифікація ISCN (International system for Cytogenetic Nomenclature) з використанням диференційного фарбування (рис. 4.8), яке лягло в основу сучасної цитогенетичної номенклатури. Диференційне фарбування дозволяє диференціювати ділянки генето та еу-хроматину у вигляді хромомерних та міжхромомерних ділянок. Розташування цих ділянок є сталою характеристикою для кожної пари гомологічних хромосом. Існує багато варіантів диференційного забарвлення, але забарвлення GTG а допомогою барвника Романовського-Гімзи вважається стандартним.

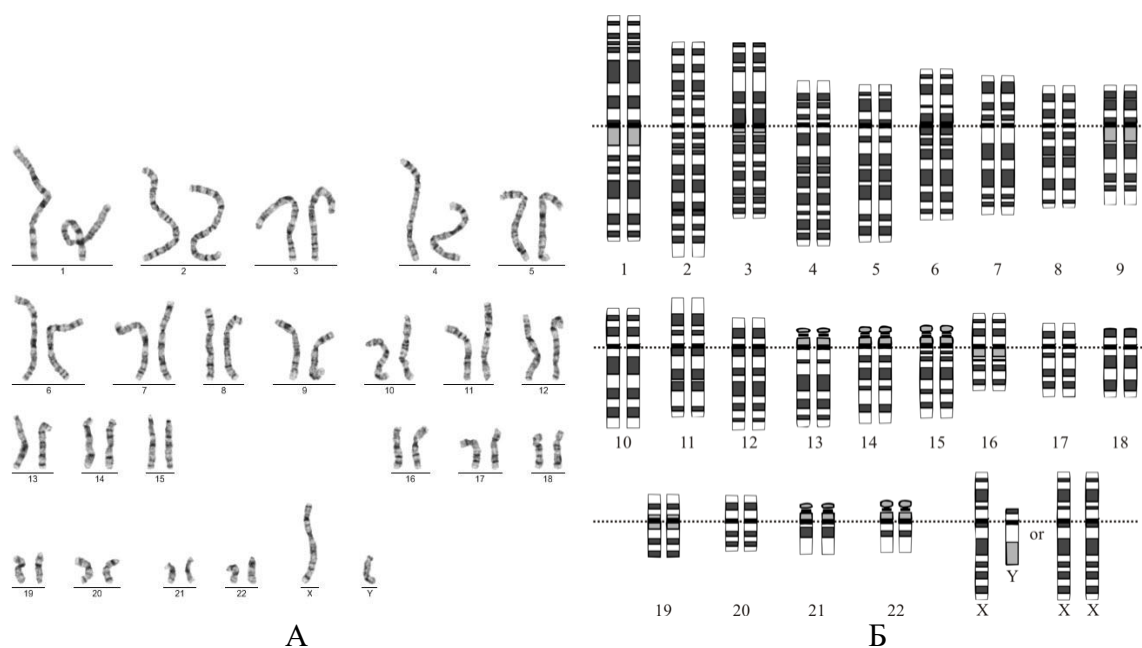


Рис. 4.8 - А - каріограма здорового чоловіка з використанням диференційного забарвлення; Б - ідіограма каріотипу людини

Каріотипування - це фундаментальний діагностичний інструмент у медицині та генетиці, оскільки він дозволяє візуально оцінити кількість і структуру хромосом, виявивши значні генетичні порушення. Каріотипування є незамінним в діагностиці хромосомних синдромів людини (змін кількості хромосом - анеуплоїдій) - синдром Дауна, синдром Тернера, синдром Клайнфельтера, тощо. За допомогою вивчення каріотипу стає можливим виявлення змін у будові хромосом - транслокацій, делецій, інверсій, інсерцій (детальніше див. розділ "Мінливість"). Каріотипування застосовують на етапі планування вагітності - досліджують майбутніх батьків, в якості пренатального скринінгу, для встановлення діагнозу, в онкології (наприклад, виявлення філадельфійської хромосоми, яка є результатом транслокації 9 та 22 хромосом t(9;22), критично важливо в діагностиці хронічного мієлолейкозу.

Цитогенетична номенклатура - це стандартизована система позначень для опису хромосомних наборів, що включає кількість хромосом, їхню структуру, а також усі виявлені аномалії, такі як числові або структурні зміни. Вона використовує символи та скорочення для точного документування каріотипу людини та інших видів, дозволяючи описувати нормальні каріотипи, наприклад, 46,XX для жінки та 46,XY для чоловіка.

Запис в цитогенетичній номенклатурі має наступний формат (рис. 4.9):

[Номер хромосоми] [плече] [номер район][номер смуги]. [Номер субсмуги]

Довге плече хромосоми позначається буквою q, коротке - буквою p, хромосомні аберації позначають додатковими символами. Райони нумеруються арабськими цифрами від центромери.

Наприклад, 7q22.1 буде значити 1 субсмуга 22 смуги району 2 довгого плеча 7 хромосоми.

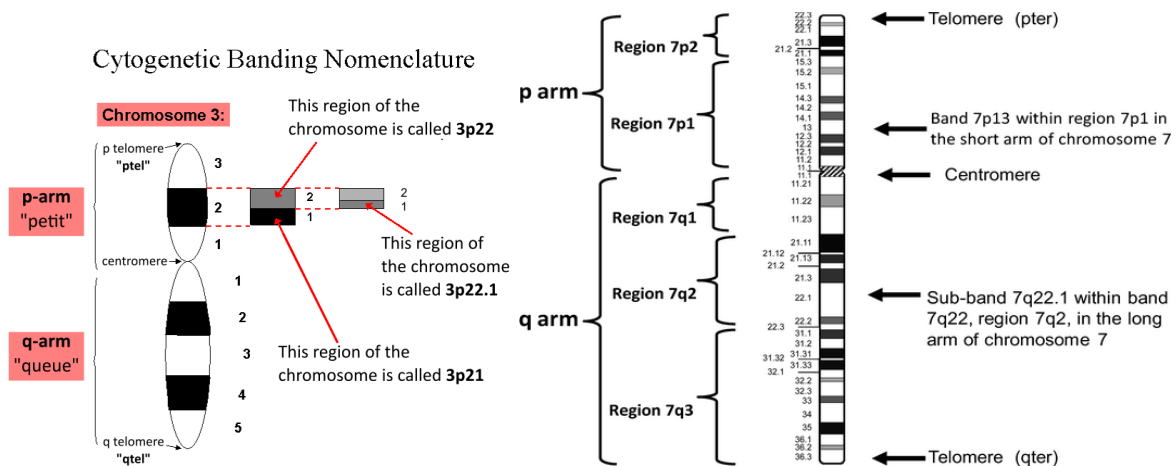


Рис. 4.9 - Схематичне відображення цитогенетичної номенклатури відповідно до International system for Cytogenetic Nomenclature

В прийнятій International system for Cytogenetic Nomenclature результати каріотипування записуються наступним чином

[кількість хромосом], [статеві хромосоми], [особливості]

Наприклад:

46, XX - результат загальна кількість хромосом 46, стать жіноча, особливостей не виявлено.

47, XX +21 - результат загальна кількість хромосом 47, стать жіноча, виявлено зайву 21 хромосому (трисомія 21 хромосоми - синдром Дауна).

Основні цитогенетичні позначення:

символ	значення
-	втрата хромосоми
+	додаткова хромосома
/	розділяє клітини або клони
del	делеція
der	незбалансована транслокація
dup	дуплікація
mar	маркер хромосоми
t	транслокація
ins	інсерція
inv	інверсія

Молекулярний цитогенетичний метод - гібридизація in situ FISH (Fluorescence in situ hybridization). Має переваги над каріотипуванням в тому, що для дослідження підходять будь-які клітини з інтерфазними ядрами, це суттєво скорочує термін виконання дослідження. До недоліків FISH-методу слід віднести те, що він не дає інформацію про весь каріотип. Методика передбачає використання ДНК-зондів і в результаті будуть лише ті мітки до певних ділянок хромосом, які використовувалися в дослідженні. FISH-метод може дати уточнюючу інформацію щодо кількості певної хромосоми, або наявності певної ділянки на хромосомі. Каріотипування можна використовувати, коли ми не знаємо, чи є патологія. А для використання FISH-методу потрібно мати гіпотезу (наприклад, наявність мозаїцизму за певною хромосомою).

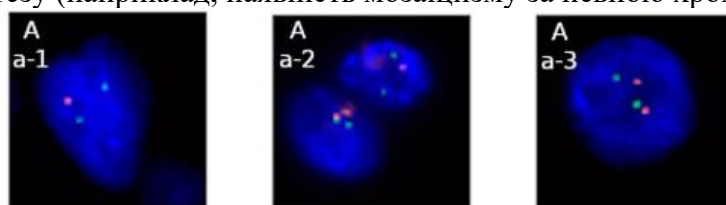


Рис. 4.10 - Приклад використання FISH-методу в діагностиці солідних пухлин.

Зонд 1p/19q: a-1 делеція локусу 1p32, a-2 нормальний сигнальний патерн (клітина ліворуч) та делеція локусу 19q13 (клітина праворуч), a-3 нормальний сигнальний патерн (Abbott Molecular),

Практичні завдання з теми

ЗАВДАННЯ 1. Інтерпретація результатів цитогенетичних аналізів

1.1 Внаслідок цитогенетичного аналізу плода чоловічої статі (амніоцентез) виявлено, що він має не 46, а 47 хромосом. Додатковою є хромосома в 18-й парі (Трисомія 18). Запишіть цитогенетичну формулу, що відповідає цьому каріотипу (Синдром Едвардса).

1.2. Лікар-генетик діагностував пацієнтці синдром "котячого крику", викликаний втратою частини (делецією) короткого плеча 5-ї хромосоми у ділянці p15.2. Загальна кількість хромосом нормальна. Запишіть цитогенетичну формулу, що описує цей каріотип жінки.

1.3. Вам надано наступний цитогенетичний запис:

47, XXX

Визначте загальну кількість хромосом та стать особи. Назвіть синдром, який відповідає цій формулі.

1.4. У жінки діагностовано трисомія X-хромосоми (Синдром потрійної X). Це означає, що замість двох X-хромосом вона має три X-хромосоми. Запишіть цитогенетичну формулу, що відповідає цьому каріотипу.

1.5. Чоловік має Синдром Клайнфельтера, який спричинений наявністю додаткової X-хромосоми. Запишіть цитогенетичну формулу, що описує цей каріотип (включно з визначенням загальної кількості хромосом)

ЗАВДАННЯ 2. Вивчення цитогенетичної номенклатури

2.1 Дано позначення локусу гена: Хр21.1. Поясніть, де саме (на якій хромосомі, якому плечі, в якому районі та смузі) розташований цей локус.

2.2. Вам надано позначення локусу: 9q34.1. Поясніть, де саме розташований цей локус, вказавши номер хромосоми, плече (довге чи коротке), номер району, номер смуги, номер субсмуги.

2.3. Необхідно записати локус гена, який розташований на 17-й хромосомі, на довгому плечі, у районі 1, у смузі 2, у субсмугі 3. Запишіть цитогенетичну координату цього локусу у форматі ISCN.

2.4. Необхідно записати локус гена, який розташований на 1-й хромосомі, на короткому плечі, у районі 3, у смузі 6, у субсмугі 1. Запишіть цитогенетичну координату цього локусу у форматі ISCN.

2.5. Вам надано позначення локусу: 6q23. Поясніть, де саме розташований цей локус, вказавши номер хромосоми, плече, номер району та смуги. Чому в цьому записі відсутня субсмуга?

ЗАВДАННЯ 3. Вивчення каріограм

3.1. На рисунку 4.11 зображена хромосома. Позначте основні її структурні компоненти

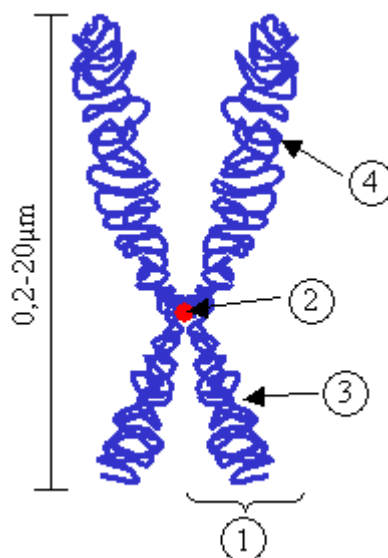


Рис. 4.11 - Будова хромосоми

- 1 - _____
 2 - _____
 3 - _____
 4 - _____

3.2. На рисунку 4.12 зображено каріотип людини. Визначте кількість хромосом, наявність відхилень та стать

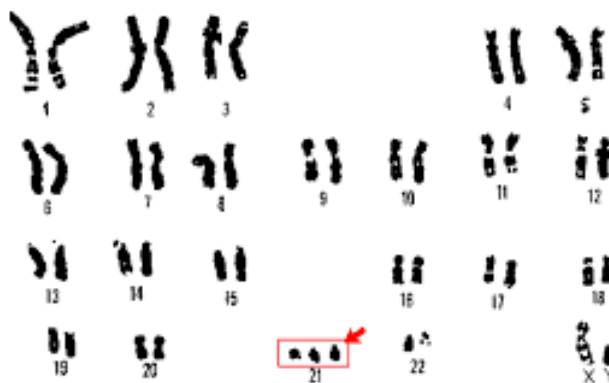


Рис. 4.12 - Каріотип людини

3.3. На рисунку 4.13 представлені дві ідіограми - людини та шимпанзе. На обох каріотипах виділена (обведена) людська хромосома 2 та відповідні дві хромосоми шимпанзе (у шимпанзе вони є окремими). Визначте основну структурну відмінність між каріотипом людини та шимпанзе, що відображена на малюнку (причина різної кількості хромосом). Яку саме структурну мутацію (у термінах ISCN) ілюструє утворення людської хромосоми 2 у процесі еволюції? Запишіть каріотип чоловіка-шимпанзе за формулою ISCN

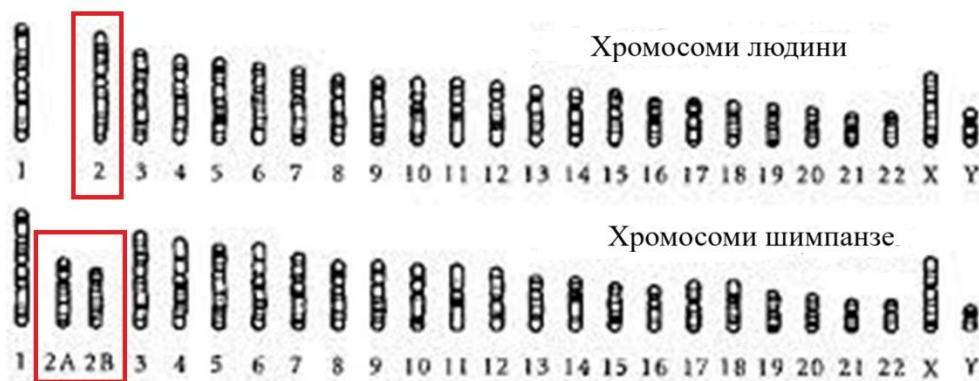


Рис. 4.13 - Ідіограми людини та шимпанзе

3.4. Опишіть каріотип людини, зображений на рисунку 4.14. Визначте стать особи. Запишіть цитогенетичну формулу цього каріотипу. Назвіть синдром, діагностований на основі цієї моносомії.

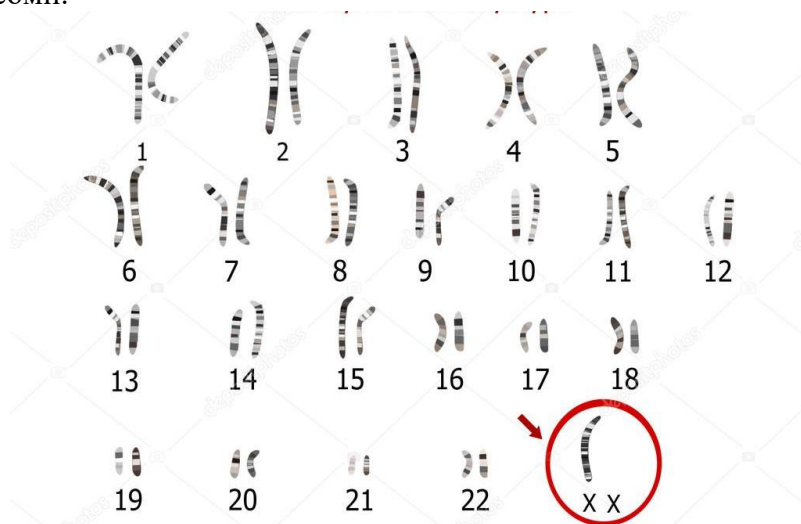


Рис. 4.14 - Каріотип людини

3.5. Домашня кішка має нормальний диплоїдний набір хромосом $2n=38$. Її каріотип складається з 18 пар аутосом та однієї пари статевих хромосом (XX або XY). У kota (самця) з підозрою на безпліддя було проведено цитогенетичний аналіз. Визначте загальну кількість хромосом у цього kota (рис. 4.15). Визначте, яка числова аномалія статевих хромосом виявлена. Запишіть цитогенетичну формулу, що описує цей каріотип, використовуючи загальноприйняту номенклатуру (за аналогією з людиною).

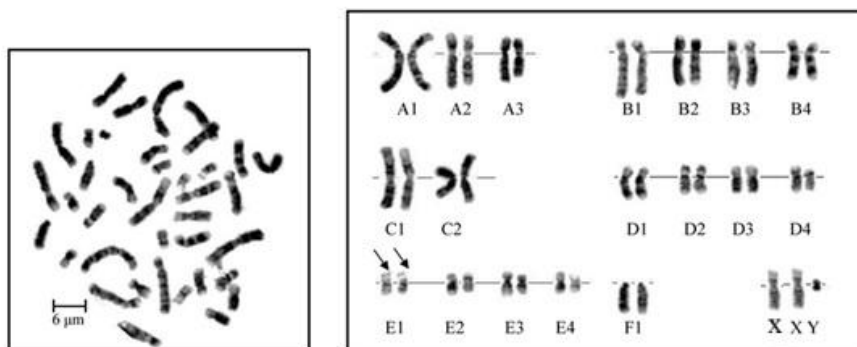


Рис. 4.15 - Каріотип kota

Шкуропат Анастасія Вікторівна

ГЕНЕТИКА З ОСНОВАМИ СЕЛЕКЦІЇ
Частина 1. Цитологічні основи спадковості
ПРАКТИКУМ

для здобувачів першого (бакалаврського) рівня вищої освіти
спеціальності А4 Середня освіта спеціалізації А4.05 Біологія та здоров'я
людини, Е1 Біології та біохімії

ISBN 978-617-8670-26-9 (електронне видання)

Херсонський державний університет