

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ**  
**Херсонський державний університет**

**Лановенко О.Г.**

**ГЕНЕТИКА ЛЮДИНИ**

**Курс лекцій**

Навчальний посібник для студентів біологічних спеціальностей університетів

**Херсон – 2019**

**УДК 575.17**

**Л 22**

*Обговорено на засіданні кафедри біології людини та імунології  
Протокол № 1 від 27.08.2019 р.*

*Розглянуто на засіданні науково-методичної ради факультету  
біології, географії і екології  
Протокол № 2 від 11.09.2019 р.*

*Схвалено науково-методичною радою ХДУ  
Протокол № 2 від 16.10.2019 р.*

*Рекомендовано до друку Вченою радою ХДУ  
Протокол № 4 від 28.10.2019 р.*

***Автор:***

**Лановенко О.Г.** - доцент кафедри біології людини та імунології факультету біології, географії і екології Херсонського державного університету

***Рецензенти:***

**Ковальчук Л.Є.** – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри медичної біології і генетики Івано-Франківського національного медичного університету

**Чернозуб А.А.** – доктор біологічних наук, доцент, декан факультету фізичного виховання та спорту Чорноморського національного університету імені Петра Могили

Лановенко О.Г.

**Л 22**      **Генетика людини.** Курс лекцій для студентів біологічних спеціальностей університетів : навч. посібн. / О. Г. Лановенко. – Херсон: ФОП Вишемирський В. С., 2019. – 204 с.

**ISBN 978-617-7783-69-4 (електронне видання)**

**УДК 575.17**

ISBN 978-617-7783-69-4 (електронне видання)

© ХДУ, 2019

© Лановенко О. Г, 2019

© ФОП Вишемирський В.С., 2019

## ЗМІСТ

<b>ВСТУП</b> .....	5
<b>Лекція 1. Предмет вивчення генетики людини</b> .....	6
1.1. Предмет, об'єкт вивчення антропогенетики .....	6
1.2. Історія розвитку генетики людини .....	8
<b>Лекція 2. Методи генетики людини. Генеалогічний метод</b> .....	17
<b>Лекція 3. Близнюковий метод антропогенетики</b> .....	31
<b>Лекція 4. Спадковий апарат людини. Цитогенетичний метод антропогенетики</b> .....	39
4.1. Сутність цитогенетичного методу, його призначення .....	39
4.2. Каріотип людини. Каріотипування як метод визначення хромосомних аберацій .....	40
4.3. Морфофункційна характеристика та класифікація хромосом. Каріограма..	41
4.4. Діагностика спадкових захворювань людини за наявністю статевого хроматину .....	45
<b>Лекція 5. Популяційно-статистичний метод</b> .....	46
5.1. Генетична структура та гетерогенність популяцій .....	47
5.2. Популяція в стані генетичної рівноваги. Закон Харді-Вайнберга.....	48
5.3. Рівноважні частоти генів, зчеплених зі статтю .....	55
5.4. Фактори, що впливають на зміну частот алелей у популяції. Мікроеволюція .....	56
5.5. Фактори, що змінюють частоти генотипів у популяції .....	64
<b>Лекція 6. Цитологічні основи розмноження та спадковості людини</b> .....	67
6.1. Будова і функції генетичного апарату клітин .....	67
6.2. Молекулярна та надмолекулярна організація хромосом .....	72
6.3. Особливості гаметогенезу та запліднення .....	75
<b>Лекція 7. Генетичні механізми визначення та диференціації статі. Зчеплене зі статтю спадкування ознак</b> .....	81
7.1. Визначення статі та його типи .....	82
7.2. Особливості спадкування ознак, зчеплених зі статтю .....	85
7.3. Дозова компенсація генів статевих хромосом. Статевий хроматин .....	86
7.4. Розвиток статі та її порушення в людини .....	88
<b>Лекція № 8. Мутаційні процеси в популяціях людини</b> .....	93
8.1. Генні мутації.....	95
8.2. Антимутагенез. Репарація ДНК .....	101
8.3. Швидкість виникнення генних мутацій .....	10
8.4. Методи встановлення частоти мутацій у людини .....	106
8.5. Хромосомні та геномні мутації .....	107
8.6. Частота хромосомних і геномних мутацій у людини і методи її оцінки... 113	

<b>Лекція 9. Найпоширеніші генні (молекулярно-генетичні) захворювання</b>	118
9.1. Гемоглобінопатії .....	125
9.2. Ферментопатії (ензимопатії).....	128
9.3. Коагулопатії .....	139
<b>Лекція 10. Хромосомні хвороби людини</b> .....	142
10.1. Структурні хромосомні аберації.....	144
10.2. Кількісні хромосомні аберації .....	148
<b>Лекція 11. Генетика поведінки людини</b> .....	162
11.1. Індивідуальні відмінності психики людей .....	162
11.2. Коротка історія розвитку генетики поведінки .....	164
11.3. Спадкування поведінкових реакцій у тварин .....	166
11.4. Предмет вивчення психогенетики. ГС-кореляція та ГС-взаємодія .....	171
11.5. Психогенетичні дослідження інтелекту .....	178
11.6. Генетичні аспекти розумової відсталості. Генетика олигофреній .....	186
11.7. Етіологія та класифікація олигофреній. Характеристика стійких форм порушення психічного розвитку .....	188
<b>Лекція 12. Генетичні основи психічного дизонтогенезу</b> .....	192
12.1. Аутизм .....	193
12.2. Синдром дефіциту уваги та гіперактивності (гіперкінетичний синдром).....	197
12.3. Нездатність до навчання та її форми .....	198
<b>СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ</b> .....	203

## ВСТУП

Генетика як наука про закономірності спадковості та мінливості є основою сучасної біології, оскільки є підґрунтям розвитку інших біологічних дисциплін. Крім того, прогрес в області екології, психології, медицини залежить від рівня генетичних знань. Нині генетика об'єднує біологічні науки завдяки універсальності законів спадковості. Методологічна роль генетики в повній мірі поширюється на всі науки про людину.

Базова роль генетики в освіті пред'являє особливі вимоги до її викладання, в якій мають сполучатися широта охоплення навчального матеріалу, його наукова глибина та доступність. Оскільки повний навчальний курс «Генетика з основами селекції» викладається на завершальному етапі підготовки бакалавра-біолога та базові знання в студентів після вивчення цього курсу вже сформовані, магістерський курс «Генетика людини» є логічним продовженням набуття студентами системи знань, вмій і навичок вже в галузі антропогенетики.

Підготовлений посібник містить короткі, але цілісні базові положення генетики людини та основ психогенетики, знання яких вкрай необхідні сучасному вчителю біології для розуміння механізмів виникнення спадкових захворювань людини, а також формування спадково обумовлених особливостей поведінки та інтелектуальних здібностей дитини.

Навчальний курс дає можливість вивчити генетичні основи спадковості людини та методи її дослідження; причини спадкової та неспадкової мінливості, генетичні механізми виникнення спадкових захворювань, що спричиняють вади фізичного, фізіологічного, розумового і психічного розвитку дітей, їх девіантну поведінку; принципи профілактики спадково обумовлених патологій.

Зміст спецкурсу дозволить майбутнім вчителям біології застосовувати методи генетики людини для розрахунку ризику моногенних і мультифакторних ознак або захворювань, діагностувати генні та хромосомні хвороби та спадково обумовлені відхилення фізичного або психічного розвитку дітей. Зміст курсу відповідає вимогам підготовки вчителя за спеціальністю «Біологія».

Метою магістерського навчального курсу «Генетика людини» є формування системи знань про закономірності та механізми спадкування ознак у людини, генетичні причини відхилень від нормального розвитку, а також про співвідношення спадкових і середовищних детермінант у міжіндивідуальній варіативності фізіологічних і психологічних ознак.

## Лекція 1. Предмет вивчення генетики людини

### 1.1. Предмет, об'єкт вивчення антропогенетики

*Генетика* - (грецьке: *genesis* - походження) - наука, що вивчає закономірності спадковості і мінливості організмів та методи керування ними. Розділ генетики, який вивчає явища спадковості і мінливості у людини, називається *антропогенетикою*, або *генетикою людини*.

*Об'єкт* вивчення науки - процес виникнення спадкових відмінностей в популяціях людей за низкою ознак. *Завдання* науки - знайти шляхи подолання захворювань і продовження життя людини біологічними способами відповідно до соціальних умов.

У зв'язку з глобальними проблемами, породженими розвитком людської цивілізації, відомий заклик древніх "пізнай себе" звучить сьогодні найбільш актуально. Генетика людини повинна відповісти на численні питання щодо генетичних наслідків забруднення довкілля та змішування генофондів ізольованих раніше популяцій; профілактики, ранньої діагностики та лікування спадкових хвороб; наукової оцінки співвідношення соціальних і біологічних факторів у становленні і розвитку людини і т.д.

Як самостійний розділ антропогенетики виділена медична генетика, яка вивчає механізми розвитку, методи профілактики і діагностики спадкових захворювань. Різкого розмежування між загальною генетикою і багатьма розділами медицини і фізіології не існує. Про це свідчить той факт, що Нобелівські премії з медицини та фізіології часто присуджуються за теоретичні роботи в області генетики (Т.Морган, 1933; Г.Меллер, 1946; Г.Біддл, Е.Тейтум, 1958 та ін.).

Загальні закономірності спадкування ознак були встановлені на наступних модельних експериментальних об'єктах: на рослинах - горох (*Pisum sativum*), кукурудза (*Zea mays*); на тваринах - дрозофіла (*Drosophila melanogaster*), миша (*Mus musculus*); на мікроорганізмах - кишкова паличка (*Escherichia coli*), нейроспора - пліснявий гриб (*Neurospora crassa*), сахароміцетах (*Sacharomyces cerevisia*). Оскільки гібридологічний аналіз на основі довільних схрещувань для людини неприйнятний, до останнього часу генетичні дослідження на даному об'єкті помітно відставали, наприклад, від рівня експериментальних генетичних досліджень дрозофіли, кукурудзи, кишкової палички. Нині об'єктом генетичних досліджень усе частіше стає людина.

Існують певні труднощі для генетиків при вивченні явищ спадковості і мінливості людини, пов'язані з наявністю таких його біологічних особливостей:

1) неможливість довільного та штучного схрещування. Вихід: використання методу гібридизації соматичних клітин, культури клітин, проведення генетичного аналізу окремих його ознак;

2) пізніше настання статевої зрілості;

3) мала кількість нащадків у сім'ї. Вихід: знаючи тип успадкування ознаки, за яким аналізується потомство, можна підібрати необхідне число сімей;

4) неможливість зрівнювання зовнішніх умов життя для потомства, оцінки впливу соціального середовища. Вихід: вибір груп, подібних за спадковим ознаками і впливу середовища;

5) тривалість зміни поколінь (в середньому тривалість одного покоління - 30 років). Вихід: використання великих популяцій людини, реєстрація ознаки протягом тривалого часу;

6) труднощі вивчення хромосомного набору внаслідок численності хромосом людини (23 пари), їх генетичного і цитологічного картування. Вихід: гібридизація соматичних клітин з клітинами тварин;

7) недосконалість реєстрації спадкових ознак у родовах і нечисленність останніх;

8) відсутність гомозиготних ліній;

9) неможливість використання індукованого мутагенезу.

До переваг досліджень в області антропогенетики слід віднести достатню вивченість фенотипу людини: фізіологічного, біохімічного, клінічного. Каталог спадкових ознак людини, що публікується більше 20 років американцем Маккьюсіком, включає їх більше 3 тисяч.

Геном людини - сукупність спадкового матеріалу, що міститься в клітинах людини. Людський геном складається з 23 пар хромосом, що знаходяться в ядрі, а також мітохондріальної ДНК. Двадцять дві аутосоми, дві статеві хромосоми X і Y, а також мітохондріальна ДНК людини містять разом приблизно 3,1 млрд. пар нуклеотидів.

Під час виконання проекту «Геном людини» була визначена послідовність ДНК усіх хромосом і мітохондріальної ДНК. Нині ці дані активно використовуються по всьому світу в біомедичних дослідженнях. Повне секвенування виявило, що людський геном містить 20-25 тисяч структурних (функціонально активних) генів, що значно менше, ніж очікувалося на початку проекту (близько 100 тисяч), тобто тільки 1,5% всього генетичного матеріалу кодує білки або функціональні РНК. Інша частина ДНК є некодуючою, яку часто називають сміттевою ДНК, але яка, як виявилось, відіграє важливу роль у регуляції активності генів і формування всього організму в процесі ембріонального розвитку

Особливістю, пов'язаною із біосоціальною сутністю людини як об'єкта генетичних досліджень, є той факт, що головний фактор еволюції - природний добір

- сьогодні не відіграє тієї важливої ролі, як в популяціях інших організмів. Дія інших чинників динаміки популяцій (мутаційний процес, міграції, мутації, асортативність) істотні. Причому вплив одних факторів (наприклад, міграції) в людських популяціях значно збільшується, а інших (ізоляція) зменшується. Але не слід робити висновок, що дія добору зовсім нівельована в людських популяціях. Добір продовжує діяти на ембріональній стадії розвитку, елімінуючи до 16% зародків (мимовільні викидні, передчасні пологи, мертвонародження).

Крім того, слід враховувати, що еволюція людини перейшла головним чином в соціальну сферу, найважливішою складовою якої є культура. Більшість дослідників крім генетичної виділяють у людини і сигнальну спадковість, за якої здійснюється передача досвіду з покоління в покоління. *Сигнальна спадковість* - це здатність батьків передавати навички адаптивної поведінки нащадкам. Прикладом сигнальної спадковості в тварин є явище імпринтингу (запам'ятовування реакцій поведінки), яке формується на ранніх стадіях постнатального розвитку хребетних, наприклад, птахів. Але найвищого рівня сигнальна спадковість досягла в приматів. При цьому мова не йде про спадкове закріплення в генотипі нової інформації. Еволюційно в людини з'явилося спадкування здібностей до певних сигнальних ознак, придбаних в онтогенезі.

Спадкові захворювання людини зазвичай спричинені пошкодженням структури або функції, зміною кількості генів або хромосом. Розділи антропогенетики, що дозволяють всебічно вивчити роль спадкових факторів у проявленні різних ознак і захворювань людини, та завдання, які вирішуються ними, представлені на **рис.1**. Наукова антропогенетика виникла більше 100 років тому та з тих пір пройшла складний і цікавий шлях розвитку.

### ***1.2. Історія розвитку генетики людини***

Перші уявлення про передачу патологічних спадкових ознак у людини відображені ще в Талмуді, де вказувалося на небезпеку обрізання крайньої плоти у новонароджених хлопчиків, якщо їхні старші брати або дядька по материнській лінії страждають кровотечею.

Прості типи успадкування патологічних ознак були відзначені ще задовго до виникнення наукової генетики. Так, вже в 1750 році французький лікар *П.Мопертюї* описав характер успадкування домінантної аутосомної ознаки - шестипалості (полідактилії), причому його аналіз розщеплення за цією ознакою багато в чому передував відкриттю Г.Менделя. Крім того, Мопертюї описав характер успадкування альбінізму в негроїдів і сформував поняття про імовірнісний характер передачі ознак у потомстві, про виникнення мутацій.



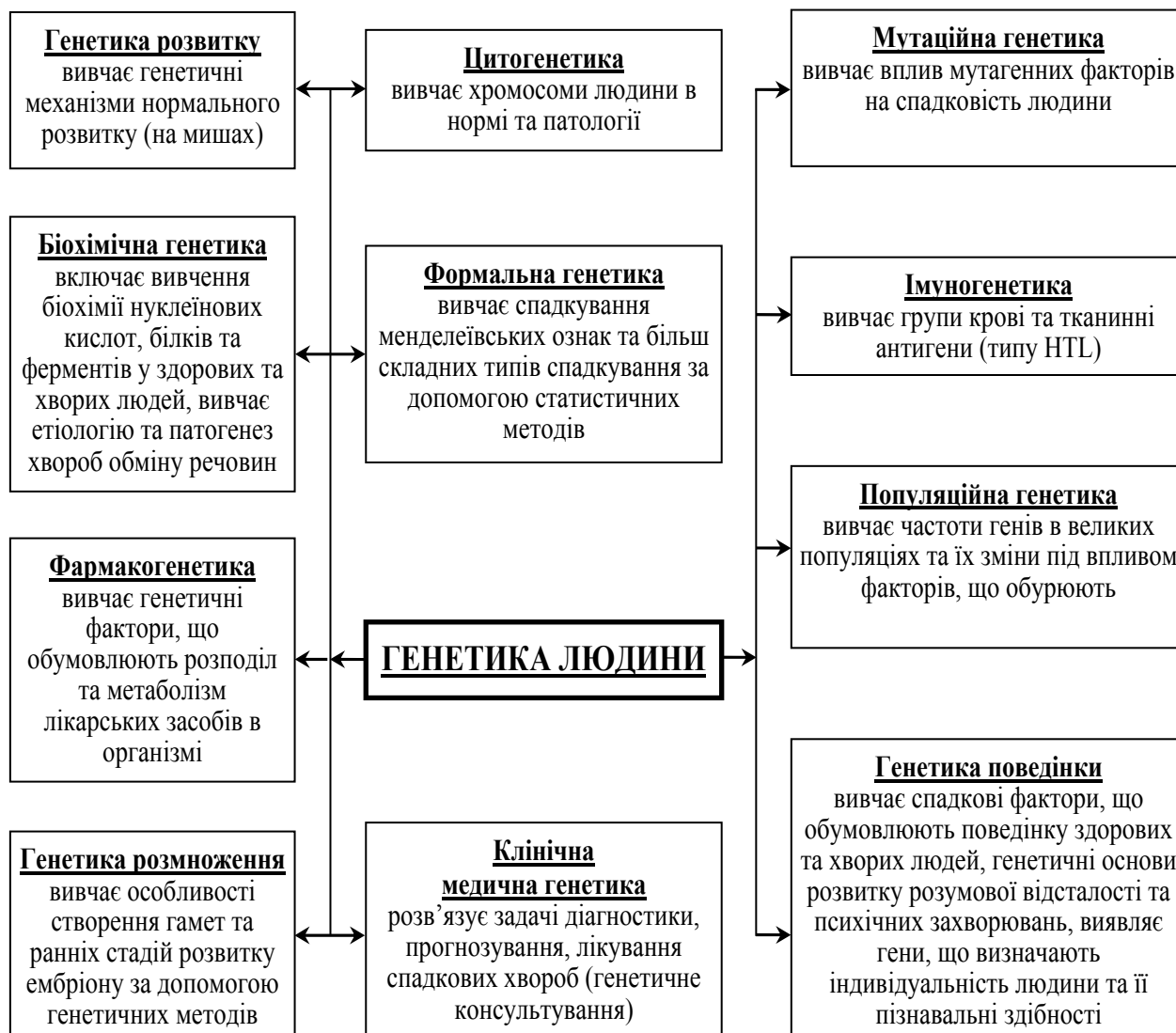


Рис. 1. Розділи генетики людини

Англійський вчений *Дж. Адамс* (Adams) (1756 - 1818) справедливо названий сучасними дослідниками "забутим засновником медичної генетики". У 1814 році опублікована його праця "Філософський трактат про спадкові властивості людської раси", який став першим довідником з генетичного консультування, складеним на основі експериментальних досліджень. У цій праці були сформульовані наступні фундаментальні висновки:

1) існують чіткі відмінності між сімейними і спадковими хворобами на кшталт їх успадкування. Сімейні хвороби зустрічаються в окремих сім'ях, але їх передача не

простежується в потомстві, вони є рецесивними. Спадкові хвороби передаються від батьків нащадкам; це домінантні хвороби;

2) шлюби між родичами підвищують частоту сімейних (тобто рецесивних) хвороб;

3) спадкові (домінантні) захворювання не завжди виявляються відразу після народження, але можуть розвинути в будь-якому віці;

4) зовнішні фактори сприяють реалізації спадкової схильності до захворювання в хворобу;

5) спадкові хвороби можна лікувати, якщо усунути фактори, що їх зумовлюють;

6) існує внутрішньосімейна кореляція віку настання спадкових хвороб, що має бути враховано при генетичному аналізі;

7) спадкові хвороби є гетерогенними;

8) не всі вроджені хвороби є спадковими, частина з них пов'язана з внутрішньоутробним ураженням плода (наприклад, при сифілісі);

9) підвищена частота спадкових хвороб в ізольованих популяціях може бути викликана близькородинними шлюбами;

10) репродуктивна здатність у багатьох хворих зі спадковими захворюваннями знижена. Тому такі хвороби з часом повинні зникнути (якщо не виникатимуть знову у дітей здорових батьків).

Дж. Адамс передбачив існування мутаційного процесу в людських популяціях, скептично ставився до заборони шлюбів і дітонародження при наявності спадкових хвороб, запропонував ввести їх реєстрацію для подальшого вивчення.

У 1803-1820 рр. декілька лікарів описали тип успадкування гемофілії. Швейцарський офтальмолог *І.Ф. Горнер* в 1876 році описав спадкування кольорової сліпоти (дальтонізму).

Російський професор *В.М.Флоринський* у своїй монографії "Удосконалення і виродження людського роду" (1866 р.) писав: "Охорона спадковості і її поліпшення можливі при вдалому підборі подружжя. Шлюб із фізіологічної та громадянської точок зору має на меті відтворення потомства. Невдача цього відтворення багато в чому залежить від недолугого одруження. На шлюб слід дивитися не як на особисте задоволення, а як на важливий акт цивільного життя, як на таїнство відтворення роду, в якому мають бути зацікавлені не тільки дві особи, а й усе суспільство ". Він висловлювався за ранні шлюби і виступав проти нерівних шлюбів, вважаючи, що шлюби між 50-річним чоловіком та 18-річною дівчиною є потворними, аномальними, призводять до негативних наслідків для потомства. В.М.Флоринський оцінив значення середовища для формування спадкових ознак, негативні наслідки родинних шлюбів, виявив спадковий характер патологічних ознак (глухонімота, альбінізм, заяча губа, вади розвитку нервової трубки).

Як наука генетика людини виникла завдяки працям *Френсіса Гальтона* (Galton) (1822-1911). Більшість вчених вважають його, разом із Г. Менделем, одним із засновників наукової генетики. Гальтон першим поставив питання про спадковість людини як предмет для вивчення, став засновником генеалогічного, близнюкового, статистичного методів антропогенетики. Гальтон вперше сформував положення, що для розвитку психічних особливостей людини мають визначальне значення умови соціального середовища і спадкові чинники.

У 1889 році Ф. Гальтон сформулював один із законів успадкування (закон регресії): "Кожне відхилення батьків від норми або середньої величини передається потомству, але лише в частковому вигляді. Деяка частина відхилення при цьому успадковується (регресія), інша ж частина зникає безслідно".

Ф.Гальтон є засновником методів *дактилоскопії* (розділ криміналістики, що вивчає будову шкірних узорів долонних поверхонь нігтьових фаланг пальців) і *дерматогліфіки* (вивчення деталей рельєфу шкіри долонь і стопи); запропонував використовувати метод ідентифікації людини за відбитками пальців, який з успіхом почав застосовуватися британською поліцією для впізнання злочинців і їхніх жертв. Займаючись вивченням успадкування кількісних ознак, Гальтон визначив, що такі ознаки людини, як інтелект, ріст і маса тіла контролюються багатьма генами (полігенно). Ф.Гальтон досліджував також успадкування розумових здібностей, обдарованості, таланту у людей; вважав, що спеціальними генетичними методами можна поліпшити людський рід. Він створив особливий напрямок в генетиці - *євгеніку*, визначивши основну її мету - удосконалення людини і людства.

**Євгеніка** (грецьке *eugenes* - хорошого роду) - наука про вдосконалення людини і людства. Гальтон запропонував вивчати умови, здатні поліпшити спадкові якості (здоров'я, розумові здібності, обдарованість) наступних поколінь. За Гальтоном, в своєму розвитку євгеніка повинна пройти три етапи: перший етап - вивчення спадковості людини, другий етап - поширення цих знань і можливе їх використання в системі шлюбів шляхом введення обмежують законів. На третьому етапі члени суспільства будуть настільки освічені, що закони не будуть потрібні, люди почнуть самі регулювати процес свого відтворення і шлюбів. Євгеніку поділяли на позитивну (комплекс заходів для посилення прогресивних рис людини) і негативну (комплекс заходів з профілактики та ліквідації дефектних генотипів).

Антропогенетика і медична генетика спочатку розвивалися в рамках євгеніки. Євгеніками були *Г.Меллер*, лауреат Нобелівської премії, який відкрив в 1927 році мутагенну дію рентгенівських променів (він запропонував організувати банки сперматозоїдів від осіб, які виявили дар розуму, гідний характер і т.д.); *У.Девенпорт*, який вважав, що народження дітей повинно бути дозволено тільки особам з комбінацією сприятливих ознак; *М. К. Кольцов*, *О.С.Серебровський*, *Ю.О.Філіпченко*, *К.А.Тимирязєв* і ін. *Ю.О.Філіпченко* вважав, що гени

обдарованості і талантів розсіяні по всій масі населення, а не зосереджені в одному класі або групі, хоча серед інтелігенції ці гени зустрічаються частіше.

Євгеніка спочатку захопила монополію у вивченні генетики людини, хоча інколи її прихильники необережними рекомендаціями дискредитували цю науку. Ф.Гальтон сам вважав, що природної рівності людей не існує, що є вищі і нижчі раси. До нижчої раси нібито належать негроїди, їхній рівень розвитку на два ступені нижче рівня європейців. Самі ж європейці на два ступені нижче рівня розвитку давніх афінян. Таку нерівність він пов'язував не з соціальними причинами, а з біологічними. У цьому питанні Ф.Гальтон слідував за такими расистами, як А.Гобіно та ін.

*Ж.А.де Гобіно* (Gobineau) - французький граф, який цікавився антропологією, відомий своїм трактатом "Дослід про нерівність людських рас", є родоначальником расизму. Він проповідував, що Бог створив чисті і нечисті народи і доручив обраній расі білих людей керувати світом.

Надалі поняття "євгеніка" було дискредитовано вченими з расистськими переконаннями, а також фашистами, сучасними расистами, прихильниками геноциду, апартеїду. Сьогодні більшість завдань, які раніше вирішувала євгеніка, перейшло у відання генетики людини та медичної генетики. У наш час, незважаючи на серйозні успіхи в розвитку генетики людини, більшість вітчизняних фахівців вважають, що даних про будову і функції генетичного апарату клітин ще недостатньо для серйозного "удосконалення" виду *Homo sapiens*, тому будь-які суттєві заходи в цьому напрямку залишаються небезпечними і ризикованими. У нашій країні євгенічні заходи зводяться в основному до виявлення гетерозиготних носіїв патологічних рецесивних генів, консультування подружніх пар з приводу можливості народження в їхній родині хворих дітей, заборони родинних шлюбів, руйнування ізолятів, роз'яснення небажаності пізніх шлюбів та дітонароджень, попередження мутагенного впливу забруднення навколишнього середовища. При цьому особливо зростає роль медико-генетичного консультування.

Центральним і фундаментальним поняттям загальної генетики є поняття про ген. У середині XIX століття вважалося, що спадковість пов'язана з кров'ю, звідси були в ужитку слова - кровна спорідненість, кровозмішення, чистокровний і т.п. Ч. Дарвін вважав, що в клітинах крові знаходяться частинки спадковості, які він назвав *геммулами*. Відповідно до *теорії пангенезиса*, запропонованої Ч. Дарвіном, геммули відображають ознаки (в тому числі придбані в онтогенезі) і доставляються в зародкові клітини, звідси розподіляються по дочірнім клітинам. Ф.Гальтон (двоюрідний брат Ч. Дарвіна) спростував це припущення: переливання крові від чорних кролів білим не супроводжувалося зміною забарвлення шерсті у тварин.

Закони спадковості були відкриті австрійським вченим *Грегором Менделем* (Mendel) (1822 - 1884). Схрещуючи різні сорти гороху, що відрізнялися однею або

декількома контрастними ознаками та з огляду на кількісні розподілення цих ознак в потомстві, Мендель довів, що в статевих клітинах існують чинники спадковості, кожен з яких визначає ознаку організму. Спадкові фактори не змішуються у нащадків з покоління в покоління, не розчиняються, як вважали Ч.Дарвін і Ф.Гальтон і інші дослідники до Менделя, а поводяться як самостійні дискретні одиниці. Про результати своїх дослідів Г.Мендель доповів на засіданні наукового товариства в місті Брюнн. Його робота під назвою "Досліди над рослинними гібридами" була опублікована в 1866 році і залишилася майже непоміченою.

Лише через 35 років, в 1900 році, після того, як були відкриті хромосоми і більш детально вивчені процеси мітозу, мейозу, запліднення, незалежно один від одного *Г. де Фриз* в Голандії, *К. Корренс* у Німеччині і *І.Чермак* в Австрії встановили ті ж самі закономірності спадкування ознак, що і Мендель. Вчені підкреслили пріоритет Г. Менделя у відкритті основних законів спадковості.

У 1906 році *В.Бетсон* запропонував назвати науку про спадковість і мінливість організмів генетикою. У 1909 році *В.Йоганнсен* (1857 - 1927) назвав генами відкриті Менделем фактори спадковості. Німецький вчений *А.Вейсман* (1834 - 1914) припустив, що гени як спадкові чинники знаходяться в хромосомах. Американці *В.Сеттон*, *Е.Вільсон*, *Т.Морган* довели цю здогадку серією експериментальних досліджень.

*Т.Х.Морган* (1866 - 1943) в 1910 році цитогенетическими дослідженнями підтвердив справедливість законів Менделя, а в 1920 - 1925 роках розробив хромосомну теорію спадковості. Роботами *Т.Моргана*, *Г.Меллера*, *А.Стертеванта*, *К.Бриджерса* для дрозофіли встановлено порядок і відносні відстані між окремими генами - *хромосомні карти*, які згодом були встановлені і для інших генетичних вивчених об'єктів. Однак локалізація генів в хромосомах людини довгий час залишалася невідомою.

У 1900 році *К.Ландштейнер* відкрив групи крові системи АВО і тим самим поклав початок вивченню успадкування поліморфних (різноманітних) ознак у людини. Це була перша дискретна ознака, яка нині розглядається як приклад спадкового поліморфізму.

У 1913 році був описаний поліморфізм відносно здатності людини відчувати смак фенілтіомочевіни. Надалі були виявлені інші приклади спадкового поліморфізму, особливо при використанні методу електрофорезу білків.

У 20х - 30х роках минулого століття ряд дослідників (*Р. Фішер* і *Дж. Холдейн* в Англії; *С.Райт* в США; *Г.Дальберг* в Швеції; *Л.Хогбен* і *Ф.Бернштейн* в Німеччині) внесли значний внесок у теорію генетики та еволюції, у розробку статистичних методів вивчення генетики людини; ним належать методи статистичного аналізу закономірностей успадкування, розщеплення ознак і визначення частоти мутацій.

Людина опинилася також першим об'єктом біохімічної генетики. Лондонський лікар *А.Гаррод* (Garrod) (1857 - 1936), вивчаючи захворювання алкаптонурію, вперше знайшов взаємозв'язок між генами і ферментами і, спостерігаючи патологічні випадки, виявив у хворих вроджені порушення обміну речовин. Він вперше визначив існування біохімічного контролю молекулярних і генетичних варіацій всіх функцій організму, включаючи реакцію на ліки, схильність до хвороб і поведінку. За А.Гарродом, кожна людина відрізняється унікальним набором білків, закодованих в генах.

У 50-ті роки ХХ століття *Дж. Біддл*, *Е.Тейтум* (лауреати Нобелівської премії 1958 року в області фізіології і медицини) встановили, що за синтез кожного ферменту в клітині відповідає певний ген (концепція "один ген - один фермент"). Ними встановлено, що в основі молекулярних спадкових хвороб лежить мутація гена, яка спричиняє відсутність синтезу одного ферменту або білка, без якого не розвивається ознака внаслідок порушення багатоступінчастого ланцюга біохімічних реакцій. Порушення синтезу ферменту, що каталізує синтез тієї чи іншої амінокислоти, призводить до розвитку спадкових захворювань обміну речовин, наприклад, фенілкетонурії, алкаптонурії та інших.

З вивченням людини пов'язане виникнення ще одного розділу генетики - *популяційної генетики*. У 1908 році *Дж. Харді* (Hardy) (математик Кембриджського університету) і *В.Вайнберг* (Weinberg) (німецький лікар) при вивченні розподілу різних ознак у популяції людини незалежно один від одного сформулювали закон, який носить їхнє ім'я – закон рівноваги генних частот у панміктичній популяції. Проаналізувавши частоту поширеності домінантних і рецесивних ознак у панміктичних популяціях, вони за допомогою математичних моделей довели, що при відсутності факторів, здатних порушити рівновагу в них (добір, мутації, міграції, дрейф генів), частоти генів і генотипів, а також ознак, контрольованих ними, залишаються незмінними з покоління в покоління.

Протягом 1956-1960 років у всьому світі тривав бурхливий розвиток цитогенетики. У 1956 році шведи *Д.Тійо* і *А.Леван* встановили, що кількість хромосом у соматичних клітинах людини - 46, а не 48, як вважалося раніше. Після цього відкриття були виявлені зміни в кількості і структурі хромосом при різних спадкових захворюваннях.

У 1959 році *І.Лежен* у результаті вивчення хромосом у культивованих фібробластах шкіри в дітей із хворобою Дауна виявив зайву хромосому 21-ої пари (трисомія 21).

У 1959 році *П.Якобс*, *І.Стронг* відкрили існування зайвої Х-хромосоми при синдромі Клайнфельтера (каріотип 47, ХХУ), а також відсутність однієї з статевих Х-хромосом при синдромі Шерешевського-Тернера (каріотип 45, ХО).

У 1963 році І.Лежен із співробітниками описали перший синдром, спричинений делецією хромосоми 5 - синдром "котячого крику" ("cri du chat").

У 1964 - 1965 роках *Шредер* і *Джерман* з співробітниками описали генетично детерміновану хромосомну нестабільність при анемії Фальконі та синдромі Блума. *В. Якобс* зі співробітниками припустили існування зв'язку між кариотипом ХУУ і кримінальною психопатією.

У 1969 році *Т.Касперсон* розробив методи диференціального фарбування хромосом, що дозволило однозначно ідентифікувати всі хромосоми людини.

Починаючи з 1960 року, цитогенетика і, особливо, клінічна генетика, стала найбільш популярним для досліджень розділом генетики людини. Сучасними, що дають численні результати, та прогресуючими розділами антропогенетики сьогодні є молекулярна та біохімічна генетика.

У колишньому СРСР у 20-30-ті роки минулого століття генетика займала провідні позиції у її розвитку. Особливо широкий розмах дослідження з генетики людини в СРСР набувають в 1932 році, коли був організований Медико-біологічний інститут. Професор *С.Г.Левіт* (директор Медико-генетичного інституту в 1930 - 1937 роках) досліджував генетику цукрового діабету. Співробітники інституту вивчали генетику виразкової хвороби, дальтонізму, схильності до гіпертонії і т.д. У ці роки радянськими вченими були *вдосконалені методи вивчення хромосом і культивування лейкоцитів людини* (*А.Г.Андреас, М.С.Навашин, Г.К.Хрущов, П.І.Живаго* і ін.), Розпочато вивчення хромосомного комплексу людини (правильно ідентифіковані перші 10 хромосом). Радянські дослідники впритул підійшли до відкриття ролі хромосомних аберацій у розвитку спадкових хвороб, яке було зроблено пізніше (50-ті роки) вченими Франції, США, Англії. У 1932 - 1937 роках співробітники Медико-генетичного інституту, який був у той час міжнародним науковим центром, досліджували велику кількість моно- і дизиготних близнюків, а також вивчали потомство шлюбів між родичами. У той час в інституті використовувалися комплексні методи вивчення генетики людини (клініко-генеалогічний, популяційно-статистичний, близнюковий, цитогенетичний).

На жаль, в 1937 році Медико-генетичний інститут був закритий розпорядженням Сталіна. Тільки через 20 років зарубіжні цитогенетики підійшли до того рівня досліджень і змогли з'ясувати хромосомну етіологію деяких захворювань.

У період з 1948 до 1965 року генетика людини і медична генетика в СРСР майже не розвивалися. З ліквідацією в 60-х роках монопольного становища в біології школи академіка *Т. Д. Лисенко* почалося відновлення в країні наукової генетики.

У 1964 році в університетах країни стали викладати генетику людини, а в медичних інститутах - курс медичної генетики. Значний внесок у розвиток науки

внесли *М.П.Дубінін, Д.Д.Ромашов, Б.Б.Ефроїмсон, М.П.Бочков* і багато інших вчених.

В Україні інтенсивний розвиток генетики людини розпочався в 1968 році. Курс генетики людини з основами медичної генетики викладається в Київському університеті ім. Т.Г.Шевченка. Дослідження в цій області ведуть співробітники Київського медичного інституту, кафедри генетики та селекції КДУ, співробітники Інституту молекулярної біології і генетики Національної академії наук та інші науково-дослідні установи.

Значний внесок у розвиток нейрогенетики зробив *С.М.Давиденков* (1880 - 1961). Він запропонував класифікацію і характеристику понад 100 захворювань нервової системи, відкрив багато закономірностей їх виникнення та перебігу. Провівши клінічний аналіз родоводів, показав, що поряд з прямим ефектом, мутантний ген активізує функцію більш складних нейротропних спадкових факторів, які при його відсутності не виявляються або діють слабо. Отже, численний клінічний поліморфізм спадкових хвороб пояснюється взаємодією основного мутантного гена з іншими генами. С.М. Давиденков першим в СРСР почав проводити медико-генетичне консультування. Великий вплив на розвиток медичної генетики мали роботи школи Г.А.Левицького з вивчення хромосом людини і тварин.

Нині посилення уваги до викладання генетики людини та медичної генетики характерно для багатьох країн. Наприклад, в США в 80% вузів читають обрані курси генетики людини, створені факультети генетики або її відділення. Більшість наукових зарубіжних журналів за останні роки збільшили число публікацій із питань генетики людини. Питома вага їх досягає 20 - 30%.

Головними, невирішеними поки питаннями генетики людини є:

1) з'ясування генетичних механізмів диференціювання клітин і тканин людського організму, його росту і розвитку; механізмів диференціальної активації генів, тобто яким чином в різних клітинах і на різних стадіях розвитку організму включаються різні гени;

2) роль гетерозису у розвитку людини, у визначенні його фізичних та інтелектуальних здібностей;

3) з'ясування структури геному (будови хромосом у вищих тварин і людини, організація генетичних локусів, кількості та ролі окремих генів).



## Лекція 2. Методи генетики людини. Генеалогічний метод

Нині антропогенетика вміло поєднує як традиційні методи, які сформувалися з часів Ф. Гальтона та розвитку менделізму, так і сучасні методи цитогенетики, молекулярної біології, біохімії та інших наук.

Найпоширенішими методами генетики людини є:

- 1) генеалогічний або метод аналізу родоводів;
- 2) метод сибсів, включаючи близнюковий метод;
- 3) цитогенетичний;
- 4) біохімічний;
- 5) молекулярно-генетичний;
- 6) онтогенетичний;
- 7) популяційно-статистичний.

Кожен з цих методів, взятий окремо, має свою перевагу і свої недоліки. Максимально інформаційним є об'єднання цих методів і порівняльна оцінка отриманих результатів.

Основним методом вивчення характеру спадкування ознак є гібридологічний аналіз. Однак щодо людини він не застосовується, оскільки спеціально підбирати подружні пари та проводити спрямоване схрещування для вивчення спадкування ознак у людини неможливо. Тому в антропогенетиці використовується специфічний метод - *генеалогічний*.

Метод аналізу родоводів або генеалогічний метод заснований на вивченні спадкових властивостей людини за даними складеного родоводу і його аналізу. Вперше такий підхід був запропонований англійським вченим Френсісом Гальтоном у 1865 році і ґрунтується на простеженні хвороби (або ознаки) в сім'ї або роду із зазначенням типу родинних зв'язків між членами родоводу - *метод педіґрі*.

Генеалогічний метод широко використовується для вирішення як наукових, так і прикладних проблем. Він дозволяє:

- встановити спадковий характер ознаки;
- визначити тип спадкування і пенетрантність гена;
- аналізувати значення гена і провести картування хромосом;
- вивчити інтенсивність мутаційного процесу;
- розшифрувати механізм взаємодії генів;
- встановити зчеплене успадкування;
- провести медико-генетичне консультування (якщо мова не йде про хромосомні хвороби, які не успадковуються і є наслідком мутацій, здатних з'являтися в будь-якому поколінні заново).

Якщо родовід складається таким чином, що від пробанда ознака простежується до потомства, то її називають *генеалогічним деревом* (генеалогія). Якщо ж родовід будують від пробанда до батьків і до інших більш далеких предків, то такий родовід називають *таблицею предків*. Генеалогії більш зручні для генетичного аналізу, оскільки в цьому випадку все потомство походить від однієї подружньої пари.

Генеалогічні дослідження допомогли Ф. Гальтону вивчити закономірності спадкування розумових здібностей людини. Перша робота з генетики психологічних ознак «Спадковий геній» Ф. Гальтона (1869) присвячена аналізу родоводів видатних людей. Метод заснований на простій логіці: якщо будь-яка ознака кодується генами, то, чим ближче спорідненість людей (тобто більше однакових генів), тим більше схожими один на одного за цією ознакою повинні бути ці люди. Ось чому обов'язковою умовою використання генеалогічного методу є наявність родичів першого ступеня споріднення, що утворюють так звану *нуклеарну* («ядерну») сім'ю, до якої відносяться пари батько - нащадок і сиблінг - сиблінг (рідні брати і сестри). Вони - і тільки вони - мають в середньому 50% загальних генів. Далі, зі зменшенням ступеня спорідненості зменшується частка загальних генів, і, по схемі методу, має знижуватися подібність людей. Чим більше поколінь включає в себе генеалогічне дерево та чим ширше коло родичів, тим надійніше повинні бути одержувані результати.

Таким чином, генеалогічний метод може дати цінні відомості там, де відомі прямі і непрямі родичі пробанда - володаря спадкової ознаки по материнській і батьківській лініях в ряду поколінь, і де є достатня кількість нащадків в кожному поколінні. За допомогою генеалогічного методу були відкриті всі відомі нині моногенні спадкові захворювання.

Генеалогічний метод лежить в основі медико-генетичного консультування і технічно складається з двох етапів: 1) складання родоводів; 2) генеалогічний аналіз.

**Складання родоводів.** Збір відомостей про сім'ю починається з *пробанда* - людини, хворої або носія досліджуваної ознаки, але не обов'язково від нього. Пробандом (або *пропозитом*) може бути будь-яка зацікавлена особа, яка звернулася за порадою в медико-генетичну консультацію з приводу ймовірності народження здорового чи хворого потомства.

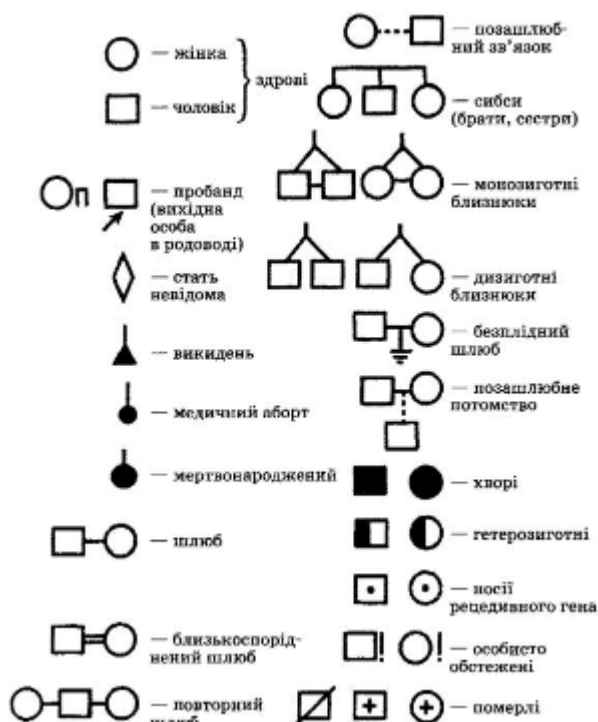
Діти однієї сімейної пари називаються *сібсами* або *сиблінгами*. Сім'я - це батьківська пара та їхні діти, іноді більш широке коло кровних родичів. Родовід може вивчати характер спадкування однієї або декількох ознак.

Чим більше поколінь простежено в родоводі, тим вона повніше і тим вищі шанси на отримання достовірних відомостей. Збір генетичної інформації проводиться шляхом опитування, анкетування, особистого обстеження сім'ї.

Опитування зазвичай починається із родичів по материнській лінії: бабусі і дідуся із зазначенням онуків, кожної дитини бабусі і дідуся. У родовід вносять відомості про викидні, аборти, мертвонародження, безплідні шлюби та ін.

Під час складання родоводу ведеться короткий запис даних про кожного члена роду із зазначенням його спорідненості по відношенню до пробанда. Зазвичай вказуються: прізвище, ім'я, по-батькові, дата народження і смерті, вік, національність, місце проживання сім'ї, професія, наявність хронічних захворювань в сім'ї, причину смерті померлих і т.д.

Після збору відомостей складають графічне зображення родоводу, використовуючи систему умовних позначень, запропонованих в 1931 році А.Юостом і доповнених іншими авторами (рис.2).



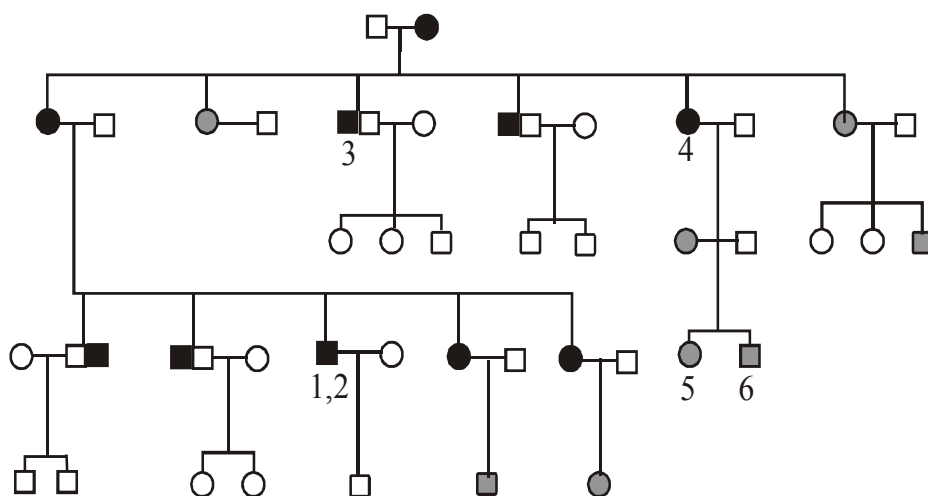
**Рис.2.** - Символи, що використовуються при складанні родоводу

Виконуючи цю роботу, важливо дотримуватися таких правил:

1. Складання родоводу починають з пробанда. Брати і сестри пробанда розташовуються в порядку народження зліва направо, починаючи зі старшого.
2. Всі члени родоводу розташовуються строго по поколінням в один ряд.
3. Покоління позначаються римськими цифрами зліва від родоводу зверху вниз.
4. Арабськими цифрами нумерується потомство одного покоління (один ряд) зліва направо.
5. Вказується вік членів сім'ї ( оскільки деякі хвороби починають виявлятися в різні періоди онтогенезу).
6. Відзначають особисто обстежених членів родоводу.

Перш за все точно встановлюють діагноз захворювання у пробанда, так як багато захворювань, особливо домінантних, мають широкий поліморфізм. При цьому оглядають якомога більшу кількість членів даної сім'ї. Після опитування пробанда і з'ясування того, хто з його предків, батьків, братів, сестер страждає на цю недугу, малюють родовідне дерево з урахуванням прийнятих умовних позначень.

На **рис.3** в якості прикладу показано генеалогічне дерево сім'ї хворого на цукровий діабет. Графічне зображення родоvodu може бути вертикально-горизонтальним (рис. 3) або розташованим по колу (в разі великих даних). Схема родоvodu супроводжується описом позначень під малюнком, який називається *легендою*.



**Рис. 3.** - Родовід сім'ї хворого на цукровий діабет: 1, 2 - цукровий діабет; 3, 4 - поєднання цукрового діабету з ожирінням; 5, 6 - ожиріння (за Д. Бердишевим, І. Ф. Криворучко, 1979).

Надалі здійснюють *генетичний аналіз складеного родоvodu*, за яким можна визначити:

- 1) тип спадкування (аутосомно-домінантний, аутосомно-рецесивний, зчеплений зі статтю і т.д.);
- 2) генотип багатьох осіб родоvodu (щодо певного гена);
- 3) ймовірність народження дітей із спадковим дефектом;
- 4) виявити гетерозиготних носіїв мутантного гена.

Під час аналізу родоvodів спочатку встановлюють спадковий характер ознаки. Якщо в родоvodі зустрічається та ж сама ознака (хвороба) кілька разів у різних поколіннях, то можна припустити її спадкову природу, за винятком фенокопій (коли патогенний фактор впливав на жінку протягом всіх її вагітностей). У випадку фенокопій потрібно пам'ятати, що ті ж самі професійні шкідливості і зовнішні чинники викликають подібні захворювання в членів однієї сім'ї. Якщо необхідно визначити кількісні співвідношення розщеплення з

метою встановлення генотипу членів родо­воду), аналізують декілька подібних родо­водів.

Надалі необхідно встановити тип успадкування ознаки (або хвороби). Відомо, що різні ознаки організму, а також більшість захворювань можуть бути обумовлені як домі­нантними, так і ре­сесивними генами, а також генами, зчепленими зі статтю. Тому, ймовірність проявлення тієї чи іншої ознаки в потомстві буде різ­на в залежності від типу спадкування.

Для визначення типу успадкування аналізують родо­від з огляду на наступні моменти:

- 1) чи зустрічається досліджувана ознака в усіх поколіннях і чи багато членів родо­воду є її володарями;
- 2) чи однакова частота ознаки в осіб обох статей і в осіб якої статі вона зустрічається частіше;
- 3) особам якої статі передається ознака від хворого батька або хворої матері;
- 4) чи є в родо­воді сім'ї, в яких в обох здорових батьків народжувалися хворі діти, або в обох хворих батьків народжувалися здорові діти;
- 5) яка частина потомства має успадковану ознаку в сім'ях, де хворий один з батьків.

Залежно від локалізації мутантних генів (в ау­тосомі чи в статевій хромосомі -гетерохромосомі) та особливостей генних взаємодій (домі­нантність, ре­сесивність та ін.) розрізняють такі найважливіші типи спадкування моногенних ознак (у тому числі спадкових захворювань) людини:

- 1) ау­тосомно-домі­нантний (якщо домі­нантний ген локалізований в ау­тосомі);
- 2) ау­тосомно-ре­сесивний;
- 3) ау­тосомно-кодомі­нантний (якщо алельні гени кодомі­нантні та знаходяться в гомологічних ау­тосомах);
- 4) Х-зчеплений домі­нантний;
- 5) Х-зчеплений ре­сесивний;
- 6) У-зчеплений тип;
- 1) цитоплазматичний тип.

Залежно від типу спадкування загальна картина родо­воду виглядає по-різному.

1. За *ау­тосомно-домі­нантного спадкування* ознака пробанда передається з покоління в покоління особам будь-якої статі. При цьому мутантний ген локалізований в ау­тосомі та проявляється як в гомозиготному (AA), так і в гетерозиготному (Aa) стані. За таким типом успадковуються: брахідактилія (відсутність двох дистальних фаланг пальців - короткопалість), хондродистрофічна карликовість (ахондроплазія), катаракта очей, крихкість

кісток, веснянкуватість, синдром Марфана ( "павукові пальці"). За аутосомно-домінантним типом успадковуються також нормальні моногенні ознаки людини: темний колір очей, кучеряве волосся, прямий ніс, ямочка на підборідді, раннє облісіння в чоловіків, білий локон над чолом, здатність згортати язик в трубочку і т.д.

Клінічні проявлення хвороби можуть значно варіювати в залежності від експресивності та пенетрантності гена. *Експресивність гена* – це ступінь фенотипного проявлення гена (в нашому випадку - тяжкість захворювання). При високій експресивності гена розвивається важка, часто з летальним результатом, форма захворювання, при низькій - людина зовні здорова. Домінантний ген може мати різний ступінь експресивності, що ускладнює встановлення аутосомно-домінантного типу спадкування. Наприклад, при важких формах синдрому Марфана спостерігаються: класичне ураження кісткової системи (сколіоз або кіфосколіоз, деформація грудини, високий зріст), порушення зору (двосторонній вивих кришталика) і серцево-судинної системи (розширення аорти). Спостерігаються також стерті форми синдрому Марфана, які не діагностуються (астенічна статура, арахнодактилія - "павукові пальці", невелика міопія). Слабко виражені клінічні форми хвороби можуть легко пропускатися, тоді родовід також втрачає свій "класичний" вигляд, з'являються пропуски поколінь. Крім того, не всі аутосомно-домінантні хвороби проявляються у всіх членів родини. Частота проявлення доміантного гена серед усіх його носіїв називається *пенетрантністю*. Вона визначається відношенням кількості осіб, які мають цю хворобу (або ознаку) до кількості осіб, які є носіями даного гена, вираженому в відсотках. Наприклад, пенетрантність атеросклерозу складає 40%, синдрому Марфана - 30%, ретинобластоми - 80% і т.д. Якщо при доміантному типі спадкування теоретично слід очікувати ураженими половину всіх дітей, то пенетрантність можна обчислити діленням кількості хворих дітей в даній сім'ї на половину всіх народжених дітей. Наприклад, в восьми сім'ях однієї родини при гетерозиготності одного хворого батька з 60 дітей 10 є хворими на те ж саме захворювання. Яка пенетрантність патологічного гена в цій родині? У цьому випадку пенетрантність гена (P) дорівнюватиме:

$$P = \frac{10}{60:2} = \frac{10}{30} = 1/3 \text{ тобто } 33\%, \text{ або } 0,33.$$

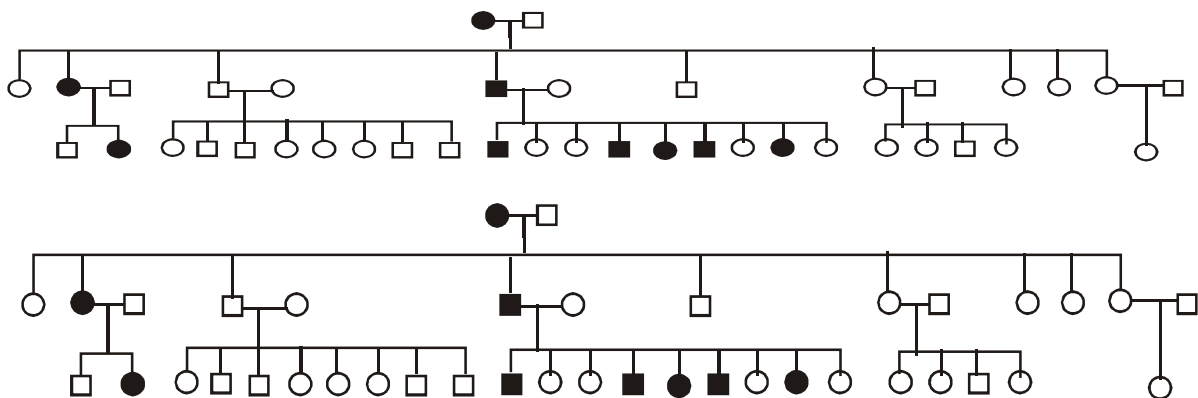
Тому ймовірність народження хворих дітей з даними доміантним захворюванням у цій родині складатиме не 0,5, а  $0,5 \times 0,33 = 0,165$ , або 16,5%. Отже, за різних захворювань пенетрантність гена, що їх спричинює, різна та залежить від впливу факторів середовища та генів - модифікаторів ознак певного організму.

Людина з патологічною доміантною ознакою майже завжди гетерозиготна. Якщо, наприклад, людина з шестипалістю (полідактилією) вступає в шлюб з нормальною п'ятипалою, то ймовірність передачі доміантного гена дитині складатиме  $\frac{1}{2}$ , тому половина дітей (за умови їх достатньої чисельності) матимуть ознаку полідактилії, оскільки пенетрантність гена полідактилії дорівнює приблизно 100%. Моногенно обумовлені доміантні хвороби в найпростіших випадках успадковуються так само, як і полідактилія (з ймовірністю народження хворих дітей в сім'ї хворого  $\frac{1}{2}$  або 50%). Але не всі доміантні гени мають повне проявлення. Так, у випадку отосклерозу доміантний ген виявляється фенотипно лише в 50 % індивідів, тому ймовірність народження хворої дитини складатиме не  $\frac{1}{2}$ , а  $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2}$ , тобто 0,25 % .

Не всі захворювання виявляються відразу ж при народженні. Іноді важке доміантне захворювання реєструється тільки під час або після репродуктивного періоду. Наприклад, хорея Гентингтона (дегенеративне захворювання нервових клітин у базальних гангліях, що призводить до мимовільних рухів, змін особистості і поступово наростаючого слабоумства) зазвичай проявляється в 35-60 років, тому при прогнозуванні подібних захворювань проводиться обчислення за формулою Рюдінга:

$$K = (200 \times M) : 3 (v - a_1) \times a_2$$

де K – імовірність захворювання, що прогнозується; M - кількість хворих; v - кількість усіх спостережень;  $a_1$  - кількість осіб, що не досягли критичного віку;  $a_2$  – кількість осіб у критичному віці. Таким чином, для аналізу кількісних закономірностей розщеплення в потомстві доводиться, як і при роботі з рослинами і тваринами, підсумовувати кілька генеалогій, а матеріал обробляти статистично. Але для людини, на відміну від рослин і тварин, походження яких відомо, складність полягає в доказі генотипної однорідності батьків - родоначальників генеалогій. На **рисунку 4** зображені дві генеалогії:



**Рис.4.-** Приклад двох родоводів людини, за допомогою яких можна здійснити кількісний аналіз розщеплення ознаки

При розгляді їх видно, що в потомстві хворих батьків майже завжди з'являються хворі діти, причому у кожної хворої дитини хоча б один з батьків обов'язково хворий. Отже, аналізована хвороба успадковується як домінантна ознака. Для аналізу кількісних співвідношень при розщепленні необхідно підсумувати нащадків у шлюбах хворого і здорового батьків. У генеалогій на рисунку 4 таких шлюбів 11. Однак у двох перших родоначальних шлюбах походження хворих невідомо (чи були їхні батьки хворими або здоровими), тому для вирівнювання матеріалу їх із аналізу виключають.

У решти дев'ятох шлюбах, де точно відомо, що хворий батько походить від шлюбу хворого і здорового батьків (тобто є гетерозиготним), налічується 16 здорових і 16 хворих дітей. Це співвідношення точно збігається з відношенням 1:1, тобто відповідає співвідношенню розщеплення генотипів при схрещуванні  $Aa \times aa$ . Отже генотип хворого подружжя -  $Aa$ , здорового -  $aa$ .

Рецесивні аутосомні гени знаходяться в популяціях людини у більшій концентрації, якщо їх носії ( $aa$ ) здатні вступати в шлюб і давати потомство. В цьому випадку стають дуже ймовірними шлюби  $aa \times Aa$ , в потомстві яких успадкування даної ознаки буде імітувати спадкування за домінантним типом 1:1. Але, знаючи тип спадкування, особливості проявлення домінантних і рецесивних генів навіть у випадку нечисленних родин, але при достатній їх кількості, можна встановити істинний характер успадкування.

2. За аутосомно-рецесивного спадкування аналізовані ознаки в деяких поколіннях не з'являються, хоча в попередніх вони були, при цьому відбувається немов би «перестрибування» ознаки через покоління. Діти з такою ознакою можуть з'явитися в батьків, які її не мали.

За аутосомно-рецесивним типом успадковуються ознаки: руде волосся, альбінізм, схильність до поліомієліту, цукровий діабет, фенілкетонурія та ін. Батьки носія рецесивного гена, що спричинює захворювання, частіше здорові, оскільки є гетерозиготними носіями цього гена ( $Aa \times Aa$ ). При такому шлюбі гомозиготні хворі можуть з'являтися з частотою 25%, а при обмеженій чисельності дітей, наприклад, двох у родині, поява обох хворих дітей дорівнює добутку ймовірностей.

Відомо, що частота виникнення спадкових аутосомно-рецесивних захворювань знаходиться в прямій залежності від ступеня поширеності мутантного гена серед населення. Частота таких хвороб особливо підвищується в ізолятах і серед населення з високим відсотком кровноспоріднених шлюбів. Такі шлюби негативно впливають на спадковість, на що вказує той факт, що розумова відсталість серед дітей від родинних шлюбів у 4 рази вище, ніж в сім'ях із панміктичними шлюбами. В ізолятах (невеликих популяціях, відокремлених від інших людських популяцій географічними, кастовими,



релігійними та іншими бар'єрами), частота спадкових захворювань може суттєво зростати. Так, в одному з віддалених поселень Швейцарії серед 2200 жителів було виявлено 50 глухонімих і 200 чоловік із дефектами слуху. Серед індіанців Панами існують ізоляти, в яких частота альбіносів становить 1: 132, тоді як в популяціях країн Європи - 1: 20000. Таким чином, генеалогічні дослідження з усією очевидністю показали небажаність укладення близькоспоріднених шлюбів.

Найпростіше вивчати характер успадкування ознаки при аналізі потомства в шлюбах, де подружжя мають однакові ознаки. Але в умовах нечисленності дітей у родинях цього критерію недостатньо. Поява одного або двох здорових дітей у сім'ї ще не виключає можливості появи хворого, якщо батьки гетерозиготні. Тому доводиться вдаватися до одночасного аналізу декількох родоводів з тією ж ознакою.

При аутосомно-рецесивному типі спадкування (як і при аутосомно-домінантному) можлива різна ступінь експресивності та пенетрантності ознаки. До захворювань з аутосомно-рецесивним типом успадкування відносяться більшість хвороб обміну речовин, серед яких фенілкетонурія, галактоземія, альбінізм, муковісцидоз, пігментна ксеродерма (рак шкіри) тощо. Встановлено, що рецесивні захворювання частіше діагностуються в ранньому віці.

3. *Неповне домінування* спричинено проміжним проявом ознаки при гетерозиготному стані алелей (*Aa*). За типом неповного домінування в людини успадковуються опуклість губ, розміри рота та очей, відстань між очима, ніс середніх розмірів тощо.

4. *Кодомінування* спричинено взаємодією домінантних алелей двох генів у гетерозиготному стані, при цьому кожний алель детермінує свою ознаку. У людини за типом кодомінування успадковуються групи крові системи АВО, MN. У популяції може бути не два, а більше (понад 100) алельних генів. Так, групи крові системи АВО визначаються трьома алелями одного гена:  $I^A$ ,  $I^B$ ,  $I^0$ . Але в генотипі диплоїдного організму може бути не більше двох алелей. Взаємодія генів при множинному алелізмі може бути різноманітною. В одному випадку може бути домінування одного алеля над іншим, в іншому випадку - домінування обох алелей (кодомінування), в третьому випадку - утворення послідовних рядів домінування. При поєднанні двох алелей групи крові А і О у суб'єкта буде друга група крові, оскільки алель А домінує над алелем О, а при поєднанні алелей А і В у генотипі формується четверта група крові системи АВО, оскільки обидва алелі взаємно домінують (кодомінування).

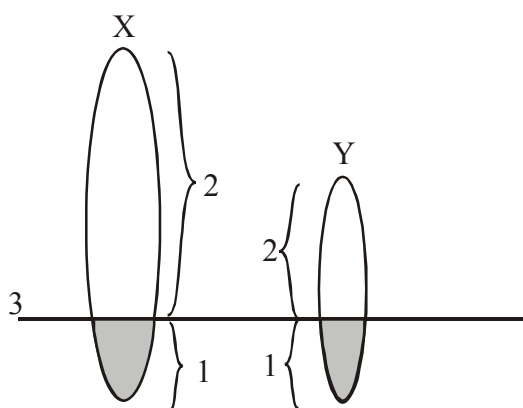
5. *Наддомінування* пов'язано з тим, що в ряді випадків домінантні гени в гетерозиготному стані виявляються сильнішими, ніж у гомозиготному. Це

поняття корелює з ефектом гетерозису і пов'язане з такими складними ознаками, як життєздатність, загальна тривалість життя та ін.

Гени, локалізовані в 22 парах аутосом людини, вивчені мало. Більш повно вивчена локалізація генів у статевих хромосомах.

б. *Успадкування ознак, зчеплених зі статтю.* Раніше нами розглядався характер успадкування генів, що знаходяться в аутосомах (нестатевих хромосомах). Тут ознака (або захворювання), спричинена певним геном, зустрічається в однаковій мірі в осіб як чоловічої, так і жіночої статі. Однак існують спадкові захворювання, що вражають тільки одну стать. Вони обумовлені розташуванням дефектних генів або в Х-, або в Y-хромосомі. Ці гени називаються *генами, зчепленими зі статтю*. Інша група генів шляхом кросинговеру змінює свій локус і послідовно в поколіннях клітин переходить із Х-хромосоми в Y-хромосому або аутосому та навпаки. Такі гени називаються *частково або неповно зчепленими зі статтю*. Крім того, якщо домінантний ген контролює ознаку (або захворювання) та локалізується в Х-хромосомі, такий тип спадкування називають *Х-зчепленим домінантним*. Якщо в Х-хромосомі локалізований рецесивний ген - *успадкування Х-зчеплене рецесивне*. В людини в Х-хромосомі локалізовано понад 200 генів. Якщо гени кодують *голандричні ознаки*, які передаються тільки від батьків усім синам, такий тип спадкування називається *Y-зчепленим*.

Статеві Х і Y-хромосоми неоднакові за величиною (**рис.5**). Х-хромосома метацентрична, Y-хромосома - акроцентрична. Одне плече цих хромосом майже однакове; деякі вчені вважають, що в них локалізовані алельні гени. Інше плече неоднакове: в Х-хромосомі воно велике, а в Y-хромосомі - маленьке.



**Рис. 5.** - Спрощена схема статевих хромосом людини. **Умовні позначення:** 1 - гомологічні ділянки Х- і Y-хромосом (містять рецесивні гени, що обумовлюють розвиток загальної кольорової сліпоти, пігментної ксеродерми, розщеплення губи та піднебіння тощо); 2 - негомологічна ділянка Х-хромосоми; містить, крім генів, що визначають жіночу стать, рецесивні (для жінок) і домінантні (для чоловіків внаслідок їх гемізіготності) гени гемофілії, дальтонізму, нецукрового діабету, облісіння, м'язової дистрофії, гіпофосфатемічного рахіту тощо; 3 - негомологічна ділянка Y-хромосоми; містить (крім

генів, що визначають чоловічу стать) гени, що контролюють розвиток перетинок між пальцями та волохатих вух, інші ознаки, які передаються всім синам від батька та обумовлюють голандричне спадкування.

Домінантні та рецесивні гени, локалізовані в гомологічних плечах X- і Y-хромосом, називаються *неповно зчепленими зі статтю*. Деякі з них контролюють розвиток захворювань: загальної кольорової сліпоти, пігментної ксеродерми, розщеплення губи та піднебіння, синдрому Альпорта та інші. *Неегомологічна ділянка X-хромосоми* містить, крім генів, що визначають жіночу стать, рецесивні гени гемофілії і різних форм кольорової сліпоти, відсутності потових залоз, нецукрового діабету, облісіння, деяких форм м'язової дистрофії, а також доміантні гени, що обумовлюють коричневий колір емалі зубів, вітамін-D-стійкий (гіпофосфатемічний) рахіт. *Неегомологічна ділянка Y-хромосоми* містить (крім генів, що визначають чоловічу стать) гени, що контролюють розвиток перетинок між пальцями (часткова синдактилія), волохатих вух (гіпертрихоз), іхтіозу, інші Y – зчеплені, або голандричні ознаки (м'язова сила, тембр голосу).

Розглянемо приклади спадкування ознак, зчеплених із X-хромосоною.

Захворювання, обумовлені X-зчепленими доміантними генами, спостерігаються як у чоловіків, так і у жінок (хоча у жінок дещо в легшій формі). Специфічним для ознак, успадкованих зчеплено з X-хромосоною, є домінування норми. Тому жінки дуже рідко страждають на спадкові хвороби, що контролюються генами X-хромосоми (тільки при хворому батькові і матері – гетерозиготному носії патологічного гена). Наприклад, у передачі зчепленої зі статтю рецесивної ознаки гемофілії в поколіннях є переривчастість; захворювання спостерігається тільки в половини синів, які є нащадками здорових матерів - гетерозиготних носіїв даного гена; хворі на гемофілію жінки можуть бути нащадками хворого батька і хворої (або здорової) матері. Жінки, гомозиготні за цією ознакою, які страждають на гемофілію, зустрічаються дуже рідко, оскільки вони вмирають від кровотечі при настанні статевої зрілості. Таким чином, на гемофілію страждають чоловіки, хоча її передають їм жінки. Гемофілія спостерігалася серед членів декількох царських родин Європи; хвороба виникла в формі мутації у англійської королеви Вікторії.

Розглянемо інші ознаки, зчеплені з X-хромосоною. Деякими з них є:

1) *аномальна трихромазія або дихромазія* - дальтонізм або часткова кольорова сліпота (на прізвище англійського вченого Дж.Дальтона, який страждав на це захворювання). Аномалії кольорового зору пов'язані із нездатністю людини їх розрізняти. Білий колір, як відомо, складається з червоного, синього і зеленого спектрів. У більшості людей нормальний зір потребує змішування цих трьох елементарних кольорів в певному співвідношенні. Але деяким людям потрібна велика інтенсивність одного

кольору і менша - двох інших (трихромазія), інші потребують лише двох елементарних кольорів, щоб бачити білий колір - дихромазія. Існують і монохромати, і ахромати (ахромазія), які не розрізняють забарвлення предметів і бачать все лише в білому або сірому кольорі. Виявилося, що нормальний кольоровий зір домінуючий по відношенню до кольорової сліпоти. У різних народів білої раси частота кольорової сліпоти становить 5-9%. Поширеність жінок-дальтоніків дорівнює квадрату частоти чоловіків-дальтоніків. Різні форми кольорової сліпоти обумовлені різними аляями двох генів;

2) *здатність відчувати запах синильної кислоти (HCN)*; 18% чоловіків і 4-5% жінок не відчують запах цього отруйного газу.

3) *деілька типів курячої сліпоти* (відсутність сутінкового зору);

4) *нецукровий діабет* - гіпофункція гіпофізу, пов'язана із зневодненням організму;

5) *відсутність вусів і зубів* у чоловіків в деяких районах Індії та Америки;

6) *іхтіоз* - у людини шорстка шкіра, немов покрита риб'ячою лускою;

7) *гіпогаммоглобуліномія* - зниження імунітету, надчутливість до багатьох інфекційних захворювань;

8) *гіпофосфатемічний рахіт* - рахіт, обумовлений нездатністю засвоювати вітамін D внаслідок нестачі в крові неорганічного фосфору (домінуюче захворювання, проявляється як у чоловіків, так і в жінок у гетерозиготному стані);

9) *темна емаль зубів*;

10) *м'язова дистрофія Дюшена*;

11) *альбінізм очей*;

12) *фавізм* - недостатність глюкозо-6-фосфат дегідрогенази еритроцитів - спадкове захворювання, що спостерігається майже у 10% американських негрів. Ці люди цілком нормальні, але при контакті з пилком або речовиною кінських бобів, а також сульфаніламидами, нафталіном в їхньому організмі настає руйнування великої кількості еритроцитів, наслідком чого є важка форма анемії.

Розглянемо приклади спадкування ознак, зчеплених із Y-хромосою. Гени Y-хромосоми виявляються тільки у чоловіків, передаються тільки синам (*голандричне спадкування*). Y-хромосома людини має потужний маскулінізуючий ефект в ембріогенезі, сприяючи розвитку сім'яників і визначаючи один із антигенів гістонесумісності. Крім того, низка генів Y-хромосоми все ж впливає на розвиток деяких соматичних ознак людини, серед яких:

1) *гіпертрихоз краю вушної раковини* - на краю вуха приблизно з 17-річного віку поруч один з одним виростає довге волосся;

- 2) «Людина-дикобраз». У 1716 р. у зовні здорових батьків в Англії народився нормальний на вигляд хлопчик. У віці 7-8 тижнів його шкіра почала жовтіти, почорніла, стала потовщуватись. Все тіло, за винятком долонь, підошв і обличчя, як у дикобраза, вкрилося лускатими циліндричними щетиноподібними виростами 2,5 см завдовжки. Всі інші діти в цій сім'ї залишалися нормальними. Надалі, коли хлопчик виріс і одружився, в його родині народилося шестеро синів, які всі мали таку ж шкіру дикобраза. У кожного із синів ця ознака проявилася в шести наступних поколіннях, але її ніколи не було в дочок;
- 3) перетинчастість пальців - наявність у людини перетинки між середніми пальцями ніг.

Слід також зазначити, що у людини виявлено понад 50 зчеплених зі статтю рецесивних генів. Цікаво те, що близько половини з них зумовлюють захворювання очей.

Але деякі ознаки, які зустрічаються тільки у чоловіків (наприклад, такі тембри голосу як баритон, тенор і бас), залежать не від зчеплених з Y-хромосою генів, а від аутосомних генів, присутніх у чоловіків і жінок. Проявлення цих генів відрізняється в осіб різної статі в залежності від гормонального фону, тому ознаки, що контролюються ними, називають *аутосомними обмеженими статтю ознаками*.

7. *Цитоплазматичне спадкування*. У клітинах людини мітохондрії містять власні гени – *плазмогени*, які кодують інформацію про ферменти клітинного метаболізму. Спадкова інформація передається в зиготу переважно через плазмогени яйцеклітини (при заплідненні сперматозоїди вносять у зиготу тільки ядро). На жаль, цей тип спадкування вивчений слабо. Відома низка ознак, що передаються по материнській лінії (наприклад, спадкова сліпота, викликана атрофією зорового нерва).

8. *Полігенне спадкування*. Більшість ознак в організмі визначається не одним, а багатьма генами, причому їх аддитивна підсумовуюча дія не залежить від алельності, зчепленості, домінантності цих генів. Такі гени зазвичай визначають кількісні ознаки, наприклад: зріст, вага, розумовий розвиток, тривалість життя, ступінь опірності інфекційним захворюванням, основний обмін, кров'яний тиск, довжина пальців тощо. До прикладів множинної або полігенної спадковості людини можна віднести також забарвлення шкіри, яка, за сучасними уявленнями, визначається п'ятьма парами доповнюючих один одного (тобто адитивних) генів. Існує спадкова схильність в патогенезі гіпертонічної, виразкової хвороб, бронхіальної астми, однієї із форм цукрового діабету, атеросклерозу, які успадковуються полігенно. При цих захворюваннях кількісні показники гомеостазу визначаються як генетичним факторами, так і

факторами середовища, причому існує поріг, за межами якого гомеостаз легко порушується.

Оскільки на розвиток полігенних ознак суттєво впливають фактори зовнішнього середовища, виявити роль генів у цих випадках важко. Роздільна здатність генеалогічного методу як способу виділення генетичного і середовищного компонентів фенотипової дисперсії будь-якого кількісної, в тому числі психологічної, ознаки, дуже невелика.

Необхідно також відзначити, що якщо патологічний ген отриманий у спадок від батьків, то він називається *сегрегантним*, а хворий - відповідно *сегрегантом*. Якщо ж патологічний ген виник спонтанно, внаслідок нової мутації у гаметах батьків, то він називається *мутагенним*, а хворий - *мутантом*. Визначення сегрегатної або мутантної причини захворювання має істотне значення для прогнозування потомства майбутніх сибсів хворого.

За умови повної реєстрації усіх родин із дітьми-носіями даної ознаки, яких охоплюють родоводи, використовують цілком задовільний за ступенем точності спосіб кількісної оцінки даних і визначення типу спадкування менделюючих ознак - *метод сибсів* (метод Вайнберга). В його основі лежить визначення співвідношення кількості сибсів пробанда (носіїв ознаки) до кількості всіх дітей у сім'ї:

$$P = \frac{\sum V(v-1)}{\sum V(S-1)}$$

де  $V$  - кількість носіїв данної ознаки або хвороби в кожній родині;  $S$  - кількість усіх дітей у данній родині;  $\sum$  - знак суми результатів, одержаних за окремими родинами.

Якщо порівняти отриману величину з тією, яка теоретично очікується при тому чи іншому типі спадкування, можна визначити, який саме (домінантний чи рецесивний) ген успадковується. При аналізі родоводів з неповною реєстрацією сімей використовуються інші методи кількісної оцінки.

*9. Плейотропна дія гена. Плейотропія* - властива більшості генів здатність впливати одночасно на проявлення декількох ознак організму. Наприклад, синдром Марфана контролюється аутосомно-домінантним геном. При захворюванні спостерігається ціла низка порушень скелета, внутрішніх органів, очей. Такі хворі високого зросту, астенічної статури з вираженою гіпотонією м'язів, довгими тонкими пальцями, як ноги павука (тому цей синдром ще називається *арахнодактилією*). У таких хворих загострене обличчя ("пташине обличчя"), відзначається вивих кришталика, аневризма аорти і т.д. Таким чином ген впливає на стан низки органів через клітини, з яких вони побудовані.

Ті ж самі захворювання (або дуже подібні хвороби) можуть контролюватися різними генами, тобто один ген фенотипно немов би копіює інший. Такі

захворювання називаються *генокопіями*, наприклад, міопатії. Відомі три найбільш поширені форми: аутосомно-домінантна форма Ландузі-Детеріна, аутосомно-рецесивна форма Ерба і зчеплена зі статтю форма Дюшена.

Таким чином, у людини, як і в інших еукаріот, відомі всі типи взаємодії алельних генів, велика кількість менделюючих ознак, зумовлених цими взаємодіями. Використовуючи менделівські закони спадкування, можна розрахувати ймовірність народження дітей з певними ознаками. Найзручнішим методичним підходом до аналізу спадкування ознак у декількох поколіннях є генеалогічний метод, заснований на побудові та аналізі родоводів.

### Лекція 3. Близнюковий метод антропогенетики

Дослідження близнюків - один з основних методів генетики людини, який використовується для з'ясування спадкової обумовленості досліджуваних ознак. Перша спроба використати близнюків для вирішення проблеми «природа та виховання» належить засновнику антропогенетики Ф.Гальтону, який в ХІХ столітті інтуїтивно вгадав те, що стало науковою істиною і серйозним методом дослідження лише через декілька десятиліть.

Близнюків на планеті - 1,5-2% від всього населення, тобто кілька десятків мільйонів чоловік. Серед них розрізняють два їх види: схожі, ідентичні - монозиготні близнюки (МЗ), і не дуже схожі, як звичайні рідні брати і сестри - дизиготні близнюки (ДЗ). Ембріологія і генетика показали, що МЗ виникають з однієї яйцеклітини, заплідненої одним сперматозоїдом, коли з зиготи замість одного зародка виникають два або більше. Це явище називається *поліембріонія*. Внаслідок того, що мітотичний поділ зиготи дає два рівноцінних бластомери, в кожному з яких розвивається зародок, монозиготні близнюки є спадково ідентичними, однієї статі, мають однакову групу крові; білки, що синтезуються в їх клітинах, виявляються однаковими, тому під час трансплантації шкіри або інших органів імунологічної несумісності не виникає. Фенотипічні відмінності МЗ близнюків пояснюються впливом факторів середовища.

Поява МЗ близнюків - досить рідкісне явище серед людських популяцій, особливо якщо близнюків більше двох. Але такі поодинокі випадки відомі. Так, у 1996 р. в США жінка після гормонального лікування від безпліддя одночасно народила п'ятеро дітей однієї статі.

Дизиготні (ДЗ) близнюки розвиваються з одночасно овульованих різних яйцеклітин, запліднених різними сперматозоїдами. Це може статися також внаслідок утворення двох яйцеклітин в одному фолікулі або внаслідок того, що друге редуційне тільце формується такого ж розміру, що й нормальна яйцеклітина. Оскільки різні яйцеклітини і сперматозоїди можуть нести різні

комбінації генів, то ДЗ близнюки є спадково настільки різними, як діти однієї подружньої пари, які народилися в різний час (сібси). Дизиготні близнюки можуть бути однієї або різної статі. У деяких сім'ях відзначається спадкова схильність до народження близнюків, причому вона передається з боку матері, успадковується рецесивно, зчеплено зі статтю.

Фактори, що сприяють утворенню МЗ близнюків у людини, слабо вивчені. Встановлено, що із загальної кількості близнюків народжується 75% ДЗ і 25% МЗ, тобто співвідношення становить 3: 1. Дизиготні близнюки можуть бути як одностатевими (обидва хлопці - 25%, обидві дівчинки - 25%), так і різностатеві (50%). Якщо близнюки різностатеві, то зрозуміло, що вони дизиготні. Але якщо вони одностатеві, то не завжди легко встановити зиготність близнюків (МЗ чи ДЗ). Сьогодні найкращий метод діагностування близнюків - порівняння їх по великій кількості спадково обумовлених ознак, які мають повну пенетрантність і не змінюються під впливом середовищних факторів (наприклад, стать, колір волосся і очей, групи крові АВО, MN, резус, дерматологічний малюнок і ін.). Хоча жодна з цих ознак сама по собі не є достатньою для судження про ідентичність або не ідентичність близнюків, проте всі вони в сумі дозволяють зробити такий висновок.

За допомогою близнецового методу можна дослідити:

- 1) роль спадковості та середовища в формуванні фізіологічних і психологічних особливостей організму;
- 2) коефіцієнти спадкування різних ознак;
- 3) гетерогенність популяції за досліджуваними генами;
- 4) конкретні чинники, які посилюють або послаблюють вплив середовища;
- 5) роль середовища у визначенні мінливості ознаки;
- 6) кореляцію ознак і функцій організму.

Для з'ясування факту генетичної обумовленості ознаки, а також ступеню її мінливості в залежності від середовища, необхідно визначити міру подібності (конкордантності) і ступінь відмінності (дискордантності) МЗ близнюків. Оскільки ДЗ близнюки, як і монозиготні, розвиваються приблизно в однакових умовах, але мають лише половину загальних за походженням генів, їх використовують в якості контролю. Зрозуміло, що в МЗ близнюків конкордантність вища, ніж у ДЗ близнюків, проте ступінь подібності для різних ознак неоднакова, що дає можливість з'ясувати роль генотипу і середовища в їх проявленні.

Для об'єктивної оцінки ролі спадковості для розвитку ознаки використовують формулу Хольцингера:

$$\text{Коефіцієнт успадкованості (H)} = \frac{\% \text{ подібності МЗ} - \% \text{ подібності ДЗ близнюків}}{100\% - \% \text{ подібності ДЗ близнюків}}$$



При  $H = 1$  вся мінливість в популяції обумовлена спадковими факторами, при  $H = 0$  – середовищними. Вплив середовища ( $C$ ) виражається формулою  $C = 100\% - H$ , де  $H$  - коефіцієнт успадкованості.

Роль спадковості та середовища в розвитку тих чи інших особливостей організму можна виразити також наступним рівнянням:

$$\frac{H}{C} = \frac{(100\% - \epsilon) - (100\% - a)}{100\% - a}$$

де  $H/C$  - співвідношення значень впливу спадковості до впливу середовища;  $a$  - процент конкордантності МЗ близнюків;  $\epsilon$  - процент конкордантності ДЗ близнюків однієї статі.

Наведемо приклад застосування формули Хольцингера для вирішення питання про співвідношення спадкових і середовищних факторів у розвитку деяких ознак. Наприклад, конкордантність монозиготних близнюків за певною ознакою становить 80%, а дизиготних близнюків за цією ж ознакою - 30%.

Тоді  $H = (80-30) : (100-30) = 0,71$  або 71%;  $C = 100-71 = 29\%$ . Отже, ознака, що аналізується, на 71% обумовлена спадковістю, на 29% - впливом середовища.

Наведемо ще один приклад. Групи крові системи АВО у МЗ близнюків збігаються в 100% випадків, а у ДЗ близнюків - в 40%, тоді  $H = (100-40) : (100-40) = 1$  або 100%. Коефіцієнт успадкованості груп крові ДЗ близнюків дорівнює 100%, тобто повністю залежить від спадкових факторів.

У **табл. 1** наведені показники конкордантності МЗ і ДЗ близнюків за різними спадковими і неспадковими захворюваннями. За даними таблиці, висока конкордантність сама по собі ще не свідчить про значний вплив генетичних факторів на проявлення хвороби або на формування схильності до неї; для такого висновку необхідна значна різниця між показниками конкордантності МЗ і ДЗ близнюків. Наприклад, майже кожна дитина може перехворіти на кір, і показники конкордантності у МЗ і ДЗ близнюків за цією хворобою високі. Це говорить про те, що генетичні чинники майже не впливають на формування схильності до цієї хвороби. Більш інформативним є співвідношення конкордантності ДЗ і МЗ близнят; чим вище це співвідношення, то більшою є частка генетичного фактора в розвитку досліджуваної ознаки. Таким чином, на підставі близнюкового методу була встановлена генетична схильність до різних хвороб. Цим методом показано, що і тривалість життя в певній мірі визначається спадковістю.

Конкордантність у МЗ близнюків значно вище, ніж у ДЗ, при наявності низки психічних захворювань (шизофренія, маніакально-депресивний психоз, епілепсія), захворювань скелета (клишоногість, вроджений вивих стегна), внутрішніх органів (вроджений стеноз пілорусу, розщеплення верхньої губи,

цукровий діабет), інфекційних захворювань (інфекційний гепатит, поліомієліт, туберкульоз легенів та ін.).

Таблиця 1

Конкордантність МЗ і ДЗ близнюків за деякими захворюваннями

хвороби	Конкордантність у близнюків, %		відношення конкордантностей МЗ: ДЗ
	МЗ	ДЗ	
клишоногість	22,9	2,3	10,0
врожений вивих стегна	41,4	2,8	14,8
синдром Дауна	89,0	7,0	12,6
епілепсія	67,0	3,0	22,3
шизофренія	80,0	13,0	6,7
гіперфункція щитовидної залози	47,0	3,1	15,1
діабет	55,8	11,4	4,9
рак	17,4	10,8	1,6
псоріаз	61,0	13,0	4,7
туберкульоз	51,6	22,2	2,3
саркоїдоз	50,0	8,5	5,9
кір	97,4	94,3	1,0
скарлатина	54,6	47,1	1,2
пневмонія	32,2	18,2	1,8

Виявлена конкордантність за схильністю до скоєння різних асоціальних вчинків (у МЗ близнюків - 70%, у ДЗ - 34%), за коефіцієнтом інтелектуальності (індекс IQ), за низкою особливостей психіки. Для МЗ близнюків описано багато випадків одночасних захворювань і навіть смерті в один день від тієї ж причини. Таким чином, близнюковий метод показує, в якому ступені кожна ознака людини визначається генетичними факторами, а в якій - середовищними.

У 1972 р Г. Аллен і С. Сміт запропонували формулу для визначення ступеня конкордантності МЗ і ДЗ близнюків. Якщо досліджуються всі близнюки даної місцевості або популяції, то парна конкордантність дорівнюватиме:

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

де С - кількість конкордантних пар; Д - кількість дискордантних пар.

Дослідження близнюків показують, що коефіцієнт успадкованості тривалості життя людини коливається в межах 0,3-0,4. Це означає, що на частку

середовищних впливів слід віднести 60-70% індивідуальних відмінностей за тривалістю життя.

Нині спірним залишається питання про спадкування компонентів психічних і інтелектуальних характеристик людини. На підставі проведених досліджень прийомних дітей з наступним генетико-математичним аналізом отриманих результатів (Техаський і Колорадський проекти) встановлено, що міжіндивідуальна варіативність оцінок загального інтелекту в значній мірі визначається генетичною варіативністю. Причому реалізація індивідуальної норми реакції буде різною в різному середовищі. В мінливості інтелекту велику роль відіграє індивідуальне, а не загальносімейне середовище. До факторів індивідуального середовища, значущих для індивідуального розвитку, відносяться і такі формальні, що легко реєструються і стабільні показники, як порядковий номер народження дитини, інтервали між народженнями пробанда і найближчих до нього сіблінгів, стать дитини і т. д.

У низці робіт показано, наприклад, що в багатодітній родині є тенденція до зниження інтелекту з підвищенням порядкового номера народження дитини, причому вона більше виражена при малих проміжках часу між народженням дітей; оскільки всі сиблінги мають в середньому 50% загальних генів, ця тенденція не може бути наслідком генетичних причин. Для пояснення цієї тенденції найбільш ймовірними виявилися психологічні гіпотези, які передбачають зниження кількості і якості спілкування дитини з дорослими та, особливо при малих інтервалах між народженнями, погіршення мовного середовища дитини. Останнє припущення отримало своє експериментальне підтвердження (Трефилова Т.Н. Особливості мовного розвитку у дітей з багатодітних сімей. Канд. дис. М., 1997): збіднене мовне середовище стає причиною відставання в мовному і, як наслідок, інтелектуальному розвитку дитини. Під терміном «інтелект» тут мається на увазі те його значення, яке закріплене за тестами інтелекту і, головним чином, за його сумарною оцінкою. Крім того, за даними Колорадського проекту, і міжвікова кореляція за інтелектом (загальним, вербальним, просторовим) вище в групі біологічних сиблінгів, ніж прийомних. Це говорить про те, що і перехід від одного вікового етапу до іншого контролюється швидше генетичними, ніж середовищними факторами.

У загальних когнітивних здібностях генетичні впливи виявляються цілком чітко, відповідаючи в середньому приблизно за 50% їх варіативності, хоча оцінки успадкованості коливаються в широких межах - 0,4 - 0,8. Це означає, що від 40 до 80% відмінностей між людьми за загальними когнітивними здібностями є спадково обумовленими.

Окремі когнітивні здібності досліджені менш систематично. Серед субтестів IQ надійно виділити більш-менш залежні від факторів генотипу поки не вдалося, хоча намічається тенденція до більшої успадкованості вербального інтелекту в порівнянні з нєвєрбальним; найбільш чітко генетичні впливи виявляються в просторових здібностях. Наприклад, в шведському лонгитюдному дослідженні близнюків 12 і 18 років вербальні тести виявили більшу генетичну зумовленість, ніж невербальні, причому з віком успадкованість підвищується особливо чітко саме для вербальних здібностей (з 0,20 у 12 років до 0,70 у 18 років). З'ясувалося також, що невербальні здібності більш чутливі до впливів середовища.

У лонгитюдних дослідженнях також показано, що загальносімейне середовище (тобто ті параметри середовища, які варіюються від сім'ї до сім'ї, але однакові для членів кожної сім'ї і тому підвищують їх схожість між собою) пояснює 10-40% міжіндивідуальної варіативності за загальним інтелектом. Індивідуальне середовище відповідальне за меншу частину дисперсії балів IQ (10-30%). Крім загальносімейного та індивідуального середовища виділяється середовище, специфічне для різних варіантів внутрішньосімейних діад, причому його вплив на когнітивні здібності різний у різних діадах. Загальна тенденція така: близнюкове середовище - сиблінгове - батьківсько-дитяче - двоюрідних родичів; ці типи середовища пояснюють, відповідно, 35, 22, 20, 11% дисперсії. При цьому вплив загальносімейного середовища падає до підліткового віку та практично зникає в дорослих.

Основними різновидами близнюкового методу є: метод розлучених близнюків, сімей МЗ близнюків, контрольного близнюка, близнюкової пари. Перші два дозволяють вирішувати генетичні завдання, два інших використовуються для інших цілей. Послідовно розберемо їх.

*Метод розлучених близнюків* полягає в оцінці внутрішньопарної подібності досліджуваної ознаки в близнюків, розлучених в дитинстві, які виховувалися в різних середовищах. Найбільшу цінність представляють пари МЗ близнюків, розлучених в перші місяці або роки життя: дві генетично однакові людини ростуть у різних середовищних умовах; їх схожість, якщо воно констатується, не може бути пояснена подібністю середовища, а одержувані кореляції є безпосередньою мірою успадкованості ознаки.

*Метод родин МЗ близнюків*, або метод монозиготних напівсиблінгів, полягає в зіставленні дітей у сім'ях, де матері або батьки є монозиготними близнюками. Ці діти мають вельми своєрідний генетичний статус: тітка (чи дядько) з генетичної точки зору - те ж саме, що матір (або батько), тобто вони, не будучи сиблінгами, не є і двоюрідними братами і сестрами, оскільки мають тільки по одному генетично відмінному родичу (напівсиблінги). Головна

задача, для вирішення якої цей варіант методу дає цінний матеріал, полягає у виявленні так званого материнського ефекту. Цим терміном позначається переважаючий вплив матері на фенотип нащадків, що виникає не тільки завдяки передачі генів, але й із інших причин, до яких відносяться психологічні, постнатальні чинники (ідентифікація дитини з матір'ю, особливості їх взаємодії) та біологічні, внутрішньоутробні (стан материнського організму під час вагітності, цитоплазматична спадковість). Наявність материнського ефекту в психологічній рисі має з'явитися за наявності більшої подібності дітей, що мають матерів - МЗ близнюків, у порівнянні з дітьми, у яких батьки є МЗ близнюками. Об'єм цитоплазми в яйцеклітині набагато більший, ніж у сперматозоїді, який складається практично повністю з ядра та оболонки.

Крім материнського ефекту ця експериментальна модель дозволяє більш детально вивчити феномен асортативності, тобто не випадкового підбору подружніх пар (чи схожі подружжя у генетично однакових людей?) і зчеплення зі статтю. В останньому випадку напівсиблінги - хлопчики повинні бути більш схожими, ніж монозиготи - їх матері (оскільки свою єдину Х-хромосому кожен з них отримує від генетично ідентичних жінок), і менш схожими, якщо МЗ близнюками були батьки. У дівчаток напівсиблінгів ця картина повинна бути зворотною.

*Метод контрольного близнюка* базується на тому, що МЗ близнюки є генетично однаковими людьми, які мають загальну ембріональну та (в звичайних умовах) сімейне середовище; такі близнюки є ідеальним контролем один для одного. Якщо групу МЗ близнюків розділити на дві вибірки так, щоб в кожному увійшли по одному близнюку з кожної пари, то дослідник отримає унікальну ситуацію: дві вибірки, рівні за генетичною конструкцією та за середовищними параметрами. Надалі можна, наприклад, одну групу тренувати, а іншу – ні, або тренувати їх у різному віці. На підставі подібних експериментів отриманий матеріал, який свідчить про залежність ефективності навчання (рухового та мовного) від віку. Різниця в мовному розвитку, стимульованому у МЗ близнюків тренуванням у віці 1,5-2 роки, стерлася протягом трьох місяців. Оскільки в ранньому дитинстві дозрівання істотно визначається генетичною програмою, тип і темп утримання ефекту тренування в МЗ близнюків є однаковими. Шведський дослідник *А. Незлунд* оцінив таким методом різні способи навчання читання і показав, що одного оптимального для всіх способу немає, їх ефективність залежить від рівня інтелектуального розвитку дитини. Навчання за допомогою методу моделей є більш ефективним, ніж просте копіювання: не тільки поліпшується сама конструктивна діяльність, а й перебудовуються інші психологічні функції дитини.

*Метод близнюкової пари.* Ще в 30-х роках минулого століття з'явилися роботи, в яких розповідалося про особливу психологічну ситуацію в парах близнюків, «особливий ефект пари». Основними характеристиками цієї особливої психологічної ситуації є дві тенденції: ідентифікації зі своїм со-близнюком і, навпаки, індивідуалізації кожного члена пари. Перша тенденція призводить до відчуття себе спочатку членом пари і лише потім - окремою особистістю; друга - може призвести до виражених конфліктних відносин близнюків, своєрідного протесту проти другої такої ж людини. З віком перша тенденція зазвичай слабшає, поступаючись місцем другій, причому в близнюків - чоловіків цей процес відбувається легше, ніж у жінок. Ролі «старшого» (який народився першим) і «молодшого» формують відмінності в психологічному образі близнюків. За допомогою цього варіанта методу вирішуються три завдання:

1) пара генетично ідентичних МЗ близнюків може бути гарною моделлю для вивчення процесів індивідуалізації, впливу конкретних середовищних (внутрішньопарних і сімейних) чинників на формування тих чи інших психологічних рис;

2) вивчається валідність самого близнюкового методу та постулату про рівність середовищних впливів в парах МЗ і ДЗ близнюків, а також питання про те, чи відповідає близнюкове середовище такому середовищу, в якому розвиваються поодинокі народжені діти. Якщо умови розвитку і життя близнюків високо специфічні, мають власні, тільки ним властиві закономірності, то близнюки перестають бути вибіркою, репрезентативною для загальної популяції, і не можуть бути використані для вивчення загальних закономірностей.

3) надмірна ідентифікація себе зі своїм со-близнюком, або пари в цілому, що призводить до відсутності особистої ідентичності, може стати причиною формування особистісних рис, які ускладнюють соціальну адаптацію в дитинстві та в дорослому віці. Тому вивчення специфічних психологічних характеристик близнюкової пари необхідно і для проведення консультативної роботи з батьками, які мають дітей-близнюків.

За даними близнюкових досліджень можна провести не тільки кількісну оцінку порівняльної ролі генетичних і негенетичних впливів на будь-яку ознаку, а й оцінку сили зовнішнього впливу. Загалом тут порівнюються можливості трьох груп близнюків: ДЗ в однакових умовах, МЗ в однакових умовах, МЗ у різних умовах. Так, на підставі цього методу було показано, що УФ - опромінення при рахіті і бронхоаденіті є недоцільним. Цим методом була також встановлена кореляція між різними ознаками та функціями людини.

Вивчення монозиготних близнюків, які окремо виховувалися та жили в різних умовах середовища, показало, що під впливом середовищного чинника розміри скелету, швидкість росту голови змінюються мало, вага змінюється більше, а психологічні властивості - ще більше. Близнюковий метод також може бути використаний для перевірки ефективності лікування різних захворювань; для вивчення експресивності та пенетрантності генів, що викликають спадкові хвороби.

#### **Лекція 4. Цитогенетичний метод антропогенетики. Спадковий апарат людини**

##### **4.1. Сутність цитогенетичного методу, його призначення**

*Цитогенетичний метод* досліджень ґрунтується на вивченні спадкового матеріалу клітини: особливостей хромосом (каріотипування), наявності та кількості Х-хромосом (визначення кількості грудочок статевого хроматину – тілець Барра). Дослідження каріотипу дає змогу виявляти мутації, спричинені зміною кількості хромосом, їх структури. Каріотип досліджують у клітинах на стадії метафази, коли структура хромосом виражена найчіткіше. Цей метод застосовують і в систематиці організмів (каріосистематика). Так, багато видів-двійників (видів, які важко розпізнати за іншими особливостями) розрізняють за хромосомним набором.

Цитогенетичний метод є цінним при визначенні статі людини та хромосомних хвороб; він дозволяє виявляти значні аномалії хромосом, які виникають як у статевих, так і в соматичних клітинах. Завдяки розробці методів культивування клітин людини *in vitro* та диференційного фарбування хромосом можна отримати цінну інформацію про геном людини як під час мітозу, так і при дослідженні інтерфазних клітин.

Оскільки генетичний аналіз спадкування ознак шляхом спрямованого схрещування для людини неможливий і носії хромосомних порушень, якщо і виживають, то виявляються зазвичай безплідними, цей метод правильніше називати *цитологічним*. Але при деяких хромосомних порушеннях можна використовувати цитологічний метод у поєднанні з генеалогічним і встановлювати зв'язок фенотипічного ефекту з певним типом хромосомних змін. У цьому випадку метод називається *цитогенетичним*. Нині цитогенетичний метод успішно використовується для наступних цілей:

- 1) діагностика хромосомних хвороб;
- 2) вивчення причин мимовільних викиднів. Нині з'ясовано, що більшість клінічних викиднів (дві третини або три чверті в різних дослідженнях) відбуваються протягом першого триместру вагітності. Хромосомні аномалії зустрічаються більш ніж у половини ембріонів після викидня в перші 13

тижнів. Вагітність з генетичними проблемами з імовірністю 95% завершується викиднем. Більшість хромосомних проблем відбуваються випадково, не мають нічого спільного з батьками і навряд чи повторяться. Але хромосомні проблеми, пов'язані з генами батьків, можливі. У разі повторних викиднів є ймовірність генетичних порушень в одного з батьків дитини. Також цю причину варто розглянути, якщо в батьків є діти або близькі родичі з відхиленнями або вадами. Причиною генетичних проблем є вік батьків: частіше вони виникають у літніх батьків.

3) складання карт хромосом;

4) вивчення мутаційного процесу;

5) вивчення нормального хромосомного поліморфізму в людських популяціях;

6) вирішення деяких еволюційних проблем у генетиці людини.

Основою цитогенетичного методу є вивчення морфології окремих хромосом клітин людини. Головні відомості про хромосомний набір в цілому і про індивідуальні хромосоми зокрема отримані в результаті вивчення хромосом у метафазі мітозу (на стадії метафазної пластинки). Препарати хромосом можна приготувати з усіх тканин і клітинних суспензій, що містять клітини, які діляться. Препарати хромосом людини отримують на основі клітин кісткового мозку (пункція), короткочасної культури клітин крові (лімфоцитів), постійної культури фібробластів (біопсія шкіри), клітин епітелію щоки. Найчастіше використовується метод культивування лімфоцитів периферичної крові людини. Перевагою препаратів хромосом із кісткового мозку полягає в тому, що вони дозволяють вивчати мітози *in vivo*.

#### 4.2. *Каріотип людини. Каріотипування як метод визначення хромосомних аберацій*

**Каріотип** – сукупність ознак (число, розміри, форма хромосом; форма, кількість і величина вторинних перетинок; розподіл гетеро- та еухроматину) диплоїдного набору хромосом, властива соматичним клітинам певного виду (*видовий каріотип*), даного організму (*індивідуальний каріотип*) або лінії (*клон*) клітин. Каріотипом іноді називають і візуальну картину повного хромосомного набору – **каріограми**. Термін «каріотип» введений в науку в 1924 році цитологом Г. А. Левитським. Зовнішній вигляд хромосом суттєво змінюється протягом клітинного циклу: впродовж інтерфази ядерні хромосоми зазвичай деспіралізовані та важкодоступні для спостереження. Тому для визначення каріотипу використовують клітини та стадії метафазі мітозу. Для процедури визначення каріотипу використовують будь-які популяції клітин, що діляться.



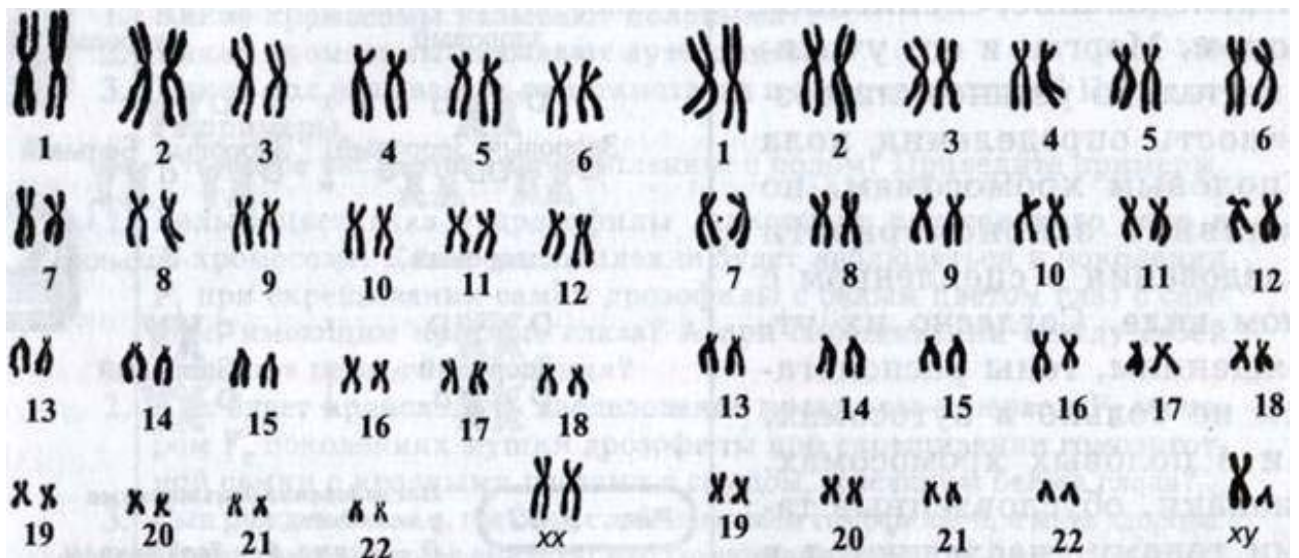
У крові здорових людей (або хворих, але не лейкозами) відсутні клітини, що діляться. Але мітоз цих клітин можна стимулювати штучно, обробивши їх фітогемагглютиніном (ФГА). Клітини венозної крові культивують на спеціальному живильному середовищі, потім додають у культуру клітин ФГА, який стимулює клітини до поділу, та поміщають їх на 72 години в термостат. Через одну годину після інкубації у малих Т-лімфоцитах відзначається синтез РНК, а через 24 години починається синтез ДНК. За 6 годин до закінчення інкубації в культуру клітин додають колхіцин (або речовину з колхіціноподібним ефектом, наприклад, колцемідом). Такі речовини зупиняють поділ клітин в прометафазі, пригнічуючи утворення веретена поділу. Для вільного розміщення хромосом у площині препарату клітини обробляють протягом 10-30 хвилин гіпотонічним розчином NaCl. Це призводить до набухання клітин, легкого розриву оболонок ядра та переходу хромосом у цитоплазму, де вони вільно розміщуються в площині препарату. Надалі препарат фіксують сумішшю етанолу та оцтової кислоти. Краплю такої суспензії наносять на скло, висушують на повітрі та забарвлюють ядерними барвниками (барвником Гімза, 2%-ним ацеторсеїном або 2%-ним ацетокарміном), розглядають препарат в світловий мікроскоп із імерсією. Під мікроскопом враховують загальну кількість хромосом, фотографують їх. Люмінесцентна методика дозволяє швидко і просто проводити масові дослідження з метою виявлення хворих із різними типами хромосомних дефектів.

Для цілей діагностики числових аномалій хромосом достатньо використовувати наведені вище методи їх виявлення. У тих випадках, коли необхідно визначити кількісний вміст ДНК у хромосомах, використовують забарвлення за Фельгеном. Для отримання більш детальної інформації про структуру хромосом, ідентифікації окремих хромосом і сегментів використовують різні способи їх диференційного забарвлення. Нині найбільш інтенсивно досліджуються структурні особливості аутосом і статевих хромосом. Для ідентифікації хромосом використовують **кількісний морфометричний аналіз**, за допомогою якого проводять вимірювання їх довжини в мікрометрах, та визначають відношення довжини короткого плеча до довжини всієї хромосоми – **центромерний індекс**.

#### **4.3. Морфофункційна характеристика та класифікація хромосом.**

##### ***Каріограма***

При розміщенні пар гомологічних хромосом у ряду в напрямку зменшення їх розмірів отримують ідіограму (каріограму) каріотипу людини - графічне зображення хромосом (рис. 6).



**Рис. 6.** – Каріограма хромосом жінки (ліворуч) і чоловіка (праворуч)

**Каріограма, або ідіограма** – графічне зображення каріотипу; систематизований набір хромосом клітини з розміщенням їх у порядку зменшення величини. Складання каріограм, як і сам термін, запропонований цитологом С.Г. Навашиним (1857–1930). Каріограма є своєрідним «паспортом» виду, який дозволяє виявляти порушення структури або кількості хромосом каріотипу. Зокрема, каріограма хромосом людини широко використовується в практиці медико-генетичного консультування (МГК) для діагностики хромосомних захворювань. Порівняння ідіограм хворої людини та здорового індивідууму дозволяє лікарям-генетикам виявити хромосомні порушення та поставити правильний діагноз. На каріограмі людини серед 46 хромосом розрізняють три їх типи в залежності від положення центромери:

- 1) метацентричні - центромера займає центральне положення в хромосомі, обидва плеча мають майже однакову довжину;
- 2) субметацентричні - центромера розміщена ближче до одного кінця хромосоми, в результаті плечі різної довжини;
- 3) акроцентричні - центромера знаходиться у кінця хромосоми, одне плече дуже коротке, друге - довге.

Хромосоми людини складно відрізнити одну від іншої. Тому цитогенетики з метою уніфікації методів ідентифікації хромосом на конференції в 1960 р. в місті Денвер (США) запропонували класифікацію та номенклатуру, які враховують їх величину та розташування центромер. Патау (1960) доповнив цю класифікацію і запропонував розділити хромосоми за їх довжиною та формою на 7 груп, позначених латинськими літерами від А до G. Всі аутосоми в порядку зменшення загальної довжини нумеруються від 1 до 22. Статеві хромосоми позначаються латинськими літерами X і Y, при каріотипуванні їх показують останніми (**табл.2**).

Таблиця 2

Класифікація хромосом людини за розміром і розміщенням центромер (за Денверівською номенклатурою, 1960 р.)

Група хромосом	Номер за каріотипом	Характеристика хромосом
A (I)	1,2,3	1 і 3 майже метацентричні, 2 – велика субметацентрична
B (II)	4,5	великі субахроцентричні
C (III)	6 - 12	середні субметацентричні
D (IV)	13 - 15	середні ахроцентричні
E (V)	16 - 18	дрібні субметацентричні
F (VI)	19 - 20	найдрібніші метацентричні
G (VII)	21 - 22	найдрібніші ахроцентричні
Хромосома X (належить до III групи)	23	середня майже метацентрична
Y – хромосома	23	дрібна ахроцентрична

Існують інші класифікації хромосом (Лондонська, Паризька, Чиказька), в яких розвинені, конкретизовані, доповнені положення Денверівської класифікації, що врешті-решт полегшує ідентифікацію та позначення кожної із хромосом людини та їх частин.

Ахроцентричні хромосоми IV групи (D, 13-15 пари) та VII групи (G, 21-22 пари) на короткому плечі несуть маленькі додаткові структури - *сателіти*. У деяких випадках сателіти є причиною зчеплення хромосом між собою при поділі клітин у мейозі, внаслідок чого відбувається нерівномірний розподіл хромосом. В одній гаметі опиняються 22 хромосоми, а в іншій - 24. Так виникають *моносомії* і *трисомії* за тією чи іншою парою хромосом. Фрагмент однієї хромосоми може приєднатися до хромосоми іншої групи (наприклад, фрагмент 21 або 22-ої хромосоми приєднується до 13 або 15-ої). При цьому виникає *транслокація*. Трисомія хромосоми 21 або транслокація її фрагмента на 13-у або 15-у хромосому є причиною виникнення синдрому Дауна.

На стандартно виготовлених і рівномірно забарвлених препаратах хромосом їх форма визначається відношенням довжини короткого плеча до довжини всієї хромосоми, прийнятої за 100%, яке називається *центромерним індексом*. У межах перелічених 7-ми груп хромосом (A-G) на підставі лише зовнішніх відмінностей, видимих у світловий мікроскоп, провести ідентифікацію хромосом майже неможливо. Але при обробці хромосом акрихін-іпрітом і за допомогою інших методів забарвлення їх можна ідентифікувати. На Паризькій конференції із стандартизації і номенклатури хромосом людини (1971 р.) було

з'ясовано, що всі методи диференційного забарвлення виявляють ті ж самі структури, але кожен з них показує специфічність по відношенню до певних сегментів, які знаходяться вздовж хромосом.

Різні типи сегментів позначають у залежності від методу, за допомогою якого вони найкращим чином проявляються:

а) *Q* - сегменти (quinacrine, акрихін) - ділянки хромосом, що флюоресцують після фарбування акрихін - іпритом та подібними до нього сполуками. У 1969 р. шведський біолог Т. Касперссон і його співробітники показали, що хромосоми, пофарбовані гірчичним акрихіном та освітлені під мікроскопом найбільш довгохвильовою частиною ультрафіолетового спектра, починають люмінескувати, причому певні ділянки хромосом світяться яскравіше, ніж інші. Причиною цього є різний хімічний склад хромосоми.

Кінці Y-хромосоми людини світяться яскравіше будь-якої іншої хромосоми, тому її легко помітити на препараті. Акрихін-іприт переважно зв'язується з гуанін-цитозіновими парами ДНК, причому люмінесцують окремі диски гетерохроматинових ділянок. При видаленні ДНК випромінювання зникає. Встановлено, що з 27 видів ссавців тільки в людини, шимпанзе, горили та орангутана світяться Y- хромосоми. Світіння пов'язано з повторами генів, які з'явилися еволюційно 20 мільйонів років тому.

б) *G* - сегменти (Giemsa) виявляються при фарбуванні барвником Гімза та іншими барвниками в поєднанні з додатковими процедурами. Виявилось, що *Q* і *G* - сегменти ідентичні. У більшості лабораторій використовують *G*-метод, тому що він не вимагає використання флуоресцентного мікроскопа, але *Q*-метод має ту перевагу, що дає можливість ідентифікувати Y-хромосому людини завдяки її яскравій флюоресценції.

в) *R* - сегменти (reverse, повернені) виявляються після дозованої теплової денатурації (підігриваючи розчини ДНК до температури 80-100 градусів по Цельсію). За певних умов денатуровані нитки ДНК здатні знову реасоціювати в стійку двониткову молекулу ДНК (ренатурація ДНК). Якщо після денатурації і ренатурації ДНК препарати фіксованих хромосом забарвити барвником Гімза, то в них виявляється чітка поперечна смугастість, що складається зі світлих і темних смуг. *R* - сегменти локалізуються між *Q*- (або *G*-) сегментами. Розташування смуг в кожній хромосомі різне, тому за "Гімза-дисками" можна також ідентифікувати кожну з 23 пар хромосом.

с) *C*-сегменти (constitutive heterochromatin, конституційний гетерохроматин) містяться в прицентромерних ділянках обох плечей хромосоми. Природа хімічних відмінностей, виявлених цими методами, остаточно ще не з'ясована. Обговорюються дві основні гіпотези: ДНК-ва і білкова. Перша базується на тому, що різні ділянки хромосом людини

відрізняються кількісним вмістом А-Т і G-C пар. Вважають, що Q - сегменти відповідають ділянкам, багатим А-Т парам, а R - сегменти містять багато G-C пар, яким властива велика стійкість до теплової денатурації. Друга гіпотеза полягає в тому, що, оскільки молекули ДНК хромосом зв'язані з різними білками, можна допустити, що індивідуальний малюнок сегментації кожної хромосоми залежить від особливостей цілісного комплексу ДНК - білок. Райони ядерцевого організатора специфічно забарвлюються сріблом, після чого вони виглядають як темні плями на жовто-коричневому тлі хромосом.

Цими та іншими методиками, особливо гібридизацією соматичних клітин різних тварин і людини, користуються для картування хромосом. У 2000 році американськими та англійськими вченими розшифрований геном людини, що включає 25 тисяч генів.

За Паризькою номенклатурою, плечі хромосом позначаються латинськими буквами *p* (коротке плече) і *q* (довге плече). Плечі діляться на райони, межами яких служать постійні і чіткі морфологічні маркери, а райони містять сегменти - ділянки хромосом, що відрізняються від сусідніх інтенсивністю фарбування. Райони та сегменти нумерують арабськими цифрами, від центромери до теломери, окремо для кожного плеча. Наприклад, символ 1p 22 позначає другий сегмент в районі 2 короткого плеча аутосоми 1.

Відносно чисті препарати окремих груп морфологічно подібних хромосом і навіть окремі хромосоми можна отримати за допомогою лазерного обладнання. Для аналізу за допомогою двопрменевої цитофлюорометрії хромосоми обробляють двома барвниками, що мають максимум флуоресценції у різних спектрах освітлення. Такі хромосоми "пропускають" одну за одною через заповнену водою вимірювальну частину приладу, де вони послідовно опромінюються двома лазерними пучками (наприклад, ультрафіолетовим і видимим світлом із довжиною хвилі 459 нм). Завдяки цьому можна побудувати двовимірне зображення хромосоми, що полегшує її ідентифікацію та отримати досить чисті препарати окремих хромосом.

#### ***4.4. Діагностика спадкових захворювань людини за наявністю статевого хроматину***

У судовій медицині та з метою пренатальної діагностики спадкових захворювань визначають присутність у клітинах *тілець Барра* (статевого хроматину) - інтенсивно забарвлених тілець в інтерфазних ядрах клітин осіб жіночої статі, утворених унаслідок спіралізації однієї з X-хромосом. Інактивація статевої хромосоми є механізмом, що вирівнює баланс генів в X - і Y- хромосомах самців і самок (тобто це один із механізмів дозової компенсації генів). За наявністю зайвого або відсутності тільця Барра можна діагностувати

деякі види спадкових захворювань, наприклад, синдром Клайнфельтера (каріотип 47, XXУ), синдром Шерешевського-Тернера (каріотип 45, Х0).

Ідентифікація тілець Барра в клітинах зіскобу слизової оболонки ротової порожнини використовується для визначення генетичної статі деяких пацієнтів при генетичному консультуванні, а також у спортивній медицині. У поліплоїдних клітинах кількість статевого хроматину відповідає плоїдності за формулою Гарднера:

$$B = (X - P) : 2,$$

де В - кількість тілець Барра; Х – кількість Х-хромосом; Р - ступінь плоїдності клітини. У неопліплоїдних клітинах кількість тілець статевого хроматину дорівнює кількості Х - хромосом мінус 1:

$$B = X - 1.$$

Цитологічний метод отримав нові можливості в поєднанні з методами гібридизації соматичних клітин, біохімічними методами визначення ферментів, рестрикційним аналізом ДНК хромосом, використанням флюоресцентно мічених ДНК-зондів тощо. Таке поєднання методів цитогенетики, біохімії і молекулярної біології призвело до виникнення нового наукового напрямку – *молекулярної цитогенетики*. Саме з цим науковим напрямком пов'язані успіхи антропогенетики сьогодення.

## Лекція 5. Популяційно-статистичний метод

Популяційно-статистичний метод у генетиці людини використовується для вирішення наступних проблем:

- 1) з'ясування ступеня гетерозиготності і поліморфізму людських популяцій;
- 2) вивчення механізмів підтримки постійності частоти зустрічальності певних генів у популяції;
- 3) виявлення відмінностей частот окремих генів і генотипів у різних популяціях та їх причин;
- 4) вивчення генетичної структури популяцій;
- 5) вивчення поширеності спадкових хвороб, співвідношення між частотами гомозигот і гетерозигот;
- 6) встановлення ступеня спорідненості між різними расами та етносами людини;
- 7) вивчення механізмів генетичного гомеостазу;
- 8) вивчення генетичних перетворень у популяціях - факторів мікроеволюції.

У популяціях людини в гетерозиготному стані знаходиться багато мутантних рецесивних алелей, які обумовлюють виникнення спадкових хвороб. Поряд з іншими генетичними змінами організму, що скорочують загальний

рівень його життєздатності, ці мутації складають генетичний тягар популяції, який необхідно враховувати при вирішенні багатьох соціальних проблем. Окрім того, частота переходу рецесивних алелей у гомозиготний стан зростає зі збільшенням ступеня інбридингу; тому народжуваність дітей із спадковими аномаліями значно збільшується при близькосторідних шлюбах.

Іноді популяційно-генетичні дослідження допомагають навіть фахівцям, далеким від біології: історикам, етнографам, археологам. З'ясовуючи та зіставляючи частоту поширення тих чи інших антигенів крові, ним вдалося простежити шляхи міграції людей у далекому минулому - циган, норманів. Генетичні перетворення в популяції, або *мікроеволюція* (за Ю.О. Філіпченко) лежать в основі походження видів. Тому результати досліджень в області популяційної генетики є фундаментом розвитку еволюційної теорії.

За визначенням видатного генетика М.Тимофєєва-Ресовського, **популяція** – це сукупність особин одного виду, які протягом досить тривалого часу (великої кількості поколінь) населяють певний простір, у якому практично здійснюється та чи інша ступінь панміксії і відсутні помітні ізоляційні бар'єри; ця сукупність особин відокремлена від сусідніх таких самих сукупностей особин цього виду тим чи іншим ступенем тиску певних форм ізоляції. Таке розуміння популяції прийнято в сучасній генетиці.

### **5.1. Генетична структура та гетерогенність популяцій**

Значення генетичної гетерогенності (тобто різноманітності) природної популяції оцінив С.С. Четвериков у своїй статті «Про деякі моменти еволюційного процесу з точки зору сучасної генетики (1926 р.): «Природні популяції мають бути генетично гетерогенними. Вид, як губка, вбирає в себе гетерозиготні мутації, залишаючись при цьому весь час зовні (фенотипічно) однорідним». Більшість виникаючих мутацій є рецесивними. При високій чисельності популяції ці рецесивні мутації немов би розчиняються, опиняючись у складі гетерозигот, причому імовірність їх гомозиготації обернено пропорційна чисельності організмів у ній.

Існують дві точки зору на структуру природних популяцій:

- 1) класична модель - природні популяції представлені в основному гомозиготами за домінуючими алелями. Частота домінуючих алелей близька до 1 за виключенням незначної частки шкідливих рецесивних мутацій.
- 2) балансова модель популяції - більшість локусів (або всі) представлені серіями алелей із різними частотами в популяції. Значним є поширення в природних популяціях ефекту гетерозису, тобто переваги гетерозигот у порівнянні з гомозиготами за тими ж алелями. Еволюційна динаміка

популяції ґрунтується на доборі не за одним геном, а за багатьма генами, алелі яких знаходяться в балансі між собою

Популяція людей формується шляхом вільного схрещування осіб із різними генотипами, тобто шляхом *панміксії*. Випадкове вільне схрещування (панміксія) відбувається тоді, коли ймовірність утворення шлюбної пари між особинами не залежить від їхньої генетичної конституції. Отже, в панміктичній алогамній популяції частота спарювань носіїв тих чи інших генотипів пропорційна частці, в якій ці генотипи представлені в цій популяції.

Кожна популяція має свою генетичну структуру – співвідношення в ній частот різних генотипів.

*Генетична структура популяцій* - один з найважливіших факторів, які визначають особливості передачі в спадок різних ознак. Вивчення генетичного складу популяції відбувається шляхом визначення частоти тих чи інших генотипів, а також частоти окремих алелей. Частоту окремого генотипу можна виразити в процентах від загальної кількості особин популяції, яке приймається за 100%. У популяційній генетиці зазвичай загальна кількість особин приймається за одиницю, а частота того чи іншого генотипу виражається в частках одиниці.

Наприклад, при дослідженні груп крові системи MN у популяції з 4200 осіб 1218 з них мають групу MM, 882 - групу NN, 2100 - групу MN. Необхідно визначити частоту всіх трьох генотипів в популяції. Розрахунок проводиться таким чином. Приймаємо загальну кількість обстежених (4200 осіб) за 100% або за одиницю. Тоді частота генотипів групи MM складатиме:  $(1218 \times 100) : 4200 = 29,0\%$  (або 0,29). Частота групи NN складатиме:  $(882 \times 100) : 4200 = 21,0\%$  (або 0,21), а частота групи MN:  $(2100 \times 100) : 4200 = 50,0\%$  (або 0,5). Отже, в даній популяції сума частот усіх трьох генотипів, що визначають групу крові системи MN, дорівнює:  $29\% \text{ MM} + 21\% \text{ NN} + 50\% \text{ MN} = 100\%$ , або в частках одиниці  $0,29 + 0,21 + 0,5 = 1$ .

При обчисленні частот генотипів, які рідко зустрічаються, спочатку обчислюють, яка кількість особин із цим рідкісним генотипом приходить на 1 мільйон (або на 100 тисяч) особин популяції. Для цього частоту записують у вигляді дроби зі знаменником 1млн. або 100 000. Наприклад, у популяції з 280000 особин виявляють 7 хворих із рідкісним рецесивним захворюванням. Необхідно визначити частоту цього рецесивного генотипу в даній популяції. Обчислюємо частоту звичайним способом:  $7 : 280\ 000 = 0,000025$ . Отриманий результат можна записати у вигляді дроби зі знаменником:  $25 / 1\ 000\ 000$  або  $25 \times 10^{-6}$ .

Існує й інший спосіб обчислення частот генотипів, що рідко зустрічаються, при якому частоти виражаються у вигляді дроби, чисельником якого служить



одиниця, а знаменник обчислюється, виходячи з даних про поширення генотипу в популяції. Наприклад, в популяції з 84 000 особин виявлено 210 хворих на певне рецесивне захворювання. Потрібно визначити його частоту. При обчисленні частоти цього захворювання отримаємо:  $210 : 84\,000 = 0,0025$ , а потім обчислюємо цю частоту в частках одиниці. Для цього чисельник дробу треба скоротити до одиниці, тобто розділити на 210. Відповідно треба зменшити в стільки ж разів і знаменник:  $210 : 84\,000 = (210:210) : (210:84\,000) = 1/400$ , або 0,0025. Тобто частота зустрічальності даного генотипу в популяції складає: один хворий на 400 осіб. Але не завжди знаменник може ділитися без залишку. У цьому випадку залишок округляють до десятків.

У популяційній генетиці часто доводиться визначати частоту не окремих генотипів, а частоту окремих алелей того чи іншого гена чи ознаки. У цьому випадку використовують закон Харді-Вайнберга.

### **5.2. Популяція в стані генетичної рівноваги. Закон Харді-Вайнберга**

Популяції людини подібні живим організмам, які тонко реагують на всі зміни свого внутрішнього стану і знаходяться під постійним впливом зовнішніх факторів. Але уявімо собі деяку популяцію в стані спокою, на яку не діють всі численні зовнішні і внутрішні чинники - *ідеальну популяцію*. Потім ми будемо включати один чинник за іншим, додаючи їх в складну систему, що визначає стан природних популяцій і розглянемо характер їхніх специфічних впливів. Це дозволить повніше отримати уявлення про багатовимірну реальність існування популяцій людини.

На перший погляд, домінантне спадкування ознаки, коли при зустрічі двох алелей в зиготі один пригнічує прояв іншого, повинно призводити до того, що частота зустрічальності домінантних генів від покоління до покоління буде збільшуватися. Виникає питання: якщо короткопалість (брахідактілія) - аутосомно-домінантна ознака, здатна передаватися з покоління в покоління і концентруватися в популяціях (відповідно до закону розщеплення Менделя в співвідношенні фенотипів 3: 1), то чому більшість людей не є короткопалими? Цього не відбувається, тому що існує механізм підтримки частоти генів популяції у рівноважному стані. Закон рівноваги генних концентрацій панміктичної популяції встановлений англійським математиком *Г.Харді* (Hardy) і німецьким лікарем *В.Вайнбергом* (Weinberg) у 1908 році.

Основне затвердження закону Харді-Вайнберга полягає в тому, що при наявності альтернативних алелей та однакової життєздатності різних генотипів і за відсутності елементарних еволюційних процесів (мутацій, добору, міграцій, дрейфу генів) вихідне співвідношення алелей (незалежно від їх абсолютної частоти) зберігається в усіх наступних поколіннях (тобто зберігається

популяційна рівновага). Цей закон стверджує також, що якщо схрещування є випадковим (панміксія), то частоти генотипів пов'язані з частотами генів простими (квадратичними) співвідношеннями.

Із закону Харді-Вайнберга випливає наступний висновок: якщо частоти алелей у самців і самок початково однакові, то при випадковому схрещуванні рівноважні частоти генотипів в будь-якому локусі досягаються за одне покоління. Якщо частоти алелей у двох статей початково різні, то для аутосомних локусів вони стають однаковими в наступному поколінні (оскільки і самці, і самки отримують половину своїх генів від батька і половину - від матері). Таким чином, рівноважні частоти генотипів досягаються в цьому випадку за два покоління. Однак у разі зчеплених зі статтю локусів рівноважні частоти досягаються лише поступово (див. Зчеплені зі статтю гени).

Закон Харді-Вайнберга в генетиці аналогічний першому закону Ньютона в механіці: будь-яке тіло зберігає стан спокою або рівномірного прямолінійного руху доти, поки діючі на нього сили не змінюють цей стан. Реальні тіла завжди піддаються впливу зовнішніх сил, але перший закон Ньютона служить відправною точкою для застосування інших законів механіки. Так само закон Харді-Вайнберга говорить, що за відсутності збурюючих процесів, здатних змінювати частоти генів у популяції, останні залишаються в рівноважному незміненому стані. Перевіримо це твердження. Створимо модельну популяцію диплоїдних організмів, задамо закон їх схрещування, в якому наявний елемент випадковості, і простежимо, що станеться з цією популяцією через кілька поколінь. Уявімо також, що всі організми цієї популяції генетично прості: у кожного з них є тільки один ген. Локус цього гена містить один із двох алелей,  $A$  або  $a$ , представлених з однаковими для самців і самок частотами:  $pA$  та  $qa$ . Припустимо, що самці і самки схрещуються випадковим чином, або, що те ж саме, гамети самців і самок утворюють зиготи, зустрічаючись випадково. Тоді частота будь-якого генотипу дорівнюватиме добутку частот відповідних алелей (табл.3). Імовірність того, що певна особина має генотип  $AA$ , дорівнює ймовірності ( $p$ ) отримати алель  $A$  від матері, помножена на ймовірність ( $p$ ) отримати алель  $A$  від батька; тобто  $p \times p = p^2$ . Аналогічно ймовірність того, що певна особина має генотипом  $aa$ , дорівнює  $q^2$ :

Таблиця 3

Розподілення двох алелей при рівноважному стані популяції

Частоти гамет батьків	Частоти генотипів	
	$p(A)$	$q(a)$
$p(A)$	$p^2(AA)$	$pq(Aa)$
$q(a)$	$pq(Aa)$	$q^2(aa)$

Генотип  $Aa$  може виникнути двома шляхами: організм отримує алель  $A$  від матері та алель  $a$  від батька, або навпаки, алель  $A$  від батька та алель  $a$  від матері. Імовірність обох подій дорівнює  $pq$ , отже, сумарна ймовірність виникнення генотипу  $Aa$  дорівнює  $2pq$ .

Тепер ми можемо довести справедливість трьох тверджень, що містяться в законі Харді-Вайнберга:

- 1) частоти алелей не змінюються від покоління до покоління. Це можна легко довести. Частота алеля  $A$  в потомстві (відповідно до табл.3) дорівнює сумі частоти генотипу  $AA$  і половини частоти генотипу  $Aa$ , тобто складатиме  $p^2 + pq = p(p + q) = p$  (оскільки  $p + q = 1$ ). У тому, що частота алельних генів  $A$  і  $a$  в ідеальній популяції зі зміною поколінь не змінюється, легко переконатися, підставивши в біном  $(pA + qa)^2$  конкретні числа. Нехай у батьківського покоління  $pA = 0,4$ ,  $qa = 0,6$ . Тоді частота генотипів в  $F_1$  складатиме:  $(0,4A + 0,6a)^2 = 0,16AA + 0,48Aa + 0,36aa$ . Розрахуємо в  $F_1$  частоту алелей у гаметах батьків ( $A$  та  $a$ ), виходячи з частот генотипів:

$$pA = 0,16 + \frac{0,48}{2} = 0,4; \quad qa = 0,36 + \frac{0,48}{2} = 0,6$$

Таким чином, зі зміною покоління частота алельних генів у популяції не змінилася. Продовжуючи розрахунки, можна переконатися, що співвідношення алелей  $A$  і  $a$  залишається незмінним і в подальших поколіннях.

- 2) рівноважні частоти генотипів задаються зведенням у квадрат суми частот алелей і не змінюються від покоління до покоління. Так як частоти алелей у потомства залишаються такими ( $p$  і  $q$ ), якими були в батьків, то і частоти генотипів в наступному поколінні також залишаються постійними і рівними  $p^2$ ,  $2pq$ ,  $q^2$ .
- 3) рівноважні частоти генотипів досягаються за одне покоління. Якими б не були частоти генотипів в батьківському поколінні, частоти генотипів нащадків будуть  $p^2$ ,  $2pq$  і  $q^2$ , якщо частоти алелей у самців і самок однакові і рівні  $p$  і  $q$ .

Формула Харді-Вайнберга дійсна при наступних умовах:

- 1) враховується пара аутосомних алелей одного гена; 2) спарювання та поєднання гамет в особин популяції відбувається випадково; 3) зворотні мутації настільки рідкісні, що ними можна знехтувати; 4) велика чисельність популяції; 5) різні генотипи мають однакову життєздатність, плодючість і не піддаються дії добору. До популяції організмів, що самозапліднюються (тобто автогамної популяції), формула Харді-Вайнберга не застосовується.

В якості прикладу використання закону Харді-Вайнберга наведемо дані про розподіл білого населення США за групами крові системи MN: MM - 1787 чоловік, MN - 3039, NN - 1303, всього в вибірці 6129 чоловік. На підставі

знання кількості осіб із різними групами крові, ми можемо розрахувати частоти алелей. Частота алеля  $L^M$  дорівнює сумі подвоєного числа індивідуумів з генотипом MM і кількості індивідуумів із генотипом MN, поділений на загальну кількість осіб у вибірці (тобто на подвоєну кількість обстежених осіб).

$$\text{Так, частота алеля } L^M = \frac{(1787 \times 2) + 3039}{2 \times 6129} = 0,5395.$$

Так само розраховується частота алеля  $L^N$ ; вона дорівнює 0,4605. Тоді відношення теоретично очікуваних рівноважних частот генотипів, розраховане відповідно до закону Харді-Вайнберга, становить 0,2911  $L^M L^M$ ; 0,4968  $L^M L^N$ ; 0,2121  $L^N L^N$ , що дуже близько до реального співвідношення генотипних частот, які спостерігаються в популяції (0,292: 0,496: 0,213 ) (табл.4).

Якщо в популяції для даного гена існують три алеля з частотами відповідно  $p + q + r = 1$ , то частоти генотипів також відповідають формулі біномного розподілу:  $(p + q + r)^2 = p^2 + q^2 + r^2 + 2pq + 2pr + 2qr = 1$ . Якщо ж алелей одного локусу  $n$ , то кількість можливих генотипів у популяції обчислюють за формулою:  $\frac{n(n+1)}{2}$ .

2

Таблиця 4

Частоти генотипів і алелей у трьох популяціях людини за групами крові системи MN

Популяція	Кількість володарів групи крові			Всього	Частоти генотипів			Частоти алелей	
	M	MN	N		$L^M L^M$	$L^M L^N$	$L^N L^N$	$L^M$	$L^N$
Аборигени Австралії	22	216	492	730	0,030	0,296	0,674	0,178	0,822
Індієці Навахо	305	52	4	361	0,845	0,144	0,011	0,917	0,083
Білі США	1787	3039	1303	6129	0,292	0,496	0,213	0,539	0,461

Практичне використання закону Харді-Вайнберга:

- 1) закон Харді-Вайнберга дозволяє розрахувати деякі з частот генів і генотипів у випадках, коли не всі генотипи можуть бути визначені внаслідок домінантності алелей. Наприклад, знаючи частоту особин з рецесивними ознаками ( $q^2 aa$ ), за формулою Харді-Вайнберга можна визначити частоту рецесивних, а потім і домінантних алелей у даній популяції. Так, альбінізм у людини обумовлений досить рідкісним рецесивним геном. У популяціях Європи альбіноси народжуються з частотою 1:20 000 чоловік. Потрібно визначити частоту нормального

домінантного алеля і частоту нормально пігментованих людей, а також частоту гетерозиготних носіїв гена альбінізму.

Якщо аллель нормальної пігментації позначити  $A$ , а аллель альбінізму -  $a$ , то генотип альбіносів буде  $aa$ , а генотип нормально пігментованих людей -  $AA$  і  $Aa$ . Відповідно до закону Харді-Вайнберга, частота гомозигот ( $aa$ )

дорівнює  $q^2$ ; отже,  $q^2 = \frac{1}{20000} = 0,00005$ , тоді  $q = \sqrt{0,00005} = 0,007$ . Оскільки  $p+q=1$ , то  $p=1-q$ , або  $p=1-0,007=0,993$ , а частота домінантних гомозигот  $AA$  складатиме  $p^2=(0,993)^2=0,986$ .

Кількість гетерозиготних носіїв альбінізму  $2pqAa = 2 \times 0,993 \times 0,007 = 0,014$ . Тоді генотипна структура європейської популяції така:  $p^2AA = 0,98595$ ;  $2pqAa = 0,01400$ ;  $q^2aa = 0,00005$ , або в абсолютних цифрах відповідно 19 719; 280; 1.

- 2) на підставі розрахунків можна з'ясувати, одним або багатьма генами визначається та чи інша ознака. Якщо частота розподілу гомозигот і гетерозигот в популяції буде відповідати розрахунковій, це означає, що дана ознака або ця властивість визначається одним геном або однією парою алелей. Наприклад, розподіл людей за групами крові MN серед населення США такі: 29,16% мають групу крові MM, 49,58% - MN і 21,26% - NN. Перевіряємо, чи відповідає сума цих частот рівнянню Харді-Вайнберга:  $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ , тобто  $29,16MM + 49,58MN + 21,26NN = 100\%$ . Частота генотипу NN, тобто  $q^2 = 0,2126$ , тоді  $q = \sqrt{0,2126} = 0,46$ .

Частота  $p$  гена M =  $1-0,46 = 0,54$ , розрахункова частота генотипу  $p^2MM = 0,54 \times 0,54 = 0,29$ , що узгоджується з існуючою частотою (0,2916 або 29,16%). Частота гетерозигот  $2pq MN = 2 \times 0,54 \times 0,46 = 0,49$ , що дуже близько до фактичної частоти генотипу MN (49,58%). Отже,  $p^2 + 2pq + q^2 = 0,29 + 0,49 + 0,21$  або в процентах 29% MM + 49% MN + 21% NN, тобто теоретичні дані збігаються з фактичними. Це говорить про те, що група крові MN дійсно визначається однією парою кодомінантних генів.

Цими ж розрахунками встановлено, що однією парою алельних генів визначається здатність відчувати смак фенілтіокарбаміда, хореї Гентингтона і низки інших захворювань. Методами популяційної генетики встановлено, що кожен сотий житель Європи несе в гетерозиготному стані ген ідіотії, хоча хворіють 25 чоловік з кожного мільйону осіб. Навіть в гетерозиготному стані мутантні гени в певній мірі проявляються. Кожен 70-тий мешканець Європи гетерозиготний за геном альбінізму, хоча альбіноси зустрічаються з частотою 1:20 000.

Отже, знаючи правило Харді-Вайнберга, можна давати оцінку генетичного складу популяції людини. Але і це ще не все.

3) За допомогою формули Харді-Вайнберга визначають ступінь порушення генетичної рівноваги природних популяцій під дією зовнішніх і внутрішніх факторів. Припустимо, що мисливцями певного материка за сезон видобуто 16 000 шкурок лисиць, з них рудих (AA) - 10 400, чорно-бурих (Aa) - 4900, чорних (aa) - 700. Слід визначити, чи знаходилася до початку промислу популяція в задовільному стані і чи можна вважати виправданим її промислове використання.

Визначимо, яким би було співвідношення цих трьох генотипів лисиць у вибірці, якби популяція була ідеальною. Частоту алелей *A* і *a* розрахуємо за частотою генотипів (табл.3).

Тепер, скориставшись формулою Харді-Вайнберга, розрахуємо кількість особин відповідних генотипових класів в аналогічній вибірці ідеальної популяції:

$$p^2AA = (pA)^2 \times 16\,000 = 0,80^2 \times 16\,000 = 10\,240$$

$$2pqAa = 2(pA) \times (qa) \times 16\,000 = 2 \times 0,8 \times 0,2 \times 16\,000 = 5\,120$$

$$q^2aa = (qa)^2 \times 16\,000 = 0,2^2 \times 16\,000 = 640$$

Таблиця 3

Генетична структура популяції лисиць

Генотип і фенотип	Кількість особин	Частота генотипів	Частота алелей
AA (руді)	10400	10400:16000=0,65	$pA = 0,65 + \frac{0,30}{2} = 0,80$ $qa = 0,05 + \frac{0,30}{2} = 0,20$
Aa (чорно-бурі)	4900	4900:16000=0,30	
aa (чорні)	700	700:16000=0,05	
Разом	16 000	1,00	1,00

Таким чином, аналогічна за чисельністю вибірка з ідеальної популяції становила би 10 240 рудих, 5 120 чорно-бурих, 640 чорних лисиць; приблизно така ж кількість шкурок була в мисливців. За допомогою методу  $\chi^2$  переконуємося, що розподіл особин між окремими класами лисиць в даній реальній популяції достовірно не відрізняється від теоретично розрахованого ( $p > 0,05$ ). Це означає, що генетична структура популяції лисиць даного регіону не порушена і можна вести промисел у цій популяції. В інших випадках можна було б визначити, які чинники викликали порушення, та що чекає популяцію в найближчий і віддалений час.

Із закону Харді-Вайнберга випливає, що рідкісні алелі знаходяться в популяції головним чином у гетерозиготному, а не в гомозиготному стані.

Розглянемо наведений вище приклад з альбінізмом. Частота альбіносів (генотип  $aa$ ) дорівнює 0,00005, а частота гетерозигот  $Aa$  - 0,014; частота рецесивного алеля  $a$  в гетерозигот становить половину частоти гетерозигот, тобто 0,007. Отже, при низькій частоті рецесивних алелей в популяції вони переважно знаходяться в гетерозиготному стані. Так, частота рецесивного алеля  $a$  в складі гетерозигот (яка дорівнює 0,007) приблизно в 140 разів більше, ніж у складі гомозигот. У загальному випадку, якщо частота рецесивного алеля в популяції дорівнює  $q$ , частота рецесивних алелей у гетерозиготах становить  $pq$  (половина від  $2pq$ ), а в гомозигот -  $q^2$ . Відношення першої частоти до другої дорівнює  $\frac{pq}{q^2} = \frac{p}{q}$ . Ця величина при малих значеннях  $q$  приблизно складає  $\frac{1}{q}$ . Таким чином, чим нижче частота алеля, тим більша частка цього алеля прихована в популяції у гетерозиготному стані. Наприклад, частота людей, які страждають на алкаптонурию, дорівнює  $q^2 = 0,000001$ , тобто 1 хвора людина на 1 мільйон населення, тоді як частота гетерозигот за цим геном дорівнює  $2pq$ , тобто близько 0,002.

Уявімо тепер, що якийсь диктатор, маючи на меті "поліпшення раси" відповідно до ідеалів, вирішив елімінувати альбінізм (або алкаптонурию) з популяції. Оскільки гетерозиготи відрізняються від гомозигот наявністю домінантного алеля, його програма повинна ґрунтуватися на знищенні або стерилізації рецесивних гомозигот. Це призведе лише до вельми незначного зниження частоти рецесивного алеля в популяції, оскільки більшість алелей альбінізму міститься в гетерозиготах, отже, не виявляється. Тому в наступному поколінні частота альбіносів буде майже такою ж, як і в попередньому. Наприклад, якщо вихідна частота алеля становить 0,01, то для того, щоб знизити її до 0,001, потрібно 900 поколінь (прийнято вважати, що у людини зміна поколінь відбувається кожні 25 років). У загальному випадку кількість поколінь  $t$ , необхідна для зміни частоти алеля від  $q_0$  до  $q_1$ , дорівнює  $t = \frac{1}{q_1} - \frac{1}{q_0}$ .

### 5.3. Рівноважні частоти генів, зчеплених зі статтю

Для зчеплених зі статтю генів рівноважні частоти генотипів у самок (тобто гомогаметної статі) збігаються з рівноважними частотами аутосомних генів (тобто  $p^2$  для  $AA$ ,  $2pq$  для  $Aa$  і  $q^2$  для  $aa$ ). Частоти генотипів гемізиготних самців (тобто гетерогаметної статі) збігаються з частотами алелей цих генів:  $p$  для  $A$  і  $q$  для  $a$ . Самки з генотипом  $Aa$  отримують одну гамету  $A$  від батька та гамету  $A$  від матері. Якщо частота алеля  $A$  в самців так само, як і в самок, дорівнює  $p$ , то самки з генотипом  $AA$  будуть з'являтися в потомстві з частотою  $p^2$ . Аналогічно частота самок з генотипом  $aa$  дорівнюватиме  $q^2$ , а частота самок  $Aa$  -  $2pq$ . Самці, однак, завжди отримують свою єдину X-хромосому від матері. Тому

частоти двох гемізіготних генотипів самців збігаються з частотами відповідних алелей у самок в попередньому поколінні. Це означає, що фенотипи, які контролюються рецесивними генами, в самців зустрічаються частіше, ніж у самок. Якщо частота зчепленого зі статтю рецесивного алеля дорівнює  $q$ , то частота відповідного фенотипу дорівнюватиме  $q$  для самців і  $q^2$  для самок. Зіставлення цих двох величин призводить до значення  $q / q^2 = 1/q$ . Отже, чим менше значення  $q$ , тим вище відношення частоти рецесивного фенотипу в самців до його частоти в самок. Наприклад, частота рецесивного, зчепленого зі статтю алеля дальтонізму складає в людини 0,08; отже, цей дефект зустрічається в чоловіків в  $\frac{1}{0,08} = 12,5$  разів частіше, ніж у жінок. Частота рецесивного гена, що контролює найпоширенішу форму гемофілії, дорівнює 0,0001. Відповідно до закону Харді-Вайнберга, гемофілія в чоловіків зустрічається в  $\frac{1}{0,0001} = 10000$  разів частіше, ніж у жінок (і при цьому вельми рідко в обох статей: з частотою 1:10 000 у чоловіків і 1: 100 мільйонів у жінок).

#### **5.4. Фактори, що впливають на зміну частот алелей у популяції.**

##### ***Мікроеволюція***

Закон Харді-Вайнберга свідчить, що за відсутності збурюючих процесів частоти генів у популяції не змінюються. Однак у реальному житті гени постійно знаходяться під впливом процесів, які змінюють їх частоти. Без цих процесів еволюція би не відбувалася. Саме в цьому сенсі закон Харді-Вайнберга аналогічний першому закону Ньютона - він задає точку відліку, по відношенню до якої аналізуються зміни, викликані еволюційними процесами. Такими процесами є мутації, міграції та дрейф генів, які змінюють частоти алелей у популяції.

*Мутації як джерело генетичної мінливості.* Мутаційний процес служить основним джерелом генетичної мінливості. Він забезпечує виникнення нових алельних генів, є основою генетичної гетерогенності популяцій. Мутації - головне джерело генетичного поліморфізму в популяціях, тобто наявності декількох алелей одного локусу. Сумарна роль мутацій в генетиці популяцій та еволюції значна, хоча спонтанні мутації генів відбуваються з дуже низькою частотою. Мутування - процес надзвичайно повільний. Якби воно відбувалося саме по собі, а не в контексті дії інших популяційних факторів (наприклад, дрейфу генів або міграції), то еволюція тривала б дуже повільно.

Одночасно з прямими мутаціями ( $A \rightarrow a$ ) в популяції здійснюються і зворотні ( $a \rightarrow A$ ). Позначимо частоту прямих мутацій за покоління -  $u$ , а ймовірність зворотних -  $v$ . Тоді зміна частоти алеля  $A$  в популяції за покоління складатиме:



$\Delta p = vq - up$ . Зміна частот алелей в популяції внаслідок різної частоти прямих і зворотних мутацій називається *мутаційним тиском*.

У результаті мутацій збільшуватиметься частота того алельного гена, в напрямку якого мутаційний процес йде з найбільшою ймовірністю. При цьому частоти алелей будуть змінюватися, поки  $vq$  не буде рівним  $up$ . При  $vq = up$  тиск мутацій зникне і настане стан рівноваги генних частот. Можна знайти значення, при якому настає рівновага та мутаційний процес перестав змінювати генетичну структуру даної популяції, виходячи з рівняння  $vq = up$ :

$$up = vq = v(1-p);$$

отже,  $p(u+v) = v$ ,  $p = \frac{v}{u+v}$ ;  $q = \frac{u}{u+v}$ .

Припустимо, що  $v=3 \times 10^{-5}$ ,  $u=1 \times 10^{-5}$ . Тодя  $q = \frac{1 \times 10^{-5}}{(3 \times 10^{-5}) + (1 \times 10^{-5})} = 0,25$  та відповідно  $p = 1 - 0,25 = 0,75$ .

Рівноважний стан популяції може бути досягнений лише при досить високих вихідних значеннях  $p$  і  $q$ . Якщо ж та чи інша мутація нещодавно виникла в популяції, то ймовірність її поширення серед особин популяції і досягнення стану рівноваги дуже незначна. Г.Фішер (1930 р.) підрахував, що в панміктичній популяції ймовірність збереження селективно нейтральної мутації близька до 0.

Таким чином, частоти алелей у природних популяціях зазвичай не знаходяться в стані рівноваги між прямими і зворотними мутаціями. Більшість мутацій піддаються елімінації, але деякі з них можуть зберігатися протягом поколінь. Зокрема, природний добір може сприяти одному алелю на шкоду іншому, і в цьому випадку частоти алелей визначаються взаємодією між мутаціями і добром. Це створює умови для збільшення частоти тих чи інших мутаційних генів у популяції завдяки їх підхопленню добром або внаслідок їх випадкового дрейфу.

Вперше факт насиченості природних популяцій мутаціями, замаскованими гетерозиготністю мутантних генів, встановив С.С. Четвериков. Мутаційний тиск є процесом поповнення генофонду новими мутаціями в кожному поколінні. У більшості випадків знов виникаючі мутації виявляються шкідливими і можуть інтегруватися в систему генотипу тільки після тривалого випробування добром і встановлення зв'язку з генами-модифікаторами.

Середній поліморфізм і середня гетерозиготність визначені для багатьох видів. Безхребетні в середньому більш генетично мінливі, ніж хребетні (гетерозиготність відповідно 13,4% і 6,0%). Середня гетерозиготність людських популяцій складає 6,7%. Геном людини містить 25 тисяч структурних генів, тоді середній індивідуум гетерозиготний за  $25\ 000 \times 0,067 = 1675$  генам. Така полігетерозигота може утворювати  $2^{1675}$  або  $10^{70}$  типів гамет (для порівняння

кількість протонів і нейронів у Всесвіті налічує  $10^{76}$ ) Таким чином, потенційні можливості комбінативної мінливості, яка базується на природній гетерозиготності популяцій і видів, складає колосальний резерв еволюційного процесу.

*Міграція.* Міграцією називається процес переміщення особин з однієї популяції в іншу і подальша участь в процесі розмноження представників цих двох популяцій. Зміни частот алелей тим більша, чим більшою є частка прибульців і чим істотніше вони відрізняються від старожилів.

Міграція забезпечує "потік генів", тобто зміну генетичного складу популяції, обумовлену надходженням нових генів. Міграція не впливає на частоту алелей у виду в цілому, але в локальних популяціях потік генів може істотно змінити відносні частоти алелей за умови, що у "старожилів" і "мігрантів" вихідні частоти алелей різні.

В якості прикладу розглянемо деяку локальну популяцію А, членів якої будемо називати старожилами, і популяцію Б, членів якої назвемо мігрантами. Припустимо, що частка останніх в популяції дорівнює  $m$ , тоді в наступному поколінні потомство отримує від старожилів частку генів, рівну  $(1-m)$ , а від мігрантів - частку, рівну  $m$ . Зробимо ще одне припущення: в популяції, з якої здійснюється міграція, середня частота алеля гена  $a$  становить  $p$ , а в локальній популяції, яка приймає мігрантів, його вихідна частота дорівнює  $p_0$ .

Частота поширення алелі ( $a$ ) в наступному (змішаному) поколінні в популяції - реципієнті складатиме:

$$p_1 = (1-m)p_0 + mp = p_0 - m(p - p_0).$$

За одне покоління частота алеля  $a$  зміниться на величину  $\Delta P$ , яка розраховується за формулою:  $\Delta P = p_1 - p_0$ . Підставивши в це рівняння отримане вище значення  $p_1$ , отримаємо:  $\Delta P = p_0 - m(p - P) - p_0 = -m(p - P)$ . Таким чином, чим більше частка прибульців в популяції і чим більшими є відмінності в частотах алеля  $a$  в представників популяції, в яку іммігрують особини, та популяції, з якої емігрують, тим вище швидкість зміни частоти цього алеля.

$\Delta P = 0$  в двох випадках: 1) якщо міграція відсутня (тобто  $m = 0$ ); 2) якщо частоти алеля ( $a$ ) збігаються в обох популяціях ( $p_0 = P$ ). Отже, якщо міграція не зупиняється і популяції продовжують змішуватися, то частота алеля в популяції-реципієнті змінюватиметься доти, поки  $p_0$  не дорівнюватиме  $P$  і частоти зустрічальності алеля ( $a$ ) не стануть однаковими в обох популяціях.

Для розрахунку зміни частоти поширення алеля в двох сусідніх популяціях у часі використовується формула:

$$p_1 - P = (1-m)^t (p_0 - P),$$

де  $t$  - кількість поколінь міграції;  $p_1 - P$  - різниця в частотах народження алеля в обох популяціях.

Ця формула представляє певну цінність. По-перше, вона дозволяє розрахувати частоту алеля в локальній популяції (популяції старожилів) по закінченні ( $t$ ) поколінь міграції з відомою швидкістю ( $m$ ) (за умови, що досліднику відомі вихідні частоти алелей  $p_0$  і  $p_1$ ). І по-друге, знаючи вихідні частоти алеля в популяції, з якої мігрують особини, і в популяції, в яку вони мігрують, кінцеві (після міграції) частоти алеля в популяції-реципієнті і тривалість процесу міграції ( $t$ ), можна розрахувати інтенсивність потоку генів ( $m$ ).

Прикладом можуть служити генетичні наслідки міграції негрів у США. Потомство від змішаних шлюбів між білими і неграми прийнято відносити до негритянського населення. Отже, змішані шлюби можна розглядати як потік генів з білої популяції у негритянську. Частота алеля  $Rh$ , що контролює резус-фактор, у білого населення США становить  $P = 0,028$ . В африканських племенах, від яких походить сучасне негритянське населення США, частота цього алеля дорівнює  $p_0 = 0,630$ . Предки сучасних негрів США були вивезені з Африки приблизно 300 років тому (близько 10 поколінь), отже,  $t = 10$ . Частота алеля  $Rh$  у сучасного негритянського населення США становить  $p_t = 0,446$ . Отримане вище рівняння можна переписати а вигляді:

$$(1 - m)^t = \frac{p_t - P}{p_0 - P}$$

Подставляючи значення відповідних величин, одержуємо:

$$(1 - m)^{10} = \frac{0,446 - 0,028}{0,630 - 0,028} = 0,694$$

$$1 - m = \sqrt[10]{0,694} = 0,964$$

$$m = 0,036.$$

Таким чином, потік генів від білого населення США до негритянського тривав із середньою інтенсивністю 3,6% за одне покоління. У результаті через 10 поколінь частка генів від африканських предків у сучасного негритянського населення США становить нині  $(1-m)^{10} = 0,694$  або 69,4%. Близько 30% генів ( $1-0,694 = 0,306$ ) американські негри успадкували від білого населення. Наведені вище розрахунки носять наближений характер, але дають загальне уявлення про генетичні наслідки міжрасових шлюбів у США. Очевидно, що потік генів між білим і негритянським населенням був досить значний.

*Випадковий дрейф генів.* Будь-яка природна популяція характеризується тим, що вона має кінцеву (обмежену) кількість особин, які входять до її складу. Це виявляється в випадкових статистичних змінах частот генів і генотипів у процесі утворення вибірки гамет, з якої формується наступне покоління (оскільки не кожна особина в популяції дає потомство), об'єднання гамет у зиготи; реалізації "соціальних" процесів (загибелі носіїв певних генотипів під

час воєн, лих, смертей дорепродуктивного віку); впливу мутаційного і міграційного процесів, природного добору. У великих популяціях вплив подібних процесів значно слабкіше, ніж в маленьких. Випадкові, статистичні флуктуації частот генів і генотипів називаються *популяційними хвилями*. Для позначення ролі випадкових чинників у зміні частот генів в популяції С.Райт ввів поняття "дрейф генів" (випадковий дрейф генів), а М.П.Дубінін і Д.Д.Ромашов – поняття "генетико-автоматичні процеси".

*Випадковим дрейфом генів* (або генетичним дрейфом) називається зміна частоти алелі в низці поколінь, обумовлена випадковими причинами, наприклад, нечисленністю популяції. Зменшення чисельності популяції може бути наслідком міграції у неї невеликої сукупності особин із подальшою їх ізоляцією, впливу антропогенних факторів тощо.

Припустимо, що в певній популяції частоти двох алелей,  $A$  і  $a$ , дорівнюють відповідно 0,40 і 0,60. Частота алеля  $A$  може бути менше (або більше), ніж 0,40, тому, що у вибірці гамет, що утворюють зиготи цього покоління, частота цього алеля внаслідок певних випадкових причин виявилася менше (або більше), ніж можна було б очікувати.

Дрейф генів - процес абсолютно випадковий, що відноситься до явищ, які називають *помилками вибірки*. Загальне правило полягає в тому, що величина "помилки" вибірки завжди знаходиться в зворотній залежності від величини вибірки. Чим меншою є кількість особин, що схрещуються, в популяції, тим більше змін, обумовлених дрейфом генів, зазнаватимуть частоти алелей.

Ефективна чисельність - кількість особин, здатних дати потомство.

Чисельність популяції може суттєво впливати на її генетичну структуру. При різкому зменшенні чисельності особин можуть зберігатися носії рідкісних відхилень, які стануть вихідною формою при наступному зростанні чисельності, що призведе до значного поширення таких форм, не зумовленого реальною селективною цінністю. При виникненні нової популяції більшість алелей вихідної материнської популяції втрачається. Тоді нова популяція розвивається на основі збідненої спочатку різноманітності генофонду, що змінюється в результаті мутацій, добору та інших факторів динаміки популяції. Вплив вихідної обмеженої різноманітності генофонду на подальшу долю популяції названий Ернестом Майром ефектом засновника.

*Ефект засновника* - граничний випадок дрейфу генів; процес виникнення нової популяції, що складається всього з декількох особин. Американський дослідник В.Маккьюсик описав ефект засновника в секти менонітів (штат Пенсільванія, США). У середині 60-х років минулого століття цей популяційний ізолят налічував 8 000 чоловік, і майже всі вони походять від трьох подружніх пар, які прибули в Америку в 1770 р. Для них була характерна

незвичайно висока частота гена, що викликає особливу форму карликовості з полідактилією (наявністю зайвих пальців). Це настільки рідкісна патологія, що до моменту виходу книги Маккьюсика у всій медичній літературі було описано не більше 50 подібних випадків; в ізоляті ж менонітів було виявлено 55 випадків даної аномалії. Очевидно, випадково склалося так, що один з носіїв цього рідкісного гена і став "засновником" підвищеної його частоти в менонітів. Але в тих їх групах, які живуть в інших районах США і ведуть свій початок від інших предків, цієї аномалії не знайдено. Таким чином, внаслідок помилок вибірки частоти генів в різних локусах у небагатьох особин, що засновують нову популяцію, можуть сильно відрізнятись від частот генів у популяції, з якої вони походять, що може накласти сильний відбиток на еволюцію таких знов утворених ізольованих популяцій.

Випадкові зміни частот алелей, подібні до тих, що обумовлені ефектом засновника, виникають і в тому випадку, якщо популяція в процесі еволюції проходить через "пляшкову шийку" добору (рис.7).



**Рис. 7.** – Ефект “пляшкової шийки”

Коли кліматичні або якісь інші умови існування популяції стають несприятливими, її чисельність різко скорочується і виникає небезпека повного вимирання. Надалі такі популяції можуть відновити свою чисельність, проте внаслідок дрейфу генів в них значно змінюються частоти алелей в той час, коли популяція проходить через "пляшкову шийку" її скорочення, і ці зміни зберігаються протягом наступних поколінь. В умовах існування прадавніх людей багато племен неодноразово опинялися на межі повного вимирання. Деякі з них вимирали, але більшість, пройшовши стадію занепаду, ймовірно, відновлювали свою чисельність іноді за допомогою мігрантів з інших племен або завдяки збільшенню народжуваності. Відмінності між популяціями людини в частотах алелей, що визначають групи крові системи АВО, могли виникнути, принаймні частково, в результаті ефектів засновника і "пляшкової шийки". У таких популяціях у період найменшої чисельності здійснюється дрейф генів, внаслідок чого їх частоти істотно змінюються; ці зміни впливають на подальший розвиток популяції.

Чим більша кількість особин бере участь у створенні наступного покоління, тим ближче теоретично очікувана частота алеля в батьківському поколінні до фактично існуючої частоти алеля у потомства.

Чисельність популяції визначається не загальною кількістю особин у популяції, а її так званою *ефективною чисельністю* - кількістю особин, що дають початок наступному поколінню. Саме ці особини (а не вся популяція в цілому), стаючи батьками, вносять генний внесок в наступне покоління. Якщо популяція велика, то обумовлені дрейфом генів зміни частот алелей, що відбуваються за одне покоління, відносно малі, проте, нагромадившись у низці поколінь, такі зміни можуть стати досить значними. При цьому частота алелей у певній вибірці (тобто поколінні) являє собою ймовірність появи цього алеля в наступній вибірці (поколінні).

Якщо, наприклад, частота алеля змінилася від 0,5 до 0,6, то ймовірність того, що цей алель з'явиться в наступному поколінні, дорівнює 0,6. Таким чином, зміни частот алелей немов би накопичуються в низці поколінь. Оскільки випадкові зміни частот алелей відбуваються в будь-яких напрямках, тенденція до підвищення і зниження частоти алеля завжди може змінитися на зворотну, поки частота алеля не досягне нуля або одиниці. Якщо ж алель втрачається або "фіксується" (тобто значення його частоти досягає 0 або 1), то процес припиняється. Частота алеля вже не може більше змінюватися доти, поки в результаті мутації не виникне інший алель. Однак для того, щоб фіксація відбулася, потрібно досить багато часу, оскільки кількість поколінь, необхідних для фіксації алеля, приблизно в 4 рази більше, ніж кількість батьків кожного покоління. Фіксація певного алеля та елімінація всіх альтернативних алелей в процесі еволюції спостерігатиметься, якщо на частоти алелей у даному локусі не впливають інші процеси: мутація, міграція або добір.

*Природний добір.* Вище розглянуті три з чотирьох процесів, що змінюють частоту генів у популяції, а саме мутації, міграція і дрейф. Існує і четвертий, найважливіший процес - *природний добір*. Ми можемо передбачити напрямок і швидкість зміни частот алелей, в результаті мутацій або міграції, коли відомі значення відповідних параметрів (темпу мутації, інтенсивності міграції, вихідних частот алелей). Знаючи значення ефективною чисельності популяції і частот алелей, можна розрахувати теоретично очікувану величину відхилення частот алелей від вихідної частоти, тобто теоретично очікувану швидкість зміни частот алелей (дрейфу генів), але не напрямок цих змін, оскільки вони є випадковими. Існує важлива риса, так само притаманна мутаційним і міграційним процесам, генетичному дрейфу: жоден з них не призводить до підвищення або зниження пристосованості організмів.

Природний добір сприяє підвищенню пристосованості і запобігає руйнівним наслідкам всіх інших процесів. У цьому сенсі природний добір є найбільш важливим процесом еволюції, оскільки тільки ним можна пояснити адаптивну і високоорганізовану природу живих істот. Природний добір пояснює також різноманітність організмів, оскільки він сприяє їх адаптації до різних умов існування.

*Природний добір* - процес диференціального відтворення потомства генетично різними організмами в популяції. Фактично це означає, що носії певних генотипів мають більше шансів вижити і залишити потомство, ніж носії інших генотипів. Диференціальне відтворення може бути пов'язано з дією різних факторів: смертністю, плодючістю, запліднюючою здатністю, успішністю спарювання, тривалістю репродуктивного періоду, виживанням потомства (іноді його називають життєздатністю).

Мірою здатності особини до виживання і розмноження є пристосованість. Але оскільки розмір популяції зазвичай обмежений особливостями середовища, в якому вона існує, еволюційна результативність особини визначається не абсолютною, а відносною пристосованістю, тобто її здатністю до виживання і розмноження в порівнянні з носіями інших генотипів в даній популяції.

Існує три основних типи мутацій: шкідливі, нейтральні і корисні. Більшість нових мутацій, що виникають у популяції, є шкідливими, тому що знижують пристосованість їх носіїв. Добір зазвичай діє проти таких мутантів, і через деякий час вони зникають із популяції. Даний тип добору називається *стабілізуючим* (негативним).

Але існують мутації, поява яких не порушує функціонування організму. Пристосованість таких мутантів може бути такою ж високою, як і пристосованість алелей-немутантів (вихідних алелей) у популяції. Такі мутації є нейтральними, і природний відбір залишається байдужим до них, не діючи проти них: такий добір називається *дизруптивним*. При дії дизруптивного добору зазвичай виникає *поліморфізм* - декілька спадково різних форм.

Третій тип мутантів з'являється вкрай рідко: такі мутації можуть підвищити пристосованість організму. У цьому випадку добір може діяти так, що частота поширеності алелей-мутантів може підвищитися. Даний тип добору називається *рушійним* (позитивним).

Перш ніж добір почне відчутно змінювати частоти рецесивних алелей, вони повинні досягти певної величини в результаті мутаційного процесу або дії інших факторів динаміки популяцій. Ефективність добору проти домінуючих алелей є значно вищою, ніж проти рецесивних. Насправді добір часто діє не на користь гомозигот, а сприяє гетерозиготам, чим забезпечується підтримка поліморфізму природних популяцій.

Отже, розрізняють наступні *форми добору*:

- 1) *стабілізуючий*, спрямований на збереження середнього значення ознаки, тобто тих видових особливостей, які виникли раніше. Він усуває всі відхилення від норми, які не мають значення в даних конкретних умовах;
- 2) *рушійний* (спрямований) - сприяє безперервній зміні ознаки в певному напрямку, перебудові популяції. Його результат - переважання будь-якого з раніше нечисленних відхилень і елімінація особин, які раніше становили норму;
- 3) *дизруптивний*, або *розсікаючий* - розчленовує популяцію на дві або декілька форм і усуває проміжні форми. Сприяє стабілізації крайніх значень ознаки.
- 4) *дестабілізуючий* - відкритий Д.К. Беляєвим при вивченні доместикації (одомашнення) тварин. Супроводжується глибокою перебудовою багатьох морфологічних і фізіологічних ознак організму і здійснюється через вплив на нервову та ендокринну системи; базується на ізоляції особин із відхиленнями в сторону одомашнення.

Генетична гетерогенність широко поширена в природних популяціях і становить основу ефективності дарвінівського природного добору. Пряму кореляцію між ступенем гетерогенності популяції і швидкістю еволюційної зміни внаслідок природного добору математично обґрунтував Р.Фішер (1930) в своїй *теоремі природного добору*: швидкість збільшення пристосованості будь-якої популяції в будь-який відрізок часу дорівнює її генетичній мінливості за пристосованістю (відносною швидкістю відтворення) за той самий час. Ця теорема справедлива тільки для варіювання за рахунок алелей одного локусу і тільки за певних умов середовища. Але чим більше мінливих генів і чим більше алелей кожного гена існує, тим більше шансів для зміни частоти одних алелей за рахунок інших під час добору.

### ***5.5. Фактори, що змінюють частоти генотипів у популяції***

Мутації, міграція, добір і дрейф генів впливають на динаміку частот як алелей, так і генотипів. Певні типи схрещування впливають тільки на зміну частоти генотипів. Серед цих процесів виділяють інбридинг та асортативне схрещування.

*Інбридинг.* Закон Харді-Вайнберга справедливий для випадків, коли схрещування є випадковим та ймовірність схрещування двох генотипів дорівнює добутку їх частот. Інбридинг являє собою один з варіантів не випадкового схрещування, коли потомство дають особини, які є генетичними родичами один одному, особливо в нечисленних популяціях. Інбридинг веде до підвищення частоти гомозигот і зниження частоти гетерозигот у порівнянні з



теоретично очікуваною при випадковому схрещуванні (частоти алелей при цьому не змінюються). У популяціях інбридинг підвищує частоту фенотипного прояву шкідливих рецесивних алелей, оскільки підвищує ймовірність "зустрічі" двох рецесивних генів, що визначають ті чи інші відхилення від норми. Крім того, при цих умовах може проявитися вплив ще одного фактора динаміки генетичної структури популяцій - дрейфу генів. Інбридинг підвищує ймовірність проявлення рецесивних захворювань.

Мірою генетичних наслідків інбридингу є *коефіцієнт інбридингу* - ймовірність того, що в певної особини в даному локусі знаходяться два алеля, ідентичні за походженням, тобто точні копії алеля, наявного в генотипі одного з прабабків цієї особини в одному з попередніх поколінь. Коефіцієнт інбридингу позначається буквою **J** (табл. 4).

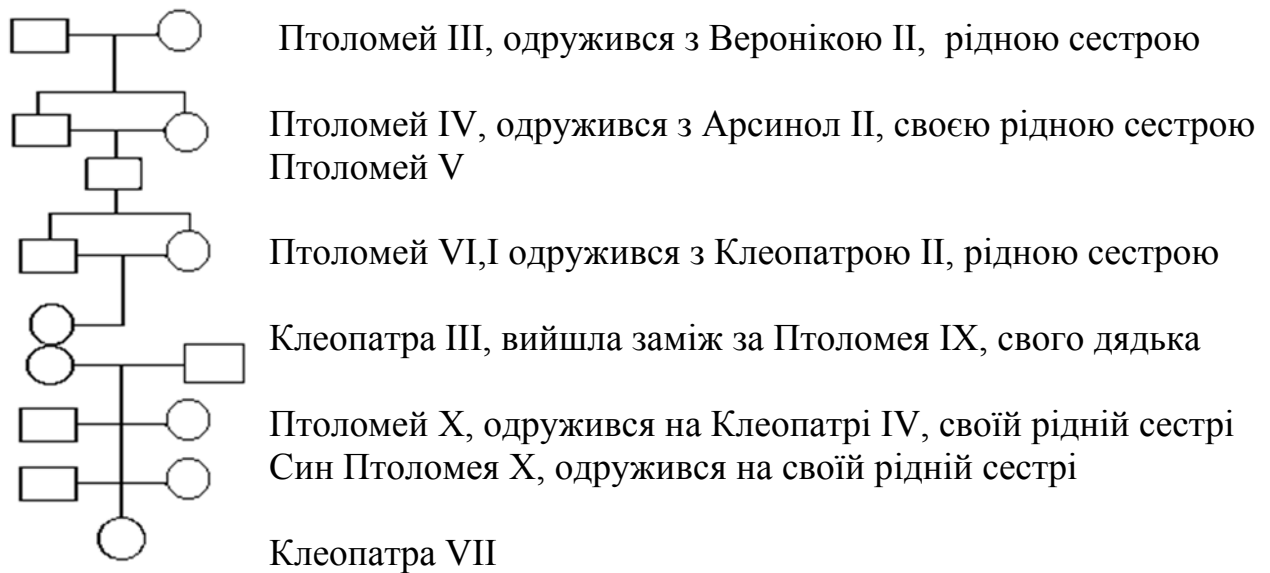
У рослин при самозапиленні коефіцієнт інбридингу максимальний ( $J=1/2$ ). У людини подружні стосунки між батьками і дітьми, між братами і сестрами вважаються кровозмішенням. Близькоспоріднені шлюби в людських популяціях зустрічаються тому, що іноді ці популяції обмежені географічними, національними або релігійними рамками. Виділяються декілька форм інбридингу (за М.П.Бочковим, О.Ф.Захаровим, В.І.Івановим):

1) *інцестні* (близькоспоріднені) заборонені шлюби - між родичами першого ступеня споріднення (батько-дочка, брат-сестра). Такі випадки як система спостерігалися в стародавньому Єгипті та багатьох східних країнах. В якості прикладу можна навести родовід правительки Єгипту Клеопатри VII, відомої своєю красою і розумом (рис. 8).

Таблиця 4

Коефіцієнт інбридингу (**J**) в потомстві від родинних шлюбів

Тип схрещування	Ступінь родства	<b>J</b>
Сиблінги	<b>I</b>	1/4
Двоюрідні родичі	<b>II</b>	1/8
Троюрідні родичі	<b>III</b>	1/32 – 1/128
Четвероюрідні родичі	<b>IV</b>	1/256



**Рис.8.-** Частина родоводу Клеопатри VII, цариці Єгипту

Однак такі приклади є винятком. Більшість дітей від інцестних шлюбів мають ознаки виродження: ним властива розумова відсталість різного ступеня і наявність спадкових захворювань.

2) *близькоспоріднені шлюби*, обумовлені територіальною ізоляцією невеликих популяцій. Ізоляти нині зустрічаються в Дагестані, Сванетії, Сибіру, на Далекому Сході, у Середній Азії (особливо в горах) та інших місцях.

3) *близькоспоріднені шлюби*, обумовлені соціальною ізоляцією, спричинені економічними або релігійними мотивами. Наприклад, в Японії шлюби між двоюрідними сестрами і братами заохочуються та в деяких областях становлять до 10% загальної кількості всіх шлюбів. Такі шлюби поширені серед євреїв, узбеків, таджиків та інших народів. Наприклад, основним типом родинних шлюбів у Самаркандській області Узбекистану є шлюби між двоюрідними сибсами (40,5% всіх близькоспоріднених шлюбів).

Ізоляція - необхідна умова утворення та збереження виду. Власне генетичними факторами ізоляції є:

- 1) порушення мейозу внаслідок нерозходження гомологічних хромосом;
- 2) порушення кон'югації хромосом на ранніх її етапах;
- 3) кількісні та структурні мутації хромосом;
- 4) ядерно-цитоплазматична несумісність перешкоджає нормальному ходу мейозу та спричинює стерильність гібридів;

*Асортативність (невипадковий підбір подружніх пар)*. Однією з форм шлюбів, яка за наслідками наближається до близькоспоріднених, є вибірковий шлюб фенотипно подібних людей. Питання про те, що спонукає людей укладати шлюб, залишається загадкою донині. Вивчення закономірностей асортативного

підбору подружніх пар (невипадкового укладання шлюбів) - важлива лінія психогенетичних досліджень, оскільки асортативність може змінювати оцінки успадковуваності ознаки, впливати на її варіативність у популяції і т.д. Шлюби в переважній більшості випадків укладаються між подібними між собою людьми; в подружніх парах, як правило, існує подібність за багатьма фенотипними ознаками. Люди, однакові за зростом, розумовими здібностями, а також, наприклад, глухонімі частіше одружуються, ніж цього можна було б очікувати за теорією ймовірності. Подібно інбридингу, асортативність шлюбів впливає тільки на частоти генотипів. Механізм асортативності ще не зрозумілий, проте відомо, що наявність її змінює популяційне розподілення генотипів і фенотипів, за якими спостерігається асортативність.

## **Лекція 6. Цитологічні основи розмноження і спадковості людини**

### ***1. Будова і функції генетичного апарату клітин***

Матеріальними носіями спадкової інформації, яка передається від покоління до покоління, в людини, як і в більшості організмів, є хромосоми клітинних ядер. Кожен біологічний вид характеризується певною кількістю і будовою хромосом, які в сукупності становлять хромосомний диплоїдний набір, або *каріотип*. Для соматичних клітин людини характерна наявність у каріотипі 46 хромосом або їх 23 пари.

Каріотип майбутнього організму визначається в процесі розвитку заплідненої яйцеклітини, коли при злитті жіночих і чоловічих пронуклеусів їх хромосомні набори, кожен з яких складається з 23 хромосом, об'єднуються в диплоїдний набір із 46 хромосом. Кожній хромосомі гаплоїдного набору яйцеклітини відповідає гомологічна їй (за будовою і генетичним змістом) хромосома гаплоїдного набору сперматозоїдів.

Ідентичністю гаплоїдних хромосомних наборів яйцеклітин і сперматозоїдів визначається рівноправність жіночої та чоловічої статей у передачі потомству спадкових ознак і властивостей. Це правило поширюється на 22 з 23-х хромосом, ідентичних у нормі в яйцеклітинах і сперматозоїдах; їх називають *аутосомами*. 23-тя хромосома у всіх яйцеклітинах однакова і називається *статевою X-хромосомою*. Сперматозоїди розрізняються за 23-ою хромосомою: половина їх містить такі ж X-хромосоми, як і яйцеклітини, а половина - Y-хромосоми. При заплідненні яйцеклітини X-сперматозоїдом формується диплоїдний набір з 46 хромосом і з 2-ма X-хромосомами (46 XX). Така зигота дає початок жіночому організму. При заплідненні яйцеклітини Y-сперматозоїдом формується каріотип 46, XY і чоловічий організм.

Незалежно від статі ріст і розвиток ембріона, плода, дитини відбувається шляхом мітозів. Загальна тривалість клітинного циклу (інтерфаза + мітоз)

генетично обумовлена та залежить від спеціалізації клітини та умов середовища. Наприклад, для поділу лейкоцитів крові людини в культурі *in vitro* необхідно до 18 годин. Тривалість інтерфази в різних клітинах варіює та становить від 10 до 20 годин. Власне мітоз є постійною за тривалістю фазою клітинного (мітотичного) циклу, він продовжується в середньому 1 - 2 години. Реплікація ДНК в інтерфазі і розподіл хромосом між двома утвореними клітинами в мітозі відбувається в процесі формування всіх соматичних клітин. Виняток складають зрілі еритроцити, що втрачають в процесі дозрівання всі хромосоми, а також деякі залізисті клітини, які мають не диплоїдний, а поліплоїдний набір хромосом.

Молекула ДНК хромосоми в інтерфазі деспіралізована і має довжину близько 2 см. Сумарна протяжність всіх ДНК в клітинах людини - близько 1,8 м. Авторадіографічні дослідження показують, що ДНК хромосоми реплікується окремими частинами та представляють собою реплікон. Реплікація репліконів відбувається в двох напрямках на кожній з ланцюгів ДНК (напівконсервативний механізм реплікації). У репліконі обов'язково є точка початку реплікації (*origin*) і точка закінчення (*terminus*), в якій реплікація зупиняється. Уздовж хромосоми існує багато ділянок одночасного синтезу ДНК. У різних репліконах синтез ДНК здійснюється асинхронно, синтезовані фрагменти з'єднуються кінцями і утворюють цілісні полінуклеотидні ланцюги. В S-періоді інтерфази відбувається синтез білків-гістонів, з якими зв'язується кожна нитка ДНК. Після завершення S-періоду і до анафази мітозу хромосома складається з двох хроматид, кожна з яких містить по одній ідентичній молекулі ДНК, утвореній внаслідок матричного синтезу.

На хромосомі є ділянка - реплікатор або ARS – сегмент (від англ. *autonomously replicating sequence*), з якого починається реплікація (подвоєння ДНК). Все реплікатори мають загальну послідовність пар нуклеотидів (п.н.), яка складається з А-Т - пар. Структура реплікаторів видоспецифічна. Необхідно відзначити, що вміст ДНК в ядрах соматичних клітин є в два рази більшим, ніж в ядрах зрілих статевих клітин. Кількість хромосом ( $n$ ) в соматичних клітинах і кількість ДНК ( $c$ ) (від англ. *content* - зміст) є подвійним ( $2n$  хромосом,  $2c$  ДНК). Після періоду синтезу ДНК в соматичних клітинах кількість хромосом не змінюється ( $2n$ ), але кожна з них містить дві сестринські хроматиди тобто ідентичні молекули ДНК, тому вміст ДНК в ядрах після синтезу ДНК -  $4c$ . Таким чином, молекулярною основою подвоєння хромосом є точне самовідтворення ДНК.

Доказом генетичної рівноцінності клітин, що виникають шляхом мітозу, є однайцеві, або монозиготні (МЗ) близнюки. Ембріологічні та генетичні дослідження показали, що однайцеві близнюки виникають з однієї

яйцеклітини, заплідненої одним сперматозоїдом, завдяки поділу зиготи на два зародка. Тому генотипи МЗ близнюків ідентичні (вони завжди однієї статі). Внаслідок ідентичності ДНК близнюки мають однакові білки; імунологічної несумісності під час трансплантації тканин та органів у них не спостерігається. Обмін речовин здійснюється однотипно, що і забезпечує високу ступінь їх морфологічної подібності.

Морфологічні особливості хромосом зручно вивчати на стадії метафази мітозу. У цей час вони мають вигляд циліндричних тілець, які інтенсивно забарвлюються основними барвниками і дають позитивну реакцію Фельгена на присутність ДНК. Хромосоми людини зручніше вивчати на «давлених» препаратах, у мазках кісткового мозку, на культурах лейкоцитів та інших клітин. Форма хромосоми визначається місцем знаходження *первинної перетяжки* - звуження хромосоми. У цій ділянці знаходиться світла зона з невеликою гранулою або сферулою. Ця світла зона називається центромерою (грец. «мерос» - частина), її функція - переміщення хромосоми під час мітозу або мейозу до полюсів клітини; до неї приєднуються нитки мітотичного ахроматинового веретена. Зазвичай кожна хромосома має лише одну центромеру (моноцентрична хромосома), але можуть зустрічатися хромосоми з двома (дицентричні) і навіть із великою кількістю центромер (поліцентричні хромосоми). Зазвичай хромосома розділена центромерою на дві рівні або нерівні частини - *плечі* хромосом.

Іншою морфологічною ознакою хромосом є *вторинна перетяжка*, властива не всім хромосомам. Вона може бути різної довжини та локалізується в різних точках вздовж хромосоми. В окремих випадках вторинна перетяжка відокремлює від основної структури хромосоми невелике округле потовщення; така хромосома називається супутниковою, або *сателітною*, або САТ-хромосомою. Поява вторинних перетяжок спричинена утворенням ядерць. Спеціалізовані ділянки окремих хромосом називаються зонами ядерця або *ядерцевими організаторами*.

Кінцеві фрагменти хромосом, що містять особливу нуклеотидну послідовність, збагачену GC-парами, називаються *теломерами*. При розривах хромосом під дією мутагенів окремі їх фрагменти можуть знову з'єднуватися, однак вони ніколи не з'єднуються з теломерами, що вказує на їх особливу будову на молекулярному рівні. За сучасними науковими даними, теломери відіграють особливу роль у зміні швидкості мітотичного поділу клітин. В результаті старіння організму людини генетична інформація в теломерній області при реплікації ДНК «стирається», що сприяє уповільненню темпів поділу клітин - організм старіє. Вченими відкриті антитіла, які відновлюють

цілісність і функції теломер, що відкриває нові шляхи до подолання старіння і збільшення тривалості життя людини.

Важливими ознаками, які дають можливість ідентифікувати окремі хромосоми в процесі мітозу, є: кількість, відносні розміри, форма, поведінка та внутрішня будова, місце розташування центромер і вторинних перетяжок, присутність і локалізація супутників. Інші ознаки, наприклад, ступінь спіралізації і лінійна протяжність, схильні до фізіологічних змін.

У структурі хромосом розрізняють *хроматин* - речовину клітинних ядер. Його основу складає ДНК і гістони (дезоксирибонуклеопротейновий комплекс), у незначних кількостях містяться кислі білки та РНК. Негістонові (кислі) білки хроматину - найбільш гетерогенна і найменш вивчена фракція хроматину. До групи негістонових білків хроматину відносяться ферменти транскрипції, модифікації, репарації та синтезу нуклеїнових кислот; ферменти, які здійснюють метаболізм гістонів, рецептори гормонів тощо. Набір негістонових білків специфічний для даної тканини.

Будова хромосом людини змінюється протягом мітотичного циклу клітини, а також залежить від її функціонального стану. В процесі мітотичного поділу під світловим мікроскопом при відповідному забарвленні добре видно хромосоми, які мають форму, характерну для них. Після закінчення мітозу хромосоми деспіралізуються і під світловим мікроскопом вдається побачити лише окремі грудочки хроматину. Хроматин інтерфазних хромосом містить генетично активні (еухроматин) і неактивні ділянки (гетерохроматин).

Характер розподілу еухроматинових і гетерохроматинових ділянок уздовж хромосоми є постійним на певній стадії мітозу, що служить додатковим критерієм для ідентифікації хромосом на цитологічних препаратах. Надійність ідентифікації окремих хромосом збільшилася після розробки методів диференціального забарвлення, заснованого на використанні барвників, які специфічно зв'язуються з певними хімічними компонентами хромосом.

*Гетерохроматин*, на відміну від еухроматину, інтенсивно забарвлюється барвниками, тому що в цих ділянках хромонемні нитки більш спіралізовані (компактні). Він локалізований в основному поблизу центромери, хоча його окремі ділянки розкидані по всій хромосомі. У генетичному відношенні гетерохроматин значно менш активний, ніж еухроматин. Передбачається, що в ньому розташовані тільки комплекси полігенів. Свідченням відносної генетичної пасивності гетерохроматину є те, що дуже важливі для розвитку організму статеві хромосоми майже повністю складаються з гетерохроматину. Хімічна диференціація гетерохроматинових районів хромосом низька, внаслідок чого їх різні ділянки здатні кон'югувати між собою. Втрата навіть значних ділянок гетерохроматину не є летальною для клітини.

В *еухроматині* локалізовані всі головні гени, або олігогени, що розподіляються згідно із законами Менделя при поділі клітин. Еухроматинові ділянки є біохімічно високодиференційовані, внаслідок чого їх хромомери кон'югують строго попарно. Втрата або зміна навіть найменшої частки еухроматину тягне за собою життєво важливі наслідки для клітини. Олігогенні ділянки еухроматину, штучно переміщеного в гетерохроматиновий район, змінюють свій фенотипний прояв (ефект положення).

Розрізняють *конститутивний гетерохроматин*, який постійно виявляється в хромосомі, і *факультативний гетерохроматин*, який то з'являється, то зникає в залежності від стадії клітинного циклу і фізіологічного стану клітини. Конститутивний хроматин локалізується головним чином в прицентромерних і теломерних районах хромосоми, де знаходиться основна кількість сателітної ДНК, яка не містить значущих генів. У процесі мітозу гетерохроматинові ділянки здатні забарвлюватися більш-менш інтенсивно, ніж еухроматинові (позитивний або негативний гетеропікноз). Крім того, гетерохроматинові ділянки хромосом реплікуються (подвоюються) в S-період інтерфази пізніше, ніж еухроматинові, які містять основну кількість структурних і регуляторних генів.

Хромосома вищих організмів складається з двох *хроматид* - двох поздовжніх половинок хромосом, що функціонують під час мітозу і спостерігаються в метафазі. Кожна хроматида побудована з пари взаємозакручених *напівхроматид*, помітних на стадії анафази, коли хроматиди материнської хромосоми, розходячись до полюсів клітини, стають самостійними дочірніми хромосомами, а їхні напівхроматиди - хроматидами дочірніх хромосом. Структурними одиницями хроматид є нуклеопротеїдні нитки хромосом - *хромонеми*. Одна хромосома може складатися з двох-восьми хромонем, які завжди функціонують як дві одиниці (хроматиди). У процесі підготовки хромосом до мітозу хромонеми спіралізуються. Максимум спіралізації припадає на метафазу, коли хромосоми найбільш компактні і морфологічно диференційовані. У телофазі спостерігається деспіралізація хромонем, яка досягає максимального вираження в хромосом інтерфазного ядра. Таким чином, *хромонема* - це нитка ДНК з зафіксованими на ній білками.

Багаторазова редуплікація (самоподвоєння) хромонем без подальшого мітозу (ендомітоз) призводить до утворення гігантських політенних хромосом, що складаються з декількох сотень (до 1600) хромонем. Із хромоневою пов'язаний ще один вид структур хромосоми - *хромомери* - послідовність потовщень, які інтенсивно забарвлюються та помітні між лептотеною і пахітеною профазы I мейозу. Хромомери з'єднані між собою ахроматиновими нитками. Існує гіпотеза, згідно з якою хромонема є мікроскопічно однорідною

за довжиною ниткою ДНК, а хромомера - щільна спіраль її ділянки. На користь цієї гіпотези свідчать результати останніх електронно-мікроскопічних досліджень і той факт, що хромонема, розтягнута в довжину спеціальними мікротехнічними прийомами, втрачає хромомери та із структурно диференційованої перетворюється в однорідну за довжиною нитку.

Напівхроматида хромосом складається з двох фібрил діаметром до 1000 нм кожна. У свою чергу, кожна фібрила є результатом спарювання двох дезоксирибонуклеопротейдних тяжів діаметром 350 - 400 нм. Один такий тяж є граничною субодиноцею ДНП, що складається з однієї молекули ДНК, асоційованої з білком. Отже, зобразимо уявлення про будову хромосоми у вигляді схеми:

Хромосома = дві хроматиди;

хроматида = дві напівхроматиди;

напівхроматида = дві фібрили діаметром 1000 нм;

фібрила = два дезоксирибонуклеопротейдних тяжі діаметром 400 нм;

тяж ДНП = молекула ДНК діаметром 200 нм + білок

## **6.2. Молекулярна та надмолекулярна організація хромосом**

У хромосомі ссавців середня довжина молекули ДНК становить близько 2 см. Сумарна протяжність усіх ДНК в клітині людини - близько 1,8 м. Отже, кожна людська хромосома середніх розмірів містить близько 4 см дволанцюгової ДНК. Разом з тим лінійні розміри хромосоми в 6-10 тисяч разів поступаються розмірам ДНК (довжина хромосоми в спіралізованому стані варіює від 0,2 до 50 мкм). Це свідчить про компактне укладання ДНК у хромосомі, яка досягається взаємодією ДНК із білками, що екранують негативні заряди фосфорильних груп полінуклеотидних ланцюгів. Комплекс ДНК із білком називається *дезоксирибонуклеопротейдом* (ДНП). Назва ДНП визначається білком: якщо до його складу входять гістони, він називається *нуклеогістоном*, якщо протамін - *нуклеопротаміном*. Терміном «хроматин» позначається комплекс ДНК із білками, в який входять ще й інші компоненти (РНК, ліпіди, полісахариди та ін.).

Вище зазначалося, що до складу хромосом входять білки - гістони, а також велика група негістонових білків. Гістони - поліпептиди, що складаються з 50-200 амінокислотних залишків. Існують п'ять основних класів гістонів - Н1, Н2А, Н2В, Н3, Н4. Близько 25% всіх амінокислот у гістонів представляють лізин, аргінін, гістидин, що обумовлює лужні властивості цих білків. Гістон Н1 є збагаченим лізином білком і дуже варіабельний за будовою і кількістю молекул в організмів різних видів. Інші чотири гістона присутні в складі хроматину в еквімолярних кількостях і консервативні в еволюційному плані.



Середня частина молекул гістонів H2A, H2B, H3, H4, яка складається з 70-80 амінокислотних залишків, утворює спіраль і глобулу діаметром 2,5 нм. По обидва боки цієї глобули відходять деспіралізовані «хвости» молекул ДНК. Із ДНК тісно пов'язана, головним чином, та частина молекули гістона, яка несе найбільшу кількість позитивно заряджених радикалів. Інша частина взаємодіє з ДНК за рахунок гідрофобних або водневих зв'язків.

У низки тварин дозрівання сперматозоїдів супроводжується заміною гістонів на *протаміни* - збіднені амінокислотами білки з низькою молекулярною масою (4 тисячі Дальтон). Їх особливістю є високий вміст цистеїну, завдяки чому окремі молекули цього білка об'єднуються дисульфідними зв'язками в полімерні нерозчинні сполуки, що захищають ДНК сперми. Завдяки протамінам геном сперматозоїду повністю репресує і реалізується лише при потребі після запліднення, після чого протаміни батьківських хромосом заміщуються гістонами.

Одна з важливих особливостей гістонів - їх здатність до численних біохімічних модифікацій, без яких була б неможливою нормальна функція генів геному. Основними з таких модифікацій є:

- 1) *фосфорилування*. Функціональне значення фосфорилування полягає в зміні ефективності зв'язування гістонів з ДНК, що спричинює деконденсацію хроматину;
- 2) *ацетилювання*. Ацетилювання гістонів забезпечує активацію транскрипції, тому що посилення синтезу мРНК корелює із включенням ацетату в гістони;
- 3) *метилування*. З метилуванням пов'язані структурні і функціональні зміни в ядрах, що відбуваються перед мітозом. Усі гістони, крім H1, метилуються протягом усього клітинного циклу, але максимальна швидкість метилування в фазі G2. Донором метильних груп є S-аденозилметіонін або метіонін.
- 4) *утворення дисульфідних зв'язків*. Цистеїн входить до складу гістону H3 із соматичних тканин і до складу гістоноподібного білка сперматозоїдів ссавців. Тому гістони можуть утворювати полімерну білкову сітку в складі ДНК за рахунок міжмолекулярних дисульфідних зв'язків. Утворення такої сітки за можливої участі негістонових білків може відігравати важливу роль в регуляції генетичних процесів. Внаслідок перерахованих модифікацій слабшають позитивні заряди гістонів, ДНК хромосом декомпактизуються, що сприяє її реплікації і транскрипції. За винятком метилування все інші модифікації гістонів є оборотними і здійснюються в чітко обумовлені терміни клітинного циклу, що свідчить про зв'язок між цими модифікаціями і функціями ДНК.

Ще подружжя Стедман в 1943 році висунули гіпотезу про здатність гістонів здійснювати специфічну регуляцію генетичної активності хромосом. Однак неясно було, яким чином 4-5 фракцій гістонів, однакових за своєю будовою в

різних тканинах, можуть здійснювати, наприклад, регуляцію понад 25 тисяч генів у людини. З відкриттям здатності гістонів утворювати специфічні надмолекулярні комплекси було встановлено, що п'ять фракцій гістонів, з'єднуючись в тканиноспецифічні олігомери, можуть відігравати роль тонких регуляторів генетичної активності. До складу цих олігомерів можуть входити як молекули гістонів, так і інших сполук, що входять до складу хроматину і клітинного ядра. Можливості такого «гістонового коду» значно збільшуються при хімічній модифікації гістонів (ацетилюванні, фосфорилуванні, метилюванні тощо).

Тонка регуляція активності генів в клітині еукаріотів - дуже складний процес, що здійснюється на різних рівнях організації. У ньому беруть участь як кислі білки, так і гістони, а також багато інших сполук. На гаплоїдний геном припадає 10-20 копій генів, що кодують гістони. Синтезуються вони на малих полісомах у цитоплазмі, мігрують в ядро і зв'язуються з новою ниткою ДНК, тоді як попередні гістони зв'язуються зі старою ниткою ДНК. Синтез гістонів корелює з синтезом ДНК і починається відразу після запліднення.

Негістонні білки хроматину, на відміну від гістонів, мають значну міжвидову і міжтканинну специфічність; ним властиві як слабколужні, так і кислі властивості. У кількісному відношенні їх менше, ніж білків - гістонів, проте вони різноманітні за будовою та функціями. До негістонових відносяться білки - ферменти, необхідні для реплікації, транскрипції, репарації; білки - активатори та репресори генів і інші. Негістонні білки беруть участь у функціонуванні геному і в регуляції його функцій, разом з гістонами забезпечують необхідну структурну організацію хромосом, впливаючи на ступінь компактизації ДНК у хромосомі.

У 1974 р. встановлено, що хроматин складається із субодиниць, які мають однаковий тип організації в усіх еукаріотів. Ця субодиниця - *нуклеосома* - кулька з восьми молекул гістонів і намотаного на неї фрагменту ДНК завдовжки близько 200 пар нуклеотидів (п.н.). До складу нуклеосоми (її ядра) входять по 2 молекули гістонів H2A, H2B, H3, H4. Із кожною нуклеосомою зв'язана одна молекула H1, яка з'єднує сусідні нуклеосоми, пов'язані, крім того, молекулою ДНК. Остання намотана на ці нуклеосоми і робить приблизно 1,8 витка навколо кожного білкового полімеру. Таким чином, між кожними двома нуклеосомами знаходиться певної довжини (від 8 до 114 п.н.) фрагмент ДНК, який називається *лінкерна ДНК*.

Довжина ДНК, що входить до складу хромосоми, коливається від 180 до 260 п.н. в залежності від об'єкта дослідження, стадії індивідуального розвитку та інших причин. Однак після обробки нуклеосом нуклеазами мікрококів можна отримати мономери хроматину з меншою, але стабільною довжиною ДНК,

намотаною на білковий октамер. Субдиниці хроматину, кожна з яких складається з восьми молекул гістонів і нечутливого до нуклеаз фрагмента ДНК (146 п.н.) називається *мінімальна нуклеосома* або *кор-частинка* (кор-частинка). Негістонові білки ядра беруть участь у структуризації хроматину. Наприклад, нуклеогістон молярної маси 29 000 взаємодіє з гістонами в процесі утворення нуклеосом і цим попереджає неупорядковане хаотичне утворення останніх. Крім того, негістонові білки приєднуються до ДНК в інших стратегічних ділянках, захищаючи їх від нуклеазного розщеплення і виявляючи функцію регуляторів або каталізаторів хромосомних процесів.

Розрізняють декілька рівнів компактизації ДНК, тобто її укладання в невеликих за розмірами хромосомах. Перший рівень - *утворення нуклеосом* (нуклеосомний рівень). Довжина ДНК при цьому скорочується в 6,5-7 разів, а ДНК, намотана на гістоновий октамер, утворює нуклеосомну нитку діаметром 11 нм (рис.). Другий рівень компактизації ДНК - *супернуклеосомний* - утворення хроматинової фібрили діаметром 30 нм. Цей процес залежить від гістона H1. Молекула цього білка має центральну глобулярну частину та довгасті N- і C-кінці. Центральна глобулярна структура молекули гістона H1 приєднується до специфічної ділянки на поверхні нуклеосоми, довгасті кінці примикають з одного боку до лінкерних ДНК, а з іншого - до гістонового ядра наступної нуклеосоми. Таким чином, гістон H1 немов би притягує сусідні нуклеосоми одна до іншої. Для гетерохроматина хромосоми характерні компактні хроматинові фібрили, активному хроматину властиве пухке розміщення нуклеосом («намисто на нитці»). Нерівномірне розміщення нуклеосом вздовж нуклеосомної нитки, залежне від нуклеотидної послідовності ДНК, називають *фазуванням нуклеосом*. За рахунок другого рівня компактизації довжина молекули ДНК скорочується в 40 разів.

При третьому рівні укладки відбувається утворення хроматинової фібрили (20 нм) *петельних структур* з їх подальшою спіралізацією. Поодинокі суперспіральна петля, утворена хроматиною фібрилою, називається *нуклеомером*; розетка з нуклеомерів утворює *хромомер* - характерну структуру метафазної хромосоми. Кожна хромосома є певною послідовністю хромомер.

Усі хромосоми мають петельну організацію, тобто мають серію петельних доменів. У хромомерах ці петельні домени суперспіралізовані та компактно укладені в кластери. У місцях еухроматину петлі можуть звільнитися і розкручуватися. Спостереження на політенних хромосомах і хромосомах типу «лампової щітки» дрозофіли свідчать про те, що кожен петельний домен є самостійною функціональною одиницею і утримує послідовності ДНК, що кодують одну або кілька РНК. За рахунок суперспіралізованих петельних

доменів (третього рівня компактизації) протяжність ДНК зменшується ще в 103 рази, що характерно для інтерфазної хромосоми.

У процесі поділу клітин відбувається подальша конденсація хромосом за рахунок нового рівня спіралізації, загальне скорочення довжини ДНК відбувається в 104 - 105 разів. На цьому рівні організації хроматину відбувається спіральне укладання ниток з утворенням *соленоїда* другого порядку. Діаметр такого соленоїда - близько 2 мкм (діаметр метафазної хромосоми).

### **6.3. Особливості гаметогенезу та запліднення**

Процес розвитку та утворення статевих клітин називається *гаметогенезом*. Істотним етапом в цьому процесі є мейоз, однак він не вичерпує весь процес гаметогенезу, який має специфіку в осіб різної статі і у представників різних груп організмів. Для розуміння закономірностей успадкування ознак при статевому розмноженні дуже важливо знати ці особливості.

У тварин і людини, на відміну від рослин, в онтогенезі дуже рано відокремлюються зачаткові клітини, які згодом дають початок статевим залозам і статевим клітинам. Зачаткові клітини діляться мітозом та утворюють *гонії*. Спочатку ці диплоїдні клітини однакові в осіб різної статі, потім диференціюються: у самців - в *сперматогонії*, у самок - в *оогонії*. Подальший процес гаметогенезу відбувається по-різному в осіб різних статей і називається в самців *сперматогенезом*, у самок - *оогенезом*.

У процесі сперматогенезу клітини проходять чотири фази: розмноження, росту, дозрівання, формування. Сперматогонії діляться мітозом зі збереженням диплоїдного числа хромосом (фаза розмноження). Потім поділи припиняються, кожна клітина росте, готується до мейозу (фаза росту); вона називається *сперматоцит I* (сперматоцит першого порядку). Сперматоцит I вступає в фазу дозрівання (мейоз). Таким чином, мейоз - це поділ клітинного ядра сперматоцита I (або ооцита I), що передує утворенню статевих клітин і пов'язане зі зменшенням (редукцією) кількості хромосом, властивій соматичним клітинам, у два рази.

У різних видів організмів у залежності від їх рівня організації розрізняють три типи мейозу:

- 1) *початковий*, або *зиготичний*, відбувається відразу після сингамії (злиття гамет) з першим поділом зиготи. Він властивий організмам, в яких у чергуванні поколінь переважає гаплофаза (характерний для водоростей, найпростіших);
- 2) звичайний, або *гаметичний* мейоз відбувається в гаметоутворюючій клітині (оогенез і сперматогенез) багатоклітинних тварин;
- 3). Проміжний, або *споровий* мейоз властивий більшості рослин. Він відбувається в материнській клітині мікро- або мегаспор у процесі мікро- або

мегаспорогенезу, коли в результаті мейозу утворюються гаплоїдні спори, які без запліднення розвиваються в гаметофит, що дає гамети.

Хід мейозу однаковий для всіх трьох його типів. Він складається з двох послідовних поділів, що супроводжуються лише одноразовим подвоєнням кількості ДНК в синтетичному періоді інтерфази: 1-го мейотичного, або *редукційного* (гетеротипного), при якому кількість вихідних хромосом зменшується вдвічі, і 2-го гомотипного, *екваційного*, що відбувається за типом мітозу. На відміну від звичайного мітозу, в другому поділі мейозу розходяться в анафазі хроматиди, не ідентичні вихідним, внаслідок кросинговеру, що відбувся під час першого поділу.

Після першого, редукційного поділу мейозу з кожного диплоїдного сперматоциту I (або ооциту I) утворюються дві гаплоїдні клітини, їх називають *сперматоцитами II* (другого порядку) або *ооцитами II*. Вони діляться ще раз (другий розподіл дозрівання, екваційний) і утворюють гаплоїдні *сперматиди*. Таким чином, з одного сперматогонію утворюються чотири сперматиди, які вступають в *фазу формування сперматозоїда*, тобто зрілої чоловічої статеві клітини.

В оогенезі клітина проходить в основному ті ж самі фази, що й у сперматогенезі, але існує низка особливостей. Так, після припинення поділів ооцит I (диплоїдна клітина), на відміну від сперматоцита I, проходить більш виражену стадію росту. В цей час у цитоплазмі ооцитів відкладається запас поживних речовин, необхідних для розвитку зародка. Після цього ооцит I вступає в мейоз, так само як і сперматоцит I. У результаті першого поділу дозрівання утворюються дві гаплоїдні клітини, але вони різко відрізняються одна від одної. Одна, велика клітина зберігає весь запас поживних речовин - *ооцит II*, інша, значно менша, неповноцінна, являє собою ядро, що виділилося під оболонку першої клітини; її називають *редукційне тільце* (або полярне, або *оотида*). Остання дегенерує. Іноді перед дегенерацією редукційне тільце встигає розділитися ще раз, утворюючи дві оотида, але доля їх завжди однакова - вони гинуть. Ооцит II ділиться (екваційний поділ дозрівання) та утворює знову дві нерівноцінні клітини: одна - зріла яйцеклітина з гаплоїдним набором хромосом і запасом поживних речовин, інша – друга оотида. Таким чином, на відміну від сперматогенезу, з однієї оогонії утворюється тільки одна функціонуюча яйцеклітина, інші три клітини гинуть. Яйцеклітина ссавців зазвичай кругла, без структурних ускладнень, тому стадія формування не відіграє суттєвої ролі в оогенезі.

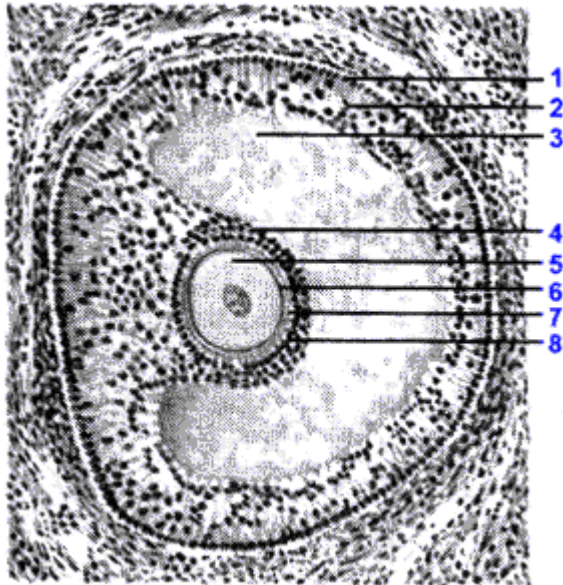
Сперматогенез у людини починається з моменту закладки статевих залоз в ембріогенезі. Потім після народження хлопчика він припиняється і знову відновлюється в період статевого дозрівання. Мейотичні поділи тривають

безперервно протягом усього періоду зрілості. Цей процес проходить в статевих органах - сім'яниках – і не носить циклічного характеру. У сім'яниках дозріває одночасно велика кількість гамет, тому гонади статевозрілого чоловіка можуть служити джерелом клітин, які мейотично діляться, в будь-який момент. Тривалість перетворень клітин від сперматогоній до сперматозоїдів займає близько 8-9 тижнів. Цитогенетичний аналіз хромосом сперматозоїдів зазвичай проводять на стадії пахітени і діакінезу. Зрілі сперматозоїди після виходу із сім'яників під впливом численних гормонів у спеціальних органах (придатках) набувають стійкості до несприятливих факторів середовища.

Оогенез відбувається в яєчниках і теж починається в період ембріонального розвитку. Однак цей процес сильно відрізняється від сперматогенезу. Перший етап оогенезу, який включає формування оогоній і проходження першого мейотичного поділу, триває в ембріональних яєчниках. Так, у жіночого людського ембріону в віці п'яти місяців з'являються вже статеві клітини на стадії ооцита I. У плода жіночої статі до третього місяця вагітності відзначаються лише мітотичні поділи. Перші пахітени і диплотени спостерігаються в семимісячного плода. Потім мейоз затримується, формується ядерна мембрана, утворюється ядерце, і клітини входять в «фазу спокою» - *диктіотену*, яка триває до початку статевого дозрівання дівчинки. Клітини, що оточують ооцит, виконують функцію живлення, пізніше вони дадуть початок фолікулу, в який укладено ооцит.

У багат шаровому фолікулі під час поділу клітин утворюються порожнини, наповнені рідиною, а в них на яйценосному горбку, на фолікулярних клітинах знаходиться ооцит I. Зовні фолікул вкритий сполучнотканинними елементами, які відокремлюють його від тканини (строми) яєчника; називається фолікул за ім'ям дослідника, який вперше його описав, - *Граафовим пухирцем* (рис.9).

До моменту народження дівчинки в яєчниках плоду всі оогонії диференційовані в ооцити першого порядку, які пройшли стадії лептотени - пахітени і зупинилися в стадії диплотени. Перебування в цій стадії (диктіотени) триває весь постнатальний період життя жінки.



**Рис. 9.** – Будова пухирчастого фолікулу (графова пухирця): 1-зовнішня оболонка фолікула; 2 – внутрішня оболонка фолікула; 3 – порожнина фолікула з фолікулярною рідиною; 4 – яйценосний бугорок; 5 – яйцеклітина; 6 – блискуча зона; 7 – променистий віночок фолікулярних клітин; 8 – фолікулярні клітини.

Для диктіотени характерна морфологія хромосом типу «лампових щіток». Близько 90% всіх ооцитів дегенерують до початку статевого дозрівання. Оогенез знову продовжується з моменту статевого дозрівання протягом усього періоду статевої зрілості. Подальший розвиток клітини зі стадії диктіотени в зрілу яйцеклітину відбувається циклічно (менструальні цикли у людини, естральний - у тварин) по одній клітині щомісяця, і закінчується овуляцією. Тому ранні стадії редукційного мейотичного поділу у жінки можна аналізувати лише в ранньому ембріональному періоді, наступні стадії в звичайних умовах вивченню недоступні.

У першій половині кожного місяця лютеїнізуючий гормон (ЛН) стимулює мейоз, і він майже завершується (закінчується профаза I, розпочата в ембріональному періоді, метафаза I, анафаза I, телофаза I і протягом декількох хвилин - профаза II і метафаза II). Потім мейоз знову зупиняється. Овуляція також індукується гормоном ЛН.

*Овуляція* - вихід ооцита (яйця) з яєчника в порожнину тіла; регулюється гормонами гіпофіза, припиняється з настанням вагітності.

Кульмінаційним пунктом статевого розмноження є процес запліднення. У нормі запліднення складається з двох етапів: злиття чоловічої і жіночої статевих клітин (сингамія) і злиття їхніх ядер (каріогамія). Тому *заплідненням* називають спонукання жіночої статевої клітини до розвитку шляхом об'єднання в ній ядер чоловічої і жіночої статевих клітин (гамет). Овульована яйцеклітина оточена вінцем фолікулярних клітин, які живлять її в яєчнику. Тільки після розсіяння променистого вінця сперматозоїд може проникнути в

неї. Фаза, протягом якої під впливом гормонів сперми відбувається розсіювання фолікулярних клітин, називається *фазою активації яйця*. Запліднення відбувається в фаллопієвій трубці. Після проникнення сперматозоїда в яйцеклітину ядро сперматозоїда зазнає ряд змін і збільшується в розмірах; на цьому етапі воно називається *чоловічим пронуклеусом*. Мейоз в яйцеклітині завершується тільки після проникнення сперматозоїда в яйце. Тільки тоді завершується другий мейотичний поділ, навколо жіночого і чоловічого гаплоїдних наборів хромосом утворюється ядерна мембрана, зигота містить два «пронуклеуси». Ця стадія розвитку особливо чутлива до порушень, спричинених мутагенними факторами. Через кілька годин обидва пронуклеуси зливаються, утворюючи диплоїдне ядро; зигота починає ділитися шляхом мітозів, перетворюючись у бластулу, морулу, ембріон.

Відомо, що в жінок тільки одна з чотирьох клітин - продуктів мейозу - розвивається в ооцит, три інші формують полярні тільця-оотида, майже (або зовсім) позбавлені цитоплазми; в нормі вони не запліднюються. Крім того, донедавна вважалося, що мітохондрії успадковуються нащадками лише від матері, що дає можливість ооцитам передати новій зиготі повний набір цитоплазматичних компонентів (мітохондрій, інформаційну РНК). Але нині відомі наукові повідомлення про можливість передачі зиготі суміші отцовських і материнських мітохондрій. Механізми такого спадкування поки що невідомі, але сам факт його існування може бути корисним для клінічної діагностики. У переважній більшості випадків відмінності клітинної кінетики обумовлюють різницю між чоловічим і жіночим організмами в частоті трисомій, точкових мутацій.

Під час мейозу хромосоми різних пар (негомологічних) поведуться незалежно одна від одної, тобто представники різних пар гомологів можуть комбінуватися по-різному. Можлива кількість комбінацій батьківських і материнських хромосом у гаметах організму розраховується за формулою  $2^n$ , де  $n$  - гаплоїдна кількість хромосом (або кількість пар хромосом). Можлива кількість комбінацій хромосом у гаметах, отже, ступінь генетичної різноманітності гамет у різних видів організмів, показана в таблиці:

Вид організмів	Кількість пар хромосом у каріотипі	Можлива кількість генетично різних хромосом у гаметах
Аскарида кінська	2	$2^2 = 4$
Дрозофіла	4	$2^4 = 16$
Людина	23	$2^{23} = 8388608$



Якщо врахувати ще можливий обмін ділянками гомологічних хромосом (кросинговер), то кількість генетично різних гамет досягне астрономічних цифр. Ці процеси (кросинговер у пахітені профазі I мейозу, випадкове розходження генетично різних хромосом до полюсів клітини в анафазі I мейозу, випадкове злиття спадково різних гамет у зиготу) лежать в основі *комбінативної мінливості*.

Під час мейозу відбуваються два види генетичної рекомбінації (перегрупування спадкового матеріалу):

1) *незалежний розподіл хромосом до полюсів клітини*. Незрілі статеві клітини містять подвійний хромосомний набір (диплоїдний): один походить від хромосом материнської яйцеклітини, інший - від хромосом батьківського сперматозоїда. При розподілі хромосом подвійного набору члени кожної гомологічної пари розходяться до полюсів незалежно від інших пар. У результаті цього в людини серед 23 хромосом, які опинилися в одному дочірньому ядрі, наявні різні поєднання хромосом материнського і батьківського походження. Число таких поєднань дорівнює  $2^{23} = 8\,338\,608$ .

Оскільки кожна хромосома чимось відрізняється від свого гомолога, то процес рекомбінації батьківського і материнського генетичного матеріалу забезпечує спектр спадкової мінливості і генетичну неповторність індивідів навіть серед нащадків одного батька. При заплідненні практично рівноймовірна зустріч будь-якого сперматозоїда з овульованою яйцеклітиною, що ще подвоює число можливих варіантів генотипів дітей:

$$2^{23} \times 2^{23} = 8\,338\,608 \times 8\,338\,608 =$$

Незалежне розподілення гомологічних хромосом у мейозі лежить в основі незалежного розщеплення спадкових ознак у потомства.

2) *Обмін ділянками несестринських хроматид гомологічних хромосом - кросинговер*. У профазі мейозу гомологічні хромосоми вступають в тісну кон'югацію, контактуючи одна з одною строго ідентичними (гомологічними) ділянками. За участю спеціальних ферментів здійснюється розрив і перехресне з'єднання гомологів, у результаті чого виникають рекомбінантні хромосоми, частково батьківського, частково материнського походження.

Частота рекомбінації в результаті кросинговеру нижче, ніж в результаті незалежного розподілу різних пар гомологів. Тому ознаки, контрольовані генами тієї ж хромосоми, успадковуються зчеплено (разом), хоча зчеплення не є абсолютним. Частота кросинговеру пропорційна відстані між генами. Кожний ген в нормі займає певне місце в хромосомі - *локус*.

Біологічне значення мейозу полягає в підтримці видової сталості кількості хромосом при статевому розмноженні, продукуванні генетично нерівнозначних гамет і створенні генотипної різноманітності в потомстві.

## Лекція 7. Генетичні механізми визначення та диференціації статі. Зчеплене зі статтю спадкування ознак

*Стать* - це сукупність ознак і властивостей організму, що забезпечують його участь у відтворенні потомства і передачу спадкової інформації за рахунок утворення гамет. Стать властива як нижчим, так і вищим організмам і спадково обумовлена. Ознаки, за якими відрізняються особини різної статі, називаються первинними і вторинними статевими ознаками.

*Первинні статеві ознаки* – це морфологічні та фізіологічні особливості організму, які забезпечують утворення гамет і їх об'єднання під час запліднення. Це відмінності в будові зовнішніх і внутрішніх статевих органів (гонади, статеві шляхи, зовнішні статеві органи (геніталії) у людини і вищих тварин).

*Вторинні статеві ознаки* - ознаки і властивості організму, які відіграють деяку допоміжну роль в статевому розмноженні тварин (оперення у птахів, молочні залози у ссавців тощо). Під впливом статевих гормонів дія генів, що контролюють вторинні статеві ознаки, може бути пригнічена, в результаті чого спостерігається *псевдогермафродитизм*.

У тварин внаслідок наявності первинних статевих ознак спостерігається різностатевість і гермафродитизм, у рослин - одностатевість і дводомність.

Стать і статеві відмінності є адаптивними механізмами, що забезпечують процес комбінативної мінливості всередині виду і його ізоляцію.

*Співвідношення статей* - відносна частка чоловічих і жіночих особин в популяції. Розрізняють *первинне співвідношення статей*, яке визначається генетично при утворенні зигот, і *вторинне співвідношення статей* - змінене внаслідок дії різних факторів (різна життєздатність чоловічих і жіночих зигот, онтогенетичне перевизначення статі тощо) первинне співвідношення статей.

Найчастіше вторинне співвідношення зсувається в бік переважання жіночої статі, тому що у багатьох видів чоловіча гетерогаметна стать має меншу життєздатність. За статистикою, у людини на 100 новонароджених дівчаток припадає 106 хлопчиків, в дитячому віці - 103 хлопчика на 100 дівчаток, у юнацькому віці це співвідношення становить 100:100, у віці 50 років - 100 жінок на 85 чоловіків, а в 85 років – 100 жінок на 50 чоловіків.

Генетичними причинами відхилень в розщепленні за статтю можуть бути нерівномірність розходження хромосом в гамети гетерогаметної статі, наявність рецесивних леталей у статевих хромосомах, наявність у генотипі генів, що змінюють стать тощо.

### 7.1. Визначення статі та його типу

Стать контролюється цілою системою генотипу, яка передбачає взаємодію генів статевих хромосом і аутосом. Процес становлення статі є досить складним і супроводжується синтезом відповідних гормонів, диференціацією тканин (зародкової, соматичної, нервової).

*Визначення статі* - формування особин певної статі в залежності від комбінацій генетичних факторів, локалізованих в хромосомах (*генетичне визначення статі*), або від умов зовнішнього і внутрішнього середовища, в яких формуються гамети і зиготи (*фенотипне визначення статі*).

Розрізняють внутрішньоклітинне та міжклітинне визначення статі.

*Внутрішньоклітинне визначення статі* - тип визначення статі в комах, у яких відсутні статеві гормони і гени-диференціатори статі. Стать у цьому випадку визначається виключно генетичною конституцією клітин особини. Різні відхилення від норми при утворенні зиготи і при її поділі призводить до *гінандроморфізму* – аномалії статевого розвитку в комах, коли одна частина тіла за фенотипом і набором статевих хромосом є жіночою, інша - чоловіча внаслідок елімінації однієї X-хромосоми при поділі зиготи XX.

*Міжклітинне визначення статі* - властивий ссавцям і птахам тип визначення статі, що характеризується наявністю статевих гормонів і генів, що контролюють їх синтез.

У всіх тварин і дводомних рослин спостерігається приблизно рівна кількість організмів чоловічої і жіночої статі, тобто первинне співвідношення статей дорівнює 1:1. Це співвідношення подібне на розщеплення в моногібридному аналізуючому схрещуванні, коли одна з батьківських форм є гетерозиготною (Aa), інша - гомозиготною за рецесивними алелями (aa). Було зроблено припущення, що одна із статей є гомозиготною (наприклад, жіноча), інша - гетерозиготна (чоловіча), або навпаки. Сталість співвідношення 1: 1 спостерігається за умови утворення різних гамет у рівному співвідношенні, однакової ймовірності їх запліднення, однакової життєздатності утворених при цьому різних зигот.

Хромосомна теорія визначення статі вперше чітко пояснила, чому народжується приблизно рівна кількість хлопчиків і дівчаток. При утворенні статевих клітин у процесі редукційного поділу мейозу кількість хромосом зменшується вдвічі. В результаті одна половина сперматозоїдів у чоловіків отримує X, інша - Y-хромосому. Це відбувається тому, що на стадії метафази хромосоми утворюють пари, які в анафазі розходяться в дочірні клітини. У кожну дочірню гамету потрапляє одна статеві хромосома. У всіх гаметах жінки є по одній X-хромосомі. При злитті гамет одна половина яйцеклітин запліднюється X-містким сперматозоїдом (при цьому зигота XX дає особу

жіночої статі), інша половина яйцеклітин - Y-містким спермієм (зигота XY формує чоловічу стать). Отже, у людини стать дитини залежить від вмісту статевих хромосом у гаметах батька. Тому батьки, не вдоволені статтю народженої дитини, повинні пред'являти претензії не до дружини, а до самого себе.

Цитологічні дослідження показали, що в тварин особини чоловічої і жіночої статі розрізняються за набором хромосом. Хромосоми, за якими розрізняються організми чоловічої і жіночої статі, називаються *статевими хромосомами*. Ті з них, які однакові в особин чоловічої і жіночої статі і є парними у однієї із статей, отримали назву *X-хромосом*. Непарна статева хромосома, присутня в однієї статі і відсутня в іншій, названа *Y-хромосомаю*. Ті хромосоми, за якими чоловіча і жіноча стать не розрізняється, називаються *аутосомами*. Отже, в будь-якого виду особини обох статей мають однакові аутосоми і одну з X-хромосом. Розрізняються ж вони тим, що у однієї статі є дві X-хромосоми, а в іншій - X- і Y-хромосоми. Під час пахітени частина району короткого плеча X-хромосоми і коротке плече Y-хромосоми кон'югують, ці райони структурно гомологічні. У разі вільної рекомбінації генів, локалізованих в гомологічних сегментах X- і Y-хромосом, їх поведінка не відрізняється від поведінки аутосомних генів. Такі «псевдоаутосомні» X- і Y-зчеплені гени дійсно були ідентифіковані.

Гамети особин жіночої статі щодо статевих хромосом однакові, тому що в результаті мейотичного поділу кожна яйцеклітина отримує одну X-хромосому з двох. Особи чоловічої статі продукують гамети двох типів: з X- та Y-хромосомаю. Такі сперматозоїди утворюються в рівних кількостях у відповідності до механізму мейозу.

Стать, яка утворює однакові гамети щодо статевих хромосом, називається *гомогаметною*, а та, яка продукує гамети двох типів - *гетерогаметною*.

Статеві хромосоми відрізняються від аутосом поведінкою в профазі I мейозу. Під час формування гамет X- і Y-хромосоми сильно спіралізуються і рідко об'єднуються в біваленти. Тому вони в основному не формують тетради, хоча в деяких тварин під час профазі I статеві хромосоми частково кон'югують, що вказує на наявність в них ідентичних ділянок, які містять однакові гени. У зв'язку з особливою поведінкою пари X- і Y-хромосом в профазі I та їх неповною гомологічністю, вони, на відміну від аутосом, називаються *гетерохромосомами*.

Статеві хромосоми людини відрізняються від аутосом не тільки генетично, а й цитологічно, тобто своєю структурою. Статеві хромосоми багаті неактивними ділянками - гетерохроматином. Редуплікація їх відбувається асинхронно з аутосомами (запізнюється), а в гомогаметній статі одна з X-

хромосом зазвичай репродукується пізніше за інших. У мейозі вони часто сильно спіралізуються.

У людини Y-хромосома складається переважно з гетерохроматину, вона генетично інертна, несе мало активних генів, але відіграє велику роль у визначенні статі. За відсутності Y-хромосоми та при будь-якій кількості X-хромосом особина фенотипно визначається як жіноча. Наявність Y-хромосоми незалежно від кількості X-хромосом визначає розвиток чоловічої статі. Нерозходження статевих хромосом у мейозі та порушення генного балансу в клітинах людини викликають різні спадкові захворювання.

Людина генетично бісексуальна. Чоловіки мають гени, що контролюють визначення чоловічої статі, не тільки в Y-хромосомі, але в невеликій кількості вони містяться і в X-хромосомах, і в аутосомах. Чоловіки мають також гени жіночої статі. Жінки, як і чоловіки, також мають гени як жіночої, так в невеликій кількості і чоловічої статі. Розвиток тієї чи іншої статі залежить від сили і кількості генетичних визначників статі: F (жіночих) або M (чоловічих). У різних локусах хромосом людини знаходяться кілька генів F і M. Одні гени, що визначають стать, детермінують кількість і структуру речовин, які діють, як ембріональні статеві гормони, інші - контролюють будову білків-рецепторів цих гормонів тощо.

## **7.2. Особливості спадкування ознак, зчеплених зі статтю**

У тому випадку, коли гени досліджуваних ознак знаходяться в аутосомах, кількість яких однакова в особин обох статей, при реципрокних схрещуваннях розщеплення в  $F_2$  не залежить від статі. Результати розщеплення в прямих і зворотних схрещуваннях виявляються однаковими.

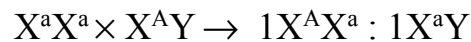
Зовсім інші результати розщеплення в потомстві спостерігаються тоді, коли вивчається спадкування ознаки, що контролюється генами статевих хромосом. У людини X- і Y-хромосоми різко різні морфологічно і структурно: Y-хромосома менше, має великий гетерохроматиновий район і Y-специфічні нуклеотидні послідовності. У зв'язку з цим гени X-хромосоми, за рідкісним винятком, не мають своїх алельних копій в Y-хромосомі, що служить причиною гемізіготності чоловічої статі.

*Гемізіготність* - випадок, коли в хромосомному наборі особини є тільки одна з пари гомологічних хромосом, одна статева хромосома або пара різних статевих хромосом. Отже, така особина за генами статевих хромосом не може бути ані гомо-, ані гетерозиготною. Гемізіготними за генами X-хромосоми є особи гетерогаметної статі (XY та XO).

Унаслідок того, що в гетерогаметній статі більшість генів X- і Y-хромосом знаходиться в гемізіготному стані, рецесивні ознаки, контрольовані генами

статевих хромосом, у гетерогаметних осіб здатні проявлятися. У гомогаметної ж статі рецесивні гени зазвичай фенотипно не виявляються, оскільки домінантні алелі цих генів знаходяться в гомологічній Х-хромосомі.

Ознаки, що контролюються генами статевих Х- або Y-хромосом, називаються *ознаками, зчепленими зі статтю*. У людини низка ознак (гемофілія, атрофія зорового нерва, дальтонізм та інші) зчеплені з Х-хромосою. В Y-хромосомі людини є ділянки, гомологічні Х-хромосомі, тому можливі часткова кон'югація та обмін ділянками, що вносить деякі відхилення від типового спадкування *cris-cross* (хрест-навхрест), коли ознаки матері передаються синам, а ознаки батька - дочкам:

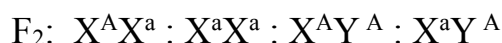
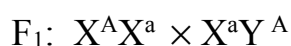
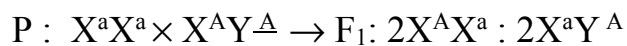


Наведемо приклад спадкування ознаки, зчепленої зі статтю. У людини таким чином успадковується гемофілія. Рецесивний ген, який контролює гемофілію, знаходиться в Х-хромосомі. Гомозиготи за цим геном ( $X^hX^h$ ) летальні на ембріональній стадії, а гетерозиготні жінки ( $X^HX^h$ ), є носіями хвороби; чоловіки страждають на гемофілію, якщо їх Х-хромосома несе алель h ( $X^hY$ ). Залежно від генотипів чоловіків і жінок у шлюбі можливі різні схеми спадкування гемофілії:

- 1)  $X^HX^H \times X^hY \rightarrow X^HX^h : X^HX^h : X^HY : X^HY$
- 2)  $X^HX^h \times X^HY \rightarrow X^HX^H : X^HX^h : X^HY : X^hY$
- 3)  $X^HX^h \times X^hY \rightarrow X^HX^h : X^hX^h : X^HY : X^hY$

Гени, що знаходяться тільки в Y-хромосомі, визначають *голандричні ознаки*, що передаються від батька синові (наприклад, синдактилія - перетинчасті зрощення другого і третього пальців ноги, гіпертрихоз вух і інші).

Якщо гени Х-хромосоми мають алелі в Y-хромосомі, спостерігається *спадкування, частково зчеплене зі статтю*. При цьому рецесивний алель проявляється лише в разі гомозиготності матері або батька. Цікаво, що при схрещуванні рецесивних і домінантних гомозигот за даним геном через одне покоління спостерігатиметься поява аналогічних гомозигот, статева приналежність яких буде такою ж, як і у батьківських форм:



Таким чином, якщо певний ген знаходиться як в Х-, так і в Y-хромосомі і є причиною спадкової хвороби в гомозиготної матері, то хвороба може знову з'явитися через покоління і тільки в онучок. У людини такі хвороби, як рак шкіри, загальна кольорова сліпота успадковуються саме за такою схемою.

Слід розрізняти також *ознаки, залежні від статі*. Спадкування таких ознак контролюється статтю; характер їх домінування в гетерозиготі залежить від

статі особини. Так, той самий алель може бути домінантним в осіб однієї статі і рецесивним - у протилежної статі. Проявлення залежних від статі ознак визначається специфічною дією чоловічих і жіночих статевих гормонів. Так успадковується облісіння чоловіків: гетерозиготні за геном облісіння (Oo) і гомозиготні (oo) чоловічі особини лисі, а гетерозиготні жіночі (Oo) - ні. Домінування в цьому випадку визначається кількістю чоловічих і жіночих статевих гормонів у крові.

Серед вторинних статевих ознак виділяють *ознаки, обмежені статтю*. Генетичну інформацію про них несуть аутосоми або статеві хромосоми обох статей, але фенотипно ці ознаки проявляються лише в однієї статі. Так, бики несуть гени, що визначають жирномолочність, півні - гени несучості, але проявляються вони тільки у самок, у самців ці гени не активні.

### **7.3. Дозова компенсація генів статевих хромосом. Статевий хроматин**

При вивченні експресії генів, локалізованих у статевих хромосомах, головною проблемою залишалось питання, яким чином діють гени і генні продукти на диференціацію спеціалізованих тканин організму в ембріогенезі, на формування генеративної тканини.

Незважаючи на те, що в більшості видів клітини жіночої статі мають дві X-хромосоми, а чоловічої - лише одну, а також що X-хромосома містить більше 150 генів, а Y-хромосома генетично інертна, рівень експресії зчеплених з X-хромосомою генів у самців і самок майже однаковий. Це означає, що існує генетичний механізм компенсації дози генів, залежний від X-хромосоми.

У плацентарних ссавців (наприклад, миші, кішки, людини) дозова компенсація генів статевих хромосом здійснюється за рахунок інактивації (гетерохроматизації) однієї із двох X-хромосом. Завдяки цьому інактивована X-хромосома самок представлена в інтерфазних ядрах соматичних клітин у вигляді інтенсивно забарвленого за Фельгеном тільця, що знаходиться біля ядерної оболонки, містить ДНК та РНК, виявлене в нервових, епітеліальних тканинах, гладких м'язах, в органах (печінка, серце, шкіра), залози хребетних (ссавці, птахи, людина), у безхребетних, у рослин. Це тільце отримало назву *статевий хроматин* або *тільце Барра*, вперше виявлено в 1949 році М.Барром і Ч.Бертрамом при вивченні нейронів кішки. Воно присутнє у багатьох тварин і завжди тільки в особин жіночої статі.

У хребетних і людини статевий хроматин з'являється в ранньому онтогенезі на стадії гастрული, але раніше розвитку гонад (статевих залоз). На його локалізацію, форму і структуру не впливають статеві гормони, отже, тільце Барра не є вторинною статевою ознакою. Таким чином, статевий хроматин в інтерфазних ядрах обумовлений спіралізацією однієї з X-хромосом, інактивація

якої є механізмом, що вирівнює баланс генів статевих хромосом у клітинах самців і самок (тобто це один з механізмів дозової компенсації генів).

У 1961 році англійська дослідниця М.Лайон висунула гіпотезу про механізми інактивації однієї з X-хромосом клітин жіночого організму. Основні положення цієї гіпотези такі:

1) одна з двох X-хромосом клітин жінки неактивна; 2) неактивна хромосома може бути батьківського або материнського походження (тобто отримана від батька або від матері); 3) інактивація X-хромосоми відбувається в ранньому ембріогенезі і зберігається під час подальшого розмноження і розвитку клітинної лінії.

Серією експериментальних досліджень ця гіпотеза була підтверджена. Материнські і батьківські хромосоми самок інактивуються в різних клітинах ембріона за законом випадковості. Тому особини жіночої статі, гетерозиготні за генами X-хромосоми, є мозаїками: у різних клонах клітин експресуються різні алелі гетерозиготи. Прикладом можуть служити кішки з черепаховим забарвленням, які мають мозаїку шерсті з чорних і жовтих плям. Кошенята – самці від таких матерів завжди або жовті, або чорні – експресуються або ген *yellow coat* (Cy), або ген *black coat* (CB). Плямисте черепахове забарвлення кішок (генотип CUCB) обумовлене випадковою інактивацією X-хромосоми в ранньому періоді розвитку. Клони клітин, що виникли при поділі клітини з інактивованим алелем Cy, будуть чорними (експресується ген CB), а плями жовтої шерсті виникають внаслідок розмноження клітин з інактивованим алелем CB.

Жінки, гетерозиготні за генами X-хромосом, теж є мозаїками. Наприклад, у жінок-гетерозиготних носіїв зчепленого зі статтю рецесивного гена ангідрозної ектодермальної дисплазії (синдром Кріста - Сіменса), що обумовлює відсутність зубів і потових залоз, ця мутація проявляється лише в деяких місцях щелеп і поверхні шкіри (мозаїцизм). Відомі жінки - мозаїки за дією генів, що контролюють функцію ферментів, факторів згортання крові та інші.

Статевий хроматин присутній в клітинах різних тканин тільки осіб жіночої статі та лише при хромосомних аномаліях (XXY, XXXY) - в клітинах чоловіків. Навіть якщо в жінок в ядрі клітини декілька X-хромосом (декілька тілець Барра), активною залишається лише одна X-хромосома; вона інактивується не вся, частина короткого плеча залишається генетично активною.

Інактивація X-хромосоми в певній мірі залежить від стадії клітинного циклу і фізіологічного стану організму. За наявності зайвого або відсутності тільки Барра в клітинах букального епітелію слизової оболонки (ротової порожнини) можна діагностувати деякі види спадкових захворювань (наприклад, 47, XXY



або 48, XXYY - класичний синдром Клайнфельтера, синдром Шерешевського - Тернера - каріотип 45, XO).

У поліплоїдних клітинах кількість тілець статевого хроматину відповідає плоїдності. За формулою Гарднера, кількість тілець Барра  $V = X - P / 2$ , де  $X$  - число  $X$ -хромосом,  $P$  - ступінь плоїдності клітини. У звичайних, неполіплоїдних клітинах кількість тілець статевого хроматину дорівнює числу  $X$ -хромосом мінус одиниця ( $V = X - 1$ ).

Механізм інактивації  $X$ -хромосоми не з'ясований. Відомо, що в дрозофіли при дозовій компенсації регулюється не активність усієї  $X$ -хромосоми, а кожного гена окремо. Якщо ген аутосоми перенести в  $X$ -хромосому, то регуляція його активності по типу компенсації дози не спостерігається. Отже, цей механізм регуляції специфічний саме для генів статевої  $X$ -хромосоми; його пояснюють наявністю гіпотетичного гена - компенсатора в  $X$ -хромосомі, який не піддається дозовій компенсації і обумовлює синтез інгібітора транскрипції генів  $X$ -хромосоми. Чим більше  $X$ -хромосом, тим більше синтезується інгібітора і тим нижче активність відповідних генів. Вчені припускають також існування аутосомного компенсатора, що забезпечує синтез активатора транскрипції генів  $X$ -хромосоми.

#### **7.4. Розвиток статі та її порушення в людині**

У людини за визначенням статі слідує її *диференціація*, тобто розвиток статевих відмінностей (формування гонад; анатомічних, фізіологічних, біохімічних механізмів, що забезпечують схрещування особин обох статей). Оскільки організм людини бісексуальний, зародкові гонади ембріонів виявляються індиферентними в статевому відношенні та складаються із зовнішнього шару тканини - *кортекса* (cortex) (в процесі диференціації з нього розвиваються жіночі статеві органи) і внутрішнього шару - *медули* (medulla), з якого розвиваються сім'яники. Під час диференціації статі відбувається розвиток одного з шарів гонад і пригнічення іншого. Цей процес регулюється статевими гормонами, які виділяються ендокринними залозами та зародковими гонадами. Рівень гормональної секреції контролюється балансом генів. Переважання генів-диференціаторів чоловічої статі призводить до підвищеної секреції чоловічих статевих гормонів і до формування чоловічої статі, переважання жіночих гормонів - до розвитку жіночої статі. Відповідно до цього у чоловічої статі медулярна тканина розвивається швидше і пригнічує діяльність кортикального шару. В результаті зачаткова гонада перетворюється в сім'яники. У жіночої статі кортекс пригнічує розвиток медули і з нього утворюються жіночі гонади - яєчники. Відповідно до цього диференціюються і статеві шляхи. В особин чоловічої статі на ранніх стадіях ембріонального

розвитку переважає чоловіча гормональна речовина - *медуларін*, а в жіночого – *кортикальний гормон*.

Подальша диференціація статі, зокрема формування вторинних статевих ознак, також триває під впливом гормонів. Гормони - це ті інструменти, за допомогою яких гени зародка направляють його статевий розвиток.

У людини статева диференціація ембріона починається з утворення гонад. У 6-тижневого ембріона довжиною 12 мм стать ще не помітна, гонади зовні однакові. У зародка довжиною 13 мм проявляються перші ознаки чоловічих гонад - сім'яників. Гонади жіночого ембріона диференціюються в яєчники на тиждень пізніше. В 12-тижневому віці стать ембріона людини добре розрізняється.

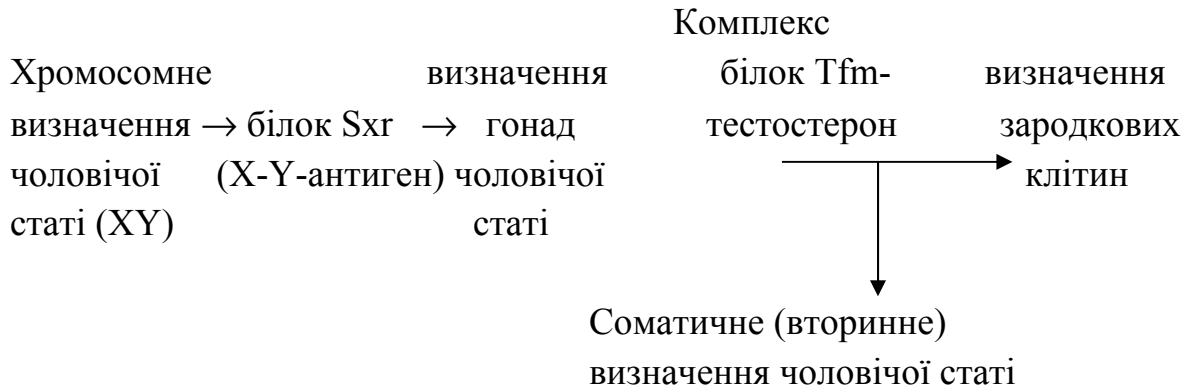
На хромосомному рівні склад хромосом ядра визначає статеву диференціацію гонад, які розвиваються або в сім'яники (при хромосомному складі зиготи  $2A + XY$ ) або в яєчники (при хромосомному типі визначення статі  $2A + XX$ ). Сім'яники продукують тестостерон, у цьому випадку розвиток триває за чоловічим типом. Інший гормон сім'яників - Х-фактор пригнічує розвиток яєчників і фаллопієвих труб. Отже, розвиток сім'яників і продукція чоловічих гормонів - результат експресії генів Y-хромосоми.

Розвиток зигот за чоловічим типом можливий лише за наявності зчепленого з Х-хромосомою гена ( $Tfm+$ ), який контролює утворення зв'язуючого тестостерон білка, що знаходиться в цитоплазмі клітин, як самців, так і самок. Цей білок виконує функцію регулятора, який активізується, зв'язуючи тестостерон. Комплекс білок-тестостерон входить в ядро і активізує гени, відповідальні за диференціацію клітин за чоловічим типом. Білок гена, що визначає чоловічу стать в організмі, приєднується до молекули ДНК і злегка «згинає» її в потрібному напрямку. Із зігнутої ДНК не може транскрибуватися РНК, і це зупиняє виробництво білка, відповідального за розвиток жіночих статевих органів.

Введення тестостерону в зародок генотипу XX або в кастровані зародки XY викликає розвиток всіх вторинних статевих ознак самця. Однак через відсутність Х-фактора у таких ембріонів розвиваються не тільки чоловічі, а й жіночі статеві органи, що призводить до гермафродитизму.

Найважливіше значення для експресії генів Y-хромосоми має домінуючий ген *sex-reversed* ( $Sxr$ ). Наявність гена  $Sxr$  у Х-хромосомі призводить до того, що зиготи XX розвиваються за чоловічим типом з утворенням сім'яників. Сперматогенез в цьому випадку відсутній. Такі самці є мозаїками щодо функції генів, зчеплених зі статтю. Аномальна Х-хромосома, характерна для самців  $XXSxr$ , виникає внаслідок генетичної рекомбінації між хромосомами X і Y.

Загальна схема подій, що відбуваються у ссавців у процесі визначення первинних і вторинних статевих ознак, представлена на **рис.10**.



**Рис. 10.** - Послідовність подій при визначенні чоловічої статі в ссавців

Зміна активності гормональної секреції то однієї, то іншої статі призводить до розвитку інтерсексуальних форм, які називаються *гермафродитами*. Гермафродит - це двостатеві організм, у якого утворюються і чоловічі, і жіночі статеві клітини (гамети). Іноді істинну стать людини визначити нелегко.

У 1936 році переможниця XI Олімпіади в бігу на 800 м виявилася гермафродитом. Коли в неї видалили яєчники, вона перетворилася в чоловіка. З цього часу перед змаганнями визначається істинна стать спортсмена за наявністю статевого хроматину. Осіб із проміжною статтю (гермафродитів, інтерсексів) можна поділити на наступні групи:

1) справжні гермафродити, які мають чоловічі і жіночі статеві залози.

Серед них, в свою чергу, можна виділити три групи:

а) гермафродити, в яких на одній стороні яєчники і сім'яники, а на іншій - тільки протоки статевих залоз; б) гермафродити з двосторонніми сім'яниками і яєчниками; в) гермафродити, в яких на одній стороні яєчник, а на іншій - сім'яник.

2) гермафродити тільки з сім'яниками - псевдогермафродити.

3) гермафродити тільки з яєчниками - псевдогермафродити.

Основні причини виникнення гермафродитизму досі не виявлені. Гермафродит може формуватися і за нормальним набором хромосом (XX або XY). Ступінь гермафродитизму також визначається силою генетичних детермінантів статі F або M. Хромосомні перебудови (аберації) як першопричина інтерсексуальності в тварин не описані. Існує думка, що інтерсексуальність є спадковою ознакою.

Отже, в людини гени-диференціатори жіночої статі локалізуються головним чином в X-хромосомі, а чоловічі - в Y-хромосомі і в аутосомах. Хоча Y-хромосома людини містить гени, що регулюють утворення структур сім'яників, такі структури можуть, мабуть, розвиватися і при відсутності Y-хромосоми,

оскільки гени-диференціатори чоловічої статі присутні також в аутосомах. Ця концепція підтверджується тим, що в свиней-інтерсексів із жіночим генотипом також були присутні і сім'яники. У них за відсутності Y-хромосоми розвиваються сім'яники в результаті дії аутосомних чоловічих генів-диференціаторів статі. Таким чином, основною причиною появи інтерсексів, ймовірно, є обмежений статтю рецесивний ген інтерсексуальності в поєднанні з аутосомальними генами-модифікаторами.

Іншими порушеннями визначення та диференціації статі у людини (а також у дрозофіли) є наявність у популяціях генетичних надсамців і надсамок. «Надчоловіки» мають каріотип з надлишком статевих хромосом (XXY, XXYY, XXXY), «наджінки» - XXX (трисомія - X), XXXX. У людини існують різні інші форми порушення статевого розвитку, наприклад, *гінекомастія* - сильний розвиток молочних залоз у чоловіків.

Відома патологія, що спостерігається в жінок з XY- набором хромосом, яка називається *тестикулярною фемінізацією*. Такі жінки безплідні, є жінками за зовнішністю, але чоловіками за каріотипом. Судячи за численними свідченнями, однією з таких жінок була англійська королева Єлизавета, яка не виходила заміж, не мала спадкоємців і, хоча не була абсолютно байдужою до чоловіків, мала чоловічі риси характеру і розумові здібності. У разі тестикулярної фемінізації клітини мутантних ембріонів XTfmY абсолютно нечутливі до дії тестостерону, внаслідок цього все вторинні статеві ознаки зародка розвиваються не за чоловічим, а за жіночим типом. Однак, внаслідок наявності Y-хромосоми, замість яєчників у таких осіб розвиваються сім'яники, що пригнічують за рахунок X-фактора розвиток фаллопієвих труб і матки, внаслідок чого виникає сліпа вагіна.

Раніше вказувалося, що приблизне числове співвідношення статей в популяції людей 1: 1. Однак це співвідношення встановлюється лише до періоду статевої зрілості людей. Первинне ж співвідношення статей у людини таке: 125-135 зачатих хлопчиків на 100 дівчаток. Оскільки смертність хлопчиків першого року життя на 30% вище, ніж дівчаток, згодом це співвідношення змінюється в бік переважання кількості дівчаток. На вторинне співвідношення статей впливають такі фактори, як війни, рівень життя і, особливо, харчування.

Помічено, що частка хлопчиків вище серед первонароджених і зменшується в наступних народженнях. Різні сім'ї відрізняються одна від одної переважаними можливостями народження хлопчиків або дівчаток. Відомі родоводи з незвичним співвідношенням статей. У науковій літературі описаний випадок, коли в одній родині протягом низки поколінь народилося 72 дочки без жодного сина. Він може бути пояснений якимись аномаліями випадкового розподілу статевих хромосом у гаметах, які мають генетичний характер.

За Біблією, створення жіночої статі є вторинним, похідним від чоловічої: «І створив Господь з ребра, взятого у чоловіка, дружину і привів її до людини». Однак, французській фізіолог професор А.Йост після багаторічних досліджень дійшов протилежного висновку. Виявляється, вторинна стать не жіноча, а чоловіча. В результаті експериментів професора А.Йоста з'ясувалося, що запліднена яйцеклітина сама по собі має тенденцію розвиватися за жіночим типом. І тільки, якщо на ранньому етапі розвитку вона зазнає впливу чоловічих факторів визначення статі, внесених Y-хромосоною, вона повертає з цього шляху і перетворюється в чоловічий ембріон. У людини цей процес відбувається через 40-45 днів від початку розвитку зиготи, і тоді, вже до 10-го тижня у плода формуються чіткі ознаки чоловічої статі. Професор А.Йост вважає, що саме такий шлях розвитку запрограмований в яйцеклітині, а зміна його пов'язана з пригніченням цієї програми іншою, «чоловічою» програмою за допомогою гормону-інгібітора. Якщо перемога «чоловічої» програми розвитку виявляється лише частковою внаслідок неповного пригнічення розвитку за жіночим шляхом, народжується дитина, яка є хлопчиком за генотипом (оскільки його клітини містять хромосоми XY), але має всі ознаки жінки, хоча замість яєчників у нього сім'яники (тестекулярна фемінізація).

Найкращим доказом спадкової бісексуальності тваринних організмів є зміна статі в онтогенезі в природних або штучних умовах. *Перевизначення статі* - природна або штучна зміна однієї статі в іншу внаслідок бісексуальної потенції організмів. Вона можлива на початку диференціації статі і в експериментальних умовах регулюється рівнем гормонального насичення ембріону. Особини, що розвиваються при цьому, мають генотип однієї статі, а фенотип і, в деяких випадках, первинні статеві ознаки - іншої статі.

## Лекція № 8

### Мутаційні процеси в популяціях людини

У сучасній медицині все частіше використовують генетичні методи. Це пов'язано з кількома важливими обставинами. По мірі накопичення знань про закономірності індивідуального розвитку організму людини стає ясно, що ріст і розвиток задані генетичною програмою, успадкованою від батьків через гамети.

У сучасному світі зростає значення генетично обумовлених захворювань. За даними світової статистики, близько 5% новонароджених з'являються на світ з тими чи іншими генетичними дефектами; генетичні дефекти є причиною 40% мимовільних викиднів. В економічно розвинених країнах, де досягнуто значних

успіхів у боротьбі з екзогенними причинами хвороб, смертність дітей від вродженої і спадкової патології займає одне з перших місць.

Прогрес у вивченні ряду поширених захворювань (ішемічна хвороба серця, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, цукровий діабет, шизофренія, епілепсія, онкологічні захворювання) свідчить про суттєве значення спадкової схильності.

Наше життя висить на волосині в буквальному сенсі слова. Це подвійна нитка ДНК довжиною близько 1 м, яка знаходиться у всіх клітинах людського організму. Ця нитка управляє утворенням нових клітин, будучи матрицею, і регулює вироблення білків, відповідальних за розвиток клітин. Нитку ДНК можна порівняти з магнітною стрічкою, на якій записані програми управління життям і відтворення клітин. Спадкова передача ознак від батьків потомству - консервативний процес, хоча ця консервативність не є абсолютною, оскільки в іншому випадку неможлива була б еволюція. Інформація, закодована в нуклеотидній послідовності ДНК, як правило, в точності відтворюється в процесі реплікації, що приводить до виникнення двох молекул ДНК, тотожних одна одній і вихідній батьківській молекулі. Іноді, однак, при реплікації відбуваються «помилки»: в результаті з'являються дочірні клітини, що відрізняються від батьківської послідовністю азотистих основ ДНК або загальною кількістю ДНК.

ДНК протягом життя людини піддаються постійному впливу продуктів життєдіяльності клітини, факторів зовнішнього середовища (іонізуюче випромінювання, хімічні сполуки, надвисокочастотний вплив, ультрафіолет, вірусні інфекції). Пошкодження, що виникають в соматичних клітинах, проявляються розвитком імунодефіцитних станів, онкологічною трансформацією, передчасним старінням. Зміни в статевих клітинах людини можуть призвести до спадкових змін у наступних поколіннях.

Необхідно розрізняти мутаційний і сегрегаційний генетичний тягар популяцій. Нові мутації, що виникають у гаметах у результаті мутагенних впливів зовнішнього середовища та не спостерігаються у висхідних поколінь, становлять *мутаційний генетичний тягар популяцій*. Певну частину загального генетичного популяційного тягара складають патологічні рецесивні і нелетальні домінуючі генні мутації, які у вигляді захворювань успадковуються від батьків, прабабків і передаються потомству, представляючи собою *сегрегаційний генетичний тягар популяцій* (від лат. Segregatio - вищеплення).

У нормі всі пошкодження ДНК впізнаються і усувають (репарують) спеціальні ферментні системи клітини. Однак зі збільшенням віку матері або батька, при інтенсивній дії названих вище чинників підвищується ймовірність виникнення хромосомних і/або генних аномалій. Для жінок цей поріг

доводиться на вік приблизно 35 років. Із погіршенням генетичного матеріалу знижується точність поділу клітин і розподілу хромосомного матеріалу в статевих клітинах. Старіння статевих клітин проявляється в підвищенні частоти мутацій, пошкодженні яйцеклітин, зниження стійкості хромосом до дії хімічних мутагенів.

В цілому, за А. Кнудсоном (1986), величина постнатального генетичного тягаря становить 0,2, тобто у 20% членів популяції існує ймовірність розвитку генних спадкових хвороб (моногенних, полігенних або спричинених мутаціями генів соматичних клітин). Генетичний тягар людства виражається також у вигляді безпліддя, мимовільних викиднів, мертвонароджень, вроджених вад і розумової відсталості. Встановлено, що спадковими аномаліями хромосом або генів обумовлено понад чотири тисячі хвороб людини. Хворих із успадкованими дефектами (сегрегаційний генетичний тягар) у популяціях людини небагато, оскільки такі хворі або вмирають в дорепродуктивному віці, або практично стерильні. Сьогодні найбільша увага приділяється вивченню мутаційного генетичного тягаря популяцій, тобто спадкових дефектів, які не передаються у спадок, а в кожному поколінні з'являються спорадично внаслідок появи мутацій у гаметах батьків. Таким чином, причинами спадкових захворювань людини є мутації.

*Мутації* - стійкі, стрибкоподібні зміни в спадковому апараті клітини, не пов'язані зі звичайною рекомбінацією генетичного матеріалу; певним чином впливають на прояв ознаки. Вони постачають матеріал для природного добору в процесі еволюції. За характером походження мутації поділяються на *природні* (спонтанні) і *штучні* (індуковані, експериментальні). За генетичним проявом мутації можуть бути *домінантними*, які проявляються в гетерозиготному стані в поколінні їх виникнення і розщеплюються в наступному поколінні, і *рецесивними*, які проявляються, якщо мутантний ген виявиться в гомозиготному стані. Залежно від характеру ознаки або властивості, контрольованої мутантним геном, розрізняють мутації *морфологічні, фізіологічні, біохімічні*. За відносним впливом на життєздатність і плодючість організму мутації поділяються *корисні, нейтральні, шкідливі*. Якщо мутація спричинює загибель організму, вона називається *летальною*. Летальні мутації (леталі) - мутації, які спотворюють структуру принципово важливих ділянок поліпептидів, що викликає розлади функцій, порушень розвитку і загибелі організму. Летальні мутації є причиною мимовільних викиднів, мертвонароджень або народження нежиттєздатних немовлят.

Найпоширенішою є класифікація мутацій за зміною генотипу, заснована на обліку характеру зміни спадкової структури ядра (рис.11).

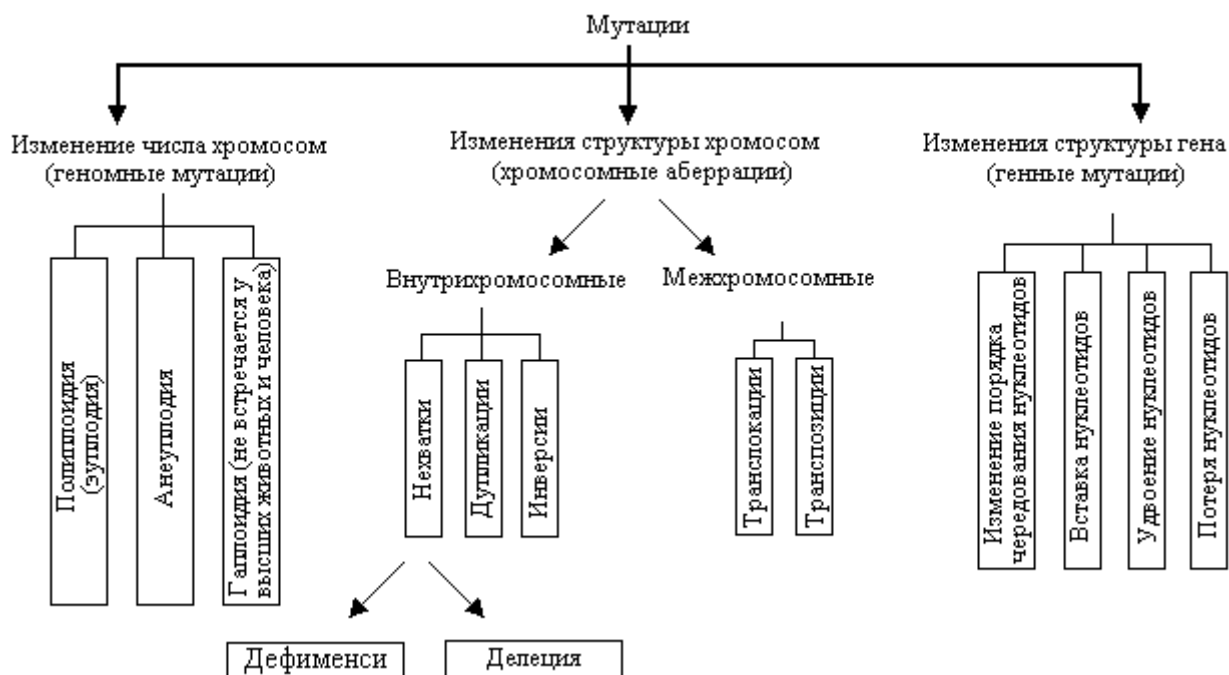


Рис 11.- Класифікація основних типів мутацій за характером змін генотипу

### 8.1. Генні мутації

Розрізняють *генні мутації*, що зачіпають лише один або кілька нуклеотидів у межах одного гена, і *хромосомні мутації*, що призводять до зміни кількості хромосом у клітині або кількості або послідовності генів у хромосомі. Розглянемо спочатку генні мутації.

*Генні, або точкові мутації* виникають, коли послідовність азотистих основ ДНК гена дещо змінюється і потомству передається нова нуклеотидна послідовність. Існують два основні класи генних мутацій: 1) *заміна пар основ*, коли одна або декілька нуклеотидних пар в ДНК замінюються іншими; 2) *мутації із зсувом рамки зчитування*, обумовлені вставкою (*інсерція*) або випадінням (*делеція*) одного або декількох нуклеотидів. Мутації, що зачіпають лише одну пару основ і призводять до її заміни на іншу, подвоєння або делеції (відсутності одного нуклеотиду ДНК) називають *точковими мутаціями*.

Заміни основ виникають наступними шляхами:

1. Заміна одного пурину на інший або одного піримідину на інший - *транзиції*. Можливі 4 типи транзицій:  $A \leftrightarrow G$ ,  $T \leftrightarrow C$ .

2. Заміна пурину на піримідин і навпаки - *трансверсії*. Він можуть бути восьми типів:  $A \leftrightarrow T$ ,  $G \leftrightarrow C$ ,  $A \leftrightarrow C$ ,  $G \leftrightarrow T$ .

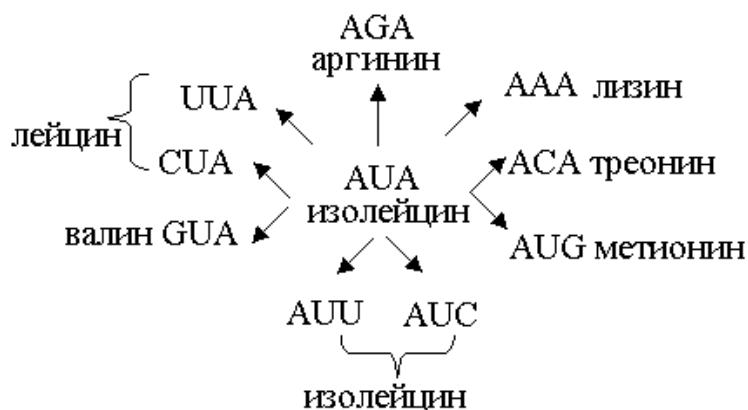
Тип заміни основ залежить від особливостей мутагенного впливу та від того, яка послідовність нуклеотидів оточує змінену основу.



У науковій літературі спонтанні мутації розглядаються як побічні продукти нормальних процесів клітинної фізіології. У зв'язку з цим необхідно згадати концепцію Р. фон Борстела: "мутації виникають у результаті помилок трьох «Р»: реплікації, репарації, рекомбінації".

Мутації заміни основ призводять до появи двох типів мутантних кодонів мРНК - зі зміненим змістом (міссенс) і безглузлого (нонсенс).

Заміни пар основ в нуклеотидній послідовності структурного гена часто призводять до зміни послідовності амінокислот у складі білка, що кодується цим геном. Так виникають *міссенс-мутації*. За таблицею генетичного коду можна визначити, що триплет AUA в мРНК кодує амінокислоту ізолейцин. Заміна однієї основи в першому, другому чи третьому положеннях кодону може дати дев'ять нових кодонів, два з яких, як і раніше, визначають ізолейцин, тоді як сім інших кодують у сукупності шість нових амінокислот (рис.12).



**Рис.12.-** Точкові мутації заміни азотистих основ

Однак це відбувається не завжди в силу виродженості (надлишковості) генетичного коду.

З таблиці генетичного коду видно, що заміни основ у другій позиції триплету завжди призводять до зміни амінокислоти, що кодується (або до утворення сигналу термінації). Заміни першого нуклеотиду триплету майже завжди дають той самий ефект (виключення складають лише заміни UUA або UUG на GUA або GUG і навпаки, оскільки всі ці триплети кодують лейцин, а також заміни AGA і AGG на CGA або CGG і навпаки, так як всі ці триплети кодують аргінін). Однак заміна третього нуклеотиду триплету часто не викликає зміни його змісту, оскільки велика частина надмірності генетичного коду відноситься саме до третьої основи триплету. Триплети, що кодують ту ж саму амінокислоту, називається *синонімічними*.

Отже, оскільки генетичний код вироджений, не всяка мутація в кодоні призводить до заміни амінокислоти (тому вона називається *нейтральною мутацією*). Не всяка заміна амінокислоти відіб'ється на функціональній

активності білка. Тому в обох випадках мутація залишиться не виявленою. Це пояснює, чому частота мутацій у гені і зустрічальність мутантів по ньому можуть не збігатися.

Іноді міссенс-мутація може мати серйозні наслідки для організму (наприклад, поява гемоглобіну S при серповидноклітинній анемії у людини). Гемоглобін S - варіант нормального гемоглобіну A, який складається з двох ідентичних  $\alpha$ -ланцюгів і двох ідентичних  $\beta$ -ланцюгів. Особи, гомозиготні за мутантним алелем, що кодує синтез аномального  $\alpha$ -ланцюга, страждають важкою формою гемолітичної анемії. В умовах нестачі кисню гемоглобін S утворює кристалоподібні зчеплення, що порушують морфологію еритроцитів; вони подовжуються, приймаючи серповидну форму. Аномальні клітини можуть закупорити дрібні судини і припинити доступ кисню до тканин. Порівняння амінокислотних послідовностей  $\alpha$ -ланцюгів гемоглобінів A і S показало, що різниця між ними визначається заміною тільки однієї амінокислоти: глютамінова кислота внаслідок місенс-мутації замінена на валін (рис. 13).



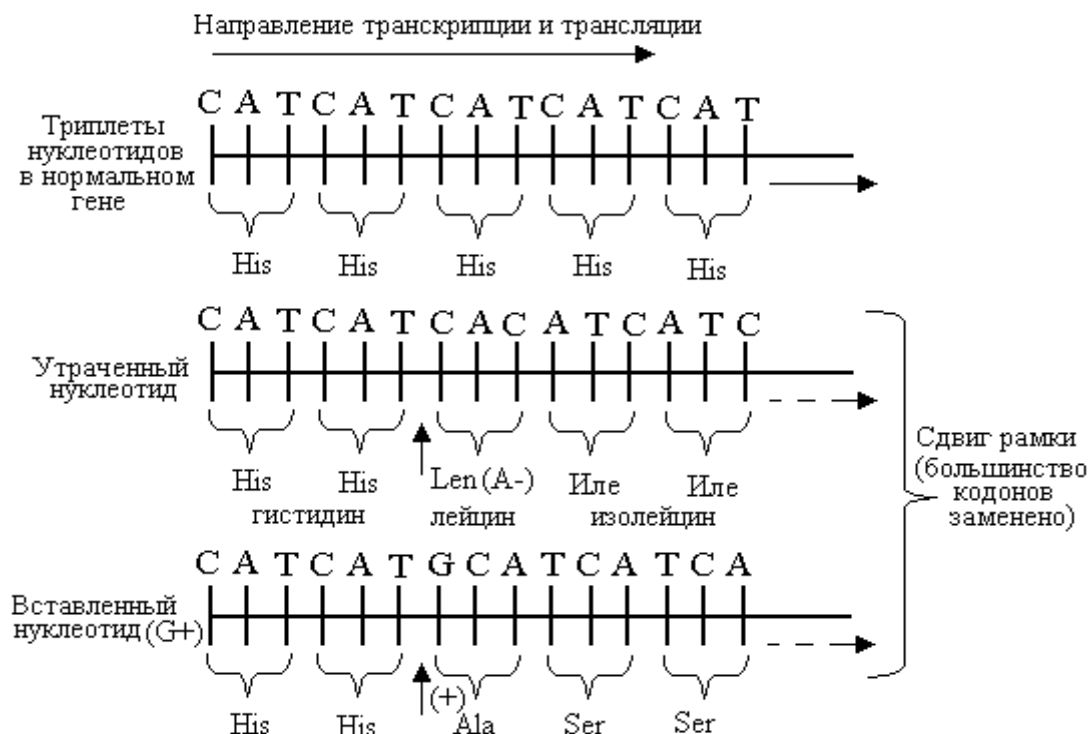
**Рис.13.** - Перші сім амінокислот у  $\beta$  - ланцюгу гемоглобіну людини.  $\beta$  - ланцюг складається з 146 амінокислот. Заміна глютамінової кислоти на валін у шостому положенні призводить до важкого спадкового захворювання – серповидноклітинної анемії

За характером впливу на активність ферментів розрізняють наступні типи місенс-мутацій: 1) *ті, що розтікаються* (лікові), які знижують рівень синтезу ферментів або призводять до утворення менш активних ферментів; 2) з нормальною активністю в одних умовах і слабоактивні - в інших (*умовно летальні мутації*).

До типу «*нонсенс*» відносяться *мутації*, які призводять до заміни пар основ, у результаті чого кодон, що кодує амінокислоту, перетворюється в один із нонсенс-кодонів, які не транслюються на рибосомах. Поява такого кодону не в кінці структурного гена, а всередині нього, призводить до передчасної термінації трансляції, тобто до обриву поліпептидного ланцюга і супроводжується повним виключенням функції ферменту. Такі заміни переводять триплет, який кодує ту чи іншу амінокислоту, в триплет-термінатор, і навпаки. Прикладом може служити мутація, що викликає в мРНК зміну триплета UAU, що кодує тирозин, на триплет UAA, який служить стоп-кодоном

трансляції). Заміни такого типу призводять до утворення білкових молекул з більш короткими поліпептидними ланцюгами.

Мутації зі зсувом рамки зчитування (фреймшифт-мутації) обумовлені вставками або випадінням одного чи декількох нуклеотидів, і часто сильно змінюють послідовність амінокислот у білку, що транслюється.



**Рис.13.** - Мутації зі зсувом рамки зчитування внаслідок втрати нуклеотиду (A-) та включення (вставки) нуклеотида (G+)

Вставка або делеція одного чи декількох азотистих основ (їх кількість не повинна бути кратною трьом) порушує «рамку зчитування» нуклеотидної послідовності, починаючи від точки, де сталася вставка або делеція, і до кінця молекули (**рис.13**).

Якщо в певному місці нуклеотидної послідовності виникла вставка однієї нуклеотидної пари, а в іншому місці - делеція однієї пари, то вихідна рамка зчитування, отже, і правильна послідовність амінокислот відновлюється після цієї другої мутації.

Мутація може зачіпати як структурні, так і регуляторні гени. Структурні зміни ДНК полягають в розриві однієї або декількох ланцюгів, утворенні димерів, появі поперечних зшивок.

Розрізняють *спонтанну* та *індуковану мутацію*. Генні мутації можуть виникати спонтанно внаслідок молекулярних процесів, як пов'язаних, так і не пов'язаних із реплікацією ДНК. Індукована мутація виникає під впливом факторів зовнішнього середовища.

*Мутагенні фактори (мутагени)* – це чинники різної природи, природна наявність або штучне застосування яких викликає появу мутацій. Природний мутагенез спричинений дією автомутагенів (мутагенних чинників, які виникають в організмі в процесі обміну речовин і здатні викликати генні і хромосомні мутації), а також генів-мутаторов і низки природних факторів, включаючи екстремальні зовнішні умови. Однак частота спонтанного мутування низька.

Мутагени, здатні викликати індуковані мутації, поділяються на фізичні, хімічні та біологічні. *Фізичні мутагени* включають різні випромінювання, температуру, ультразвук і механічні дії. Серед них провідне положення займають іонізуюче і ультрафіолетове випромінювання. До іонізуючого випромінювання належать електромагнітні (рентгенівські, гамма-промені) і корпускулярні радіоактивні випромінювання (електрони, протони, нейтрони).

Дія іонізуючого випромінювання ґрунтується на утворенні іонів в опроміненій тканині (первинна дія) і тепловому збудженні молекул цієї тканини (вторинна дія), внаслідок чого уражені молекули зазнають хімічних змін, що тягнуть за собою генетичні наслідки. Ультрафіолетові промені спричинюють тільки збудження молекул; проникаюча здатність їх невелика, вони є причинами мутації лише в соматичних клітинах.

Якщо мутація відбулася в соматичній клітині, то наслідки пов'язані лише з долею даного організму. З його загибеллю зникають сліди мутації, що відбулася. Іонізуючі випромінювання здатні викликати мутації у статевих клітинах. Якщо мутація відбулася в гаметі та яйцеклітина запліднилася, то наслідки мутації позначаються на долі потомства. Таким чином, опромінення здатне змінити спадковість гамет і викликати мутації в такій мінімальній дозі радіації, яка не викликає загибель або променеве ураження організму. Потомство опроміненої людини при цьому знаходиться під загрозою розвитку спадкової хвороби.

Встановлено, що іонізуюче випромінювання індукує мутації рандомізовано як за окремими хромосомами, так і за їх довжиною. Інфрачервоне випромінювання саме по собі не здатне викликати пошкодження генетичного апарату клітин, але в поєднанні з іонізуючим підсилює мутагенний ефект.

*Хімічні мутагени* частіше пошкоджують гетерохроматинові ділянки хромосом і в залежності від принципу дії поділяються на п'ять груп: 1) *цитостатичні препарати*, особливо інгібітори азотистих основ нуклеїнових кислот (теобромін, теофілін та ін.); 2) *аналоги азотистих основ*, які включаються замість них у нуклеїнові кислоти; 3) *алкілюючі сполуки* (азотистий іприт, фенол, формальдегід); 4) *окислювачі, відновники, вільні радикали*; 5) *акридинові барвники*.

Найбільшу мутабільність мають алкілюючі сполуки: етиленіміни, діетилсульфат, 1,4-бисдіазаоцетилбутан, етилметансульфонат, N-нітрозоалкілсечовина та інші.

До біологічних мутагенів відносять віруси, що вражають як соматичні, так і статеві клітини (віруси краснухи, цитомегалії, гепатиту В). Наприклад, у жінок, які перенесли краснуху або вірусний гепатит, спостерігаються мимовільні викидні, причому в клітинах плоду виявляються численні хромосомні мутації (аберації). У потомства таких жінок частіше зустрічаються хромосомні хвороби.

Чутливість клітин до мутагенів неоднакова в різних фазах клітинного циклу. Іонізуючі випромінювання найбільш ефективні при дії на стадії G2-фази, а більшість хімічних мутагенів - G1-S-фази.

Мутагенна дія, досягнувши мішені, викликає первинне ушкодження: одно- та двониткові розриви ДНК; перехресні зшивання ДНК - ДНК та ДНК - білок, алкілювання основ та цукрофосфатного остову молекули ДНК, утворення піримідинових димерів.

Генні мутації мають на організм найрізноманітніший вплив: від ледь помітного до летального. Заміни пар основ, що не приводять до зміни амінокислотної послідовності кодованого білка, якщо і впливають, то лише незначно на здатність організму нормально функціонувати і розмножуватися. Мутації, при яких змінюється одна або навіть декілька амінокислот, також можуть або зовсім не мати на організм ніякого видимого шкідливого впливу, або впливати на нього лише в слабкому ступені, якщо ці заміни не зачіпають основних біологічних функцій кодованого білка. Однак наслідки заміни однієї - єдиної амінокислоти можуть бути дуже істотними, якщо ця амінокислота входить до складу активного центру ферменту.

Шкода, заподіяна організму мутаціями, часто залежить від конкретних зовнішніх умов. Наприклад, у людей при гомозиготності за однією з рецесивних мутацій виникає важка хвороба - *фенілкетонурія* (ФКУ), проте особи, гомозиготні за цією мутацією, можуть, тим не менш, нормально існувати на дієті, за якої виключений фенілаланін, оскільки всі проявлення цієї хвороби пов'язані з нездатністю організму засвоювати дану амінокислоту.

## **8.2. Антимутагенез. Репарація ДНК**

Не всі первинні ушкодження реалізуються в мутації, цей процес багатоступінчастий і головна подія в ньому - репарація ДНК.

Наслідком помилок репарації або її відсутності є «закріплення» мутації. Потрібно пам'ятати, що переважна більшість мутацій не має наслідків для

організму з тієї причини, що тільки 5% всіх генів функціонують в організмі на даному етапі онтогенезу, інші гени знаходяться в репресивному стані і не транскрибуються.

Розрізняють три основні можливості формування передмутаційних пошкоджень ДНК і виникнення мутацій:

1) мутаген може включитися в ДНК замість нормальної азотистої основи (наприклад, 2-амінопурін, який є аналогом аденіну, вбудовуючись у ДНК, сполучається з тиміном або цитозином, що призводить до виникнення транзицій типу AG → GC і GC → AT).

2) мутаген може сам не вбудовуватися в ДНК, але так модифікувати основи, що в ході подальшої реплікації відбудеться їх помилкове спаровування.

3) мутаген може пошкодити одне або декілька основ, ускладнюючи або роблячи неможливим їх спаровування із звичайною основою.

*Репарація* - самовідновлення первинної структури ДНК, яке відбувається після порушення її фізичними і хімічними мутагенами. Всі відомі нині способи репарації ДНК забезпечуються постійно діючими або індукованими ферментами, що видаляють пошкодження, які виникли в одному з ланцюжків ДНК. Деякі види репарації ДНК можуть не цілком точно відновлювати вихідну послідовність нуклеотидів, внаслідок чого виникають мутації.

Можливість репарації ДНК була виявлена в 1949 році, коли три автори - А. Кельнер, Р. Дюльбенко і І. Ф. Ковальов незалежно один від одного встановили, що освітлення видимим світлом (з довжиною хвилі понад 400 нм) актиноміцетів, бактеріофага та парамецій відновлює їх життєздатність після УФ - опромінення в летальних дозах. Це явище названо *фотореактивацією*. Воно відбувається внаслідок активації фотореактивуючого ферменту, який розщеплює димери піримідинів і відновлює первинну структуру ДНК.

Основні механізми репарації ДНК і ферменти, що забезпечують цей процес, були відкриті в кінці 70-х років минулого століття.

Для клітин ссавців і людини виявлено багато типів репарації, які здійснюються на різних стадіях клітинного циклу. Вони відрізняються один від одного не тільки за часом їх проходження, а й ефективністю. Якщо неможлива пряма реактивація, то працюють механізми ексцизійної репарації. *Ексцизійна* (темнова) *репарація*, що триває в пресинтетичній стадії (G1) клітинного циклу, має високу ефективність. Вона здійснюється шляхом «вирізання» ендонуклеазою пошкоджених ділянок ДНК (димерів піримідинів) та подальшого заповнення утворених проломів за допомогою ферментів ДНК - полімераз новими нуклеотидами комплементарно до непошкодженої нитки цієї ж молекули ДНК. Практично всі пошкодження молекули ДНК при цьому можуть повністю репаруватися без утворення мутацій.

Якщо молекула ДНК з димерами реплікується, навпроти кожного з її димерів утворюється пролом. Подальший обмін між сестринськими полінуклеотидними ланцюгами може відновлювати первинну структуру молекули ДНК. Такий тип репарації ДНК називається *рекомбінаційною* (постреплікаційною) *репарацією*. Ця репарація здійснюється в тих випадках, коли пошкодження в ланцюгах ДНК з тих чи інших причин не були усунені до початку реплікації. Наслідки таких пошкоджень можуть бути зведені до мінімуму завдяки цьому типу репарації. Іноді при порушенні постреплікативної репарації на противагу ексцизійній виникають помилки і як наслідок утворюються мутації. Наприклад, один з типів пігментної ксеродерми у людей (XPVAR) пов'язаний з блоком постреплікативної репарації. Високу частоту хромосомних аберацій, які спостерігаються в разі рецесивної хвороби людини - *синдрому Блума*, також пояснюють порушенням рекомбінаційної репарації.

Мутація може зачіпати гени, що контролюють ферменти репарації ДНК. У таких випадках підвищується чутливість організму до променевих і інших мутагенних впливів. Злоякісний ріст, передчасне старіння, колагенози мають в патогенезі саме такі механізми.

Відомі мутантні форми еукаріот із послабленим неплановим синтезом ДНК і тому з підвищеною чутливістю до УФ-випромінювання та інших мутагенних факторів. Деякі люди, гомозиготні за мутантним геном пігментної ксеродерми (*xeroderma pigmentosum*), виявляють підвищену чутливість до сонячного світла, схильні до аномальної пігментації шкіри і до захворювання шкірним раком. Відомо декілька різних генетичних форм цієї хвороби, і деякі з них пояснюються нездатністю клітин до вирізання тимідинових димерів.

Репарація завжди здійснюється в першому після впливу клітинному циклі. Поряд з антимутаційним механізмом репарації виявлені речовини, що попереджають або знижують дію мутагенів, а також рівень природного мутагенезу. Такі речовини називаються *антимутагенами*. Постійно присутні в організмі природні антимутагени входять в єдину буферну систему, яка утримує частоту спонтанного мутування на природному для виду рівні. Виявлено, що антимутагенний ефект мають: фермент каталаза, хлорофіл, пироксидаза капусти, вітаміни А і С (при одночасному вживанні забезпечують стійкість організму до дії  $\gamma$ -опромінення), вітамін Е, інтерферон.

Речовини, що знижують генетичну та фізіологічну дію радіації, називають *радіопротекторами*. Наприклад, ультрафіолетове опромінення відразу після опромінення променями Рентгена знижує радіогенетичну дію останніх. Дія низки хімічних радіопротекторів (цистеаміну, стрептоміцину та інших) пояснюється транспортом на їх молекули частини енергії, поглиненої хромосомами під час опромінення, внаслідок чого частота мутацій знижується.

Дія гіпосульфїту і деяких інших речовин базується на хімічному зв'язуванні кисню в клітині і створенні, таким чином, умов гіпоксії, що веде до зниження радіогенетичного ефекту. Таке явище називається кисневим ефектом.

*Кисневий ефект* - зміна частоти індукованих радіацією (за винятком  $\alpha$ -променів і нейтронів) мутацій зі зміною концентрації кисню в середовищі. Він універсальний, спостерігається при опроміненні рослин, бактерій, тварин. При повній відсутності кисню (аноксія) в середовищі радіостійкість клітин підвищується в 2-3 рази. Сенсibiliзуючий ефект кисню зростає до концентрації його в 21%, характерної для атмосфери. Подальше підвищення концентрації кисню вже не збільшує радіогенетичного ефекту опромінення.

### **8.3. Швидкість виникнення генних мутацій**

Темп виникнення мутацій, або *мутабельність*, вимірювався у безлічі різних організмів. У людини генні мутації зустрічаються рідше, ніж хромосомні і геномні; вони не так часто супроводжуються летальним ефектом, тому можуть довго зберігатися в популяціях, а при деяких умовах навіть накопичуватися. Дослідження летальних ефектів при близькоспоріднених шлюбах показало, що близько 8% всіх людей несуть новостворені мутації, і значно менша кількість цих генетичних аномалій успадковується.

Цілеспрямовані дослідження мутаційного процесу в людини були розпочаті в 30-40-х роках на генному (Haldane L, B, S, 1935) і хромосомному (Андреас А. Г., Хесин Л. Я., 1940) рівнях. Інтенсивність мутаційного процесу на генному рівні можна оцінювати на підставі обліку фенотипів або популяційних ефектів (подій), спричинених специфічними мутаціями.

Популяційний підхід заснований на оцінці летальних ефектів від інбредних шлюбів, співвідношення статей, елімінації мутацій у стаціонарних популяціях. Сучасні дані, включаючи електрофоретичні, дозволяють припускати, що частота спонтанних генних мутацій у людини знаходиться в межах  $10^{-5}$  -  $10^{-7}$ . Сумарну інтенсивність мутаційного процесу можна оцінювати тільки побічно. Якщо прийняти, що у людини 50 000 - 100 000 локусів і частота мутацій в середньому становить  $10^{-6}$ , то це означає, що кожен індивід має можливість отримати нову мутацію (або від батька, або від матері) з імовірністю 0,1. Отже, приблизно 10% людей мають можливість отримати знов виниклу мутацію.

Частота мутацій не є абсолютно стабільною величиною. У численних дослідженнях виявлена залежність частоти спорадичних випадків нових мутацій, які спричинюють аутомно-домінантні захворювання, від віку батьків. Так, ще в 1957 році L.Pengose показав значення віку батьків у частоті народження дітей з ахондроплазією. Більше значення має вік батьків, ніж



матерів: ймовірність народження дитини з ахондроплазією від 50-річних чоловіків збільшується в 2 рази в порівнянні із загально популяційним показником (табл.).

Таблиця 5

Значення мутаційного процесу в виникненні спадкових захворювань  
(за М. П. Бочковим, О. М. Чеботарьовим, 1989)

Захворювання	Кількість випадків	Нові мутації, %	Сімейні випадки, %
Ахондроплазія (аутосомно-домінантне захворювання)	105	94	6
Нейрофіброматоз (аутосомно-домінантне захворювання)	110	77	23
Хромосомні (вся група)	275	79	21

Вивчався вплив віку батьків на появу спорадичних випадків аутосомно-домінантних захворювань. Виявлено різницю в віці матерів пробандів і контрольної вибірки, але спеціальний аналіз у всіх випадках показував набагато більшу значущість віку батьків. Пояснення цьому знаходять в особливостях чоловічого гаметогенезу в порівнянні з жіночим (безперервна оновлюваність сперміогенного епітелію), отже, пов'язують появу мутацій з помилками реплікації ДНК. Із цим можна частково погодитися, але потрібно з'ясувати, чому залежність частоти народження дітей з доміантними мутаціями від віку батька експоненціальна, а не прямолінійна. Але не для всіх доміантно успадкованих захворювань встановлено значення віку батьків (наприклад, спадковий аденоматоз шлунково-кишкового тракту, тубероз ний склероз і ін.).

Не виявлено вплив віку батьків, порядку народження, числа дітей та інтервалу між народженнями на ймовірність появи хвороб з ураженням рухових нейронів (309 родоводів). Не залежить частота виникнення мутацій від віку предків і при Х-зчеплених захворюваннях (віку дідусів пробандів по материнській лінії).

На частоту виникнення мутацій в зародкових клітинах можуть впливати й інші біологічні чинники. Ще J. V. S. Haldane (1935) вперше зробив спробу порівняти частоту виникнення спонтанних мутацій в сперміях і яйцеклітинах, тобто вивчити темпи спонтанного мутаційного процесу на генному рівні в чоловіків і жінок. Зручним об'єктом для такого дослідження є мутації генів, локалізованих в Х-хромосомі. Аналіз даних по гемофілії дозволив автору зробити висновок, що генні мутації виникають частіше (можливо в 10 разів) у чоловічих гаметах, ніж в жіночих.

F. Vogel (1977) проаналізував дані літератури про частоту мимовільних мутацій X-хромосоми, що викликають рецесивно успадковані захворювання. Правильний статистичний аналіз і точне визначення гетерозиготності є неодмінними методичними умовами для проведення подібних досліджень. При дотриманні цих умов встановлено, що за локусами гемофілії А і синдрому Леша-Ніхена мутаційний процес в зародкових клітинах чоловіків триває інтенсивніше. У той же час великий матеріал по м'язовій дистрофії Дюшенна показав, що різниці в мутаційному процесі в чоловіків і жінок з цього локусу немає.

Мимовільне виникнення мутацій може бути спричинено або помилками реплікації, або впливом мутагенних чинників хімічної або фізичної природи. Можна спробувати пояснити спонтанні мутації природним фоном опромінення, дії якого людина піддається постійно. Однак більшість генетиків не вважають цю точку зору обгрунтованою. Як показують розрахунки, фон радіації має якесь значення, але не є визначальним. Навряд чи в походженні мимовільних мутацій у людини істотну роль відіграє температурний фактор, хоча для експериментальних тварин цей факт встановлений. Якби це було так, то у жінок мутацій виникало б більше, ніж у чоловіків, оскільки температура яєчок нижче, ніж яєчників. Якщо походження мутацій пояснити помилками, що виникають в процесі реплікації генів, то тоді у чоловіків повинна бути велика залежність частоти мутації від віку, ніж у жінок, тому що в чоловіків відбувається безперервне оновлення сперматогенного епітелію, а ооцити жінок не діляться. В цьому випадку при народженні дітей зі спадковими хворобами різниця між віком батьків і матерів повинна бути більше, ніж при народженні нормальних дітей. Так воно і виявилось для деяких захворювань.

Таким чином, не один, а багато факторів визначають мимовільний мутаційний процес у зародкових клітинах на генному рівні.

#### ***8.4. Методи встановлення частоти мутацій у людини***

Фенотипічні методи оцінки інтенсивності мутаційного процесу в людини поділяють на прямий і непрямий.

*Прямий метод* - визначення відношення кількості нових випадків захворювання або морфологічних змін, тобто кількості дітей із порушеннями, народжених від здорових батьків, до кількості всіх генів даного локусу в осіб вивченої популяції. При цьому розрахунок проводиться на одне покоління (у людини його тривалість приймається рівною 30 років). Очевидно, що прямий метод може бути застосований лише для обліку домінантних аутосомних мутацій або кодомінантних успадкованих ознак, при яких захворювання добре

діагностується і є повна пенетрантність мутації в гетерозиготному генотипі. Оскільки кожен організм має подвійний набір генів, для розрахунку частоти мутацій на гамету необхідно подвоїти загальне число обстежених:

$$U = \frac{M}{2N}$$

де  $U$  – частота виникнення мутацій;  $M$  – кількість мутантних фенотипів;  
 $N$  – кількість обстежених людей у популяції.

*Непрямий метод* базується на принципі рівноваги між мутаційним процесом і елімінацією мутантів, які мають знижену життєздатність. Якщо мутація призводить до зниження плодючості мутантів, то через якийсь проміжок часу встановиться рівновага між надходженням мутантів за рахунок знову виниклих мутацій і елімінації них за рахунок зниженої плодючості. Таким чином, знаючи частоту мутантів у популяції і їхню плодючість відносно плодючості немутантних особин, можна визначити інтенсивність мутаційного процесу.

За допомогою непрямого методу можна визначати частоти домінантних і рецесивних мутацій (аутосомних і зчеплених зі статтю), використовуючи такі формули:

– для домінантних аутосомних  $U = \frac{1}{2} \cdot (1-f) \cdot x$

– для рецесивних аутосомних  $U = (1-f) \cdot x$

– для рецесивних зчеплених із статтю  $U = \frac{1}{3} \cdot (1-f) \cdot x'$

– для домінантних зчеплених із статтю  $U = \frac{2}{3} \cdot (1-f) \cdot x$

– для голандричних  $U = (1-f) \cdot x'$

де  $U$  – частота виникнення мутацій;  $f$  – відносна плодючість мутанта;

$x$  – частота мутантів у популяції у цілому;  $x'$  – частота мутантів серед чоловіків.

### **8.5. Хромосомні та геномні мутації**

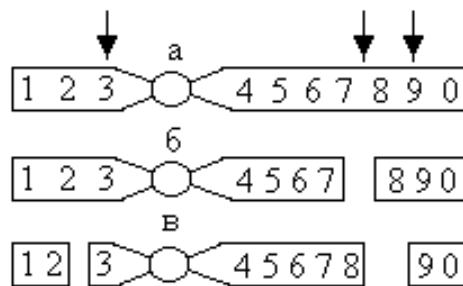
Різні клітини одного організму і різні особини одного виду мають зазвичай однакову кількість хромосом у наборі, за винятком гамет, які містять удвічі менше хромосом у порівнянні із соматичними клітинами. Кількість гомологічних хромосом і порядок розміщення генів у них також однакові в різних клітинах і в різних представників одного виду. Із цих правил є винятки, відомі як хромосомні мутації (перебудови або аберації).

*Хромосомні мутації*, або *хромосомні аберації* – внутрішньохромосомні чи міжхромосомні переміщення або втрати хромосомних сегментів після одного або декількох хромосомних розривів, які мають генетичні наслідки.

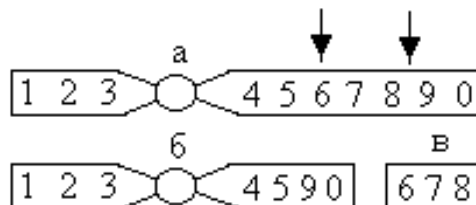
Хромосомні аберації спричинені переміщенням генетичного матеріалу, що призводить до зміни структури хромосом у межах каріотипу. У такі перебудови можуть бути залучені ділянки однієї хромосоми або різних - негомологічних - хромосом. Відповідно до цього критерію виділяють аберації внутрішньохромосомні та міжхромосомні.

До внутрішньохромосомних аберацій відносять: нестачі, дуплікації, інверсії.

**Нестачі** можуть бути кінцевими (їх називають *дефішенсі*), коли відбувається втрата одного (**рис. 14,б**) або двох кінцевих ділянок хромосоми (**рис. 14,в**) і серединними - *делеції*, що виникають внаслідок втрати невеликого внутрішнього хромосомного або хроматидного сегмента в результаті двох розривів (**рис. 15**).



**Рис.14.** - Дефішенсі (*a* – вихідна хромосома, *б* - втрата одного та *в* – двох термінальних ділянок)



**Рис.15.** - Делеція (*a* – вихідна хромосома, *б* – хромосома з делецією, *в* – ацентричний фрагмент)

У разі дефішенсі після втрати двох термінальних ділянок відкриті кінці хромосоми можуть з'єднатися, утворюючи кільцеподібну хромосому. Фрагмент хромосоми елімінується в мітозі. У разі делеції плече хромосоми з великою нестачею стає коротшим, а втрачений сегмент може утворювати ацентричне кільце, що елімінується при поділі клітини. Оскільки внаслідок делецій губляться ділянки хромосом, у гетерозигот за цими перебудовами спостерігаються характерні порушення кон'югації гомологів. Більш довга нормальна хромосома утворює петлю на ділянці, що відповідає делеції.

Делеція домінантного алеля в гетерозиготі призводить до проявлення рецесивного алеля. Це явище називається псевдомінуванням.

**Дуплікація** - різновид хромосомних перебудов, коли деяка ділянка хромосоми в гаплоїдному наборі представлена двічі. Гетерозиготні за дуплікацією особини несуть дві дози дупліційованих генів, гомозиготні - чотири. Дуплікація відбувається внаслідок як мінімум трьох розривів і подальшої нестачі (делеції) в одній хромосомі та транслокації втраченої ділянки в іншу хромосому (**рис.16**).



**Рис. 16.** - Типи дуплікацій

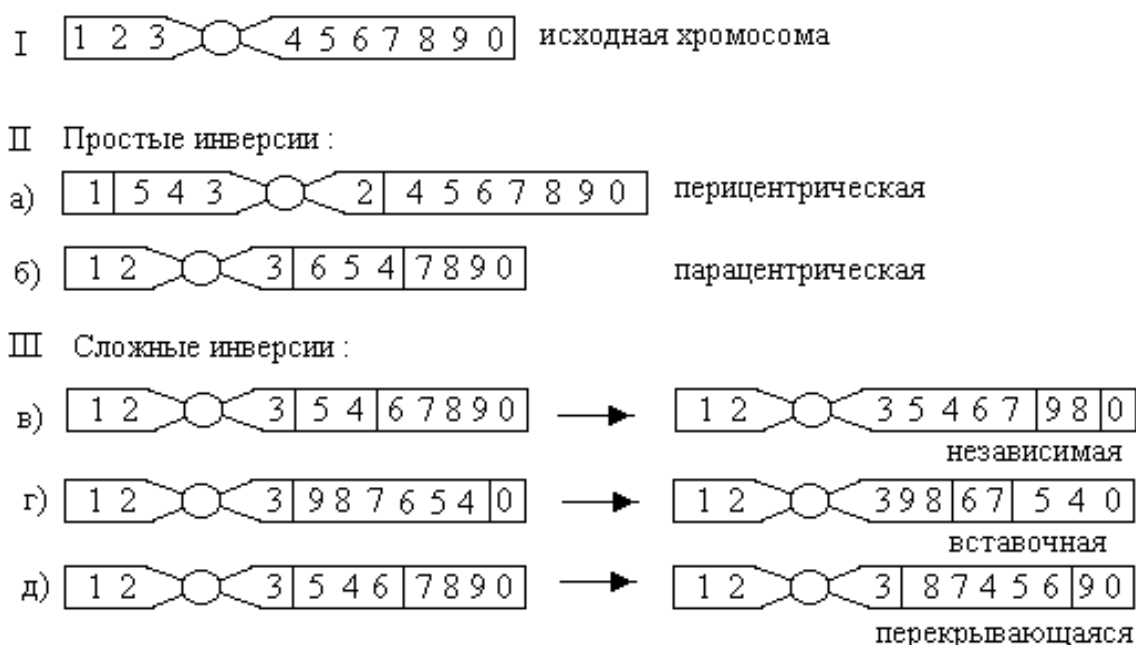
Якщо сегмент переміщений у гомологічну хромосому, дуплікація називається *внутрішньохромосомною*. Внутрішньохромосомна дуплікація може бути суміжною (тандемною) (**рис.16,а**) або несуміжною (**рис.16,б**), внутрішньоплечевою (**рис.16, в**), міжплечевою (**рис.16, д, е**). Якщо в дупліційованому сегменті зберігається порядок генів вихідної хромосоми, дуплікація називається прямою (**рис.16, а,в,д**), при перевертанні дупліційованого сегмента на  $180^\circ$  - зворотною або дуплікацією з інверсією (**рис.16, в, г, е**). Якщо дупліційований сегмент локалізований у негомологічній хромосомі (**рис.16, ж**) або присутній у хромосомному наборі в формі центричного фрагмента (**рис.16, з**), дуплікація називається міжхромосомною.

Відомі випадки багаторазових повторень (мультиплікацій) якої-небудь ділянки - *ампліфікації*. Головною причиною множинних повторів ділянок генетичного матеріалу є нерівний кросинговер, при якому розриви

відбуваються не в строго ідентичних, а в різних місцях несестринських гомологічних хроматид, внаслідок чого обмін між цими хроматидами відбувається нерівними сегментами: в хроматиді, що віддала менший сегмент, утворюється дуплікація, а в хроматиді, в яку вбудований цей менший сегмент і втрачений великий фрагмент - делеція.

Дуплікації відіграють істотну роль в еволюції геному, так як вони створюють додаткові ділянки генетичного матеріалу, функція яких може бути змінена в результаті мутацій і подальшого природного добору.

**Інверсія** - внутрішньохромосомна мутація, що виникає в результаті двох або більшої кількості розривів і перевертання ділянки хромосоми на  $180^0$  (рис.17). Інверсії часто зустрічаються як хромосомні перебудови, але можуть бути і хроматидні інверсії. Якщо інвертований сегмент включає центромерну область, інверсія називається *періцентричною* (симетричною), якщо ні - *парацентричною* (асиметричною).



**Рис.17.** - Типи інверсій

*Інверсія* називається *простою*, якщо інвертований один сегмент хромосоми; *складною*, якщо інвертовані два сегмента. Складна інверсія може бути незалежною, якщо другий інвертований сегмент лежить поза першого; *вставковою*, якщо друга інверсія відбувається всередині первісного інвертованого сегмента; *такою, що перекривається*, якщо другий інвертований сегмент одним кінцем захоплює першу інверсію.

Інверсія в гомозиготному стані має летальний ефект, тому її спостерігають переважно в гетерозиготах. Інший важливий наслідок інверсії - пригнічення кросинговеру. При мейотичній кон'югації гомологічних хромосом у гетерозигот за інверсією спостерігаються петлі. Якщо в такий петлі (в

інвертованій ділянці) відбудеться одинарний кросинговер, то в разі парацентричної інверсії виникає одна хроматида з двома центромерами (дицентрична хромосома), які її порвуть при розходженні. Інша хроматида буде без центромери (ацентрична хромосома), вона втрачається в процесі мейозу. Таким чином, із чотирьох гамет життєздатними виявляться тільки дві. Внаслідок цього інверсія розглядається як непрямий пригнічувач кросинговеру. Таким чином, гетерозиготні інверсії служать чинниками ізоляції і сприяють еволюційній дивергенції нових форм, що утворюються в межах виду. До того ж інверсії - поширений шлях еволюційного перетворення генетичного матеріалу. Наприклад, каріотипи людини і шимпанзе при майже подібному геномі мають різну кількість хромосом: *Homo sapiens* -  $2n = 46$ , *Anthropopithecus pan* -  $2n = 48$ . Хромосома 2 людини містить велику частину матеріалу, гомологічного додатковій парі хромосом шимпанзе. Крім того, відмінності стосуються чотирьох хромосом (аутосом): 4-ої, 5-ої, 12-ої, 17-ої, в яких відбулися періцентричні інверсії.

До міжхромосомних аберацій відносяться *транспозиції* і *транслокації*. Під терміном «транслокація» в широкому сенсі розуміють будь-яке переміщення хромосомних сегментів у хромосомному наборі. Якщо переміщається один сегмент, транслокація називається *простою*, або односторонньою, якщо міняються місцями два сегменти - взаємною, або *реципрокною*. Транслокація може відбуватися всередині тієї ж хромосоми (внутрішньохромосомна транслокація), в межах одного або двох її плечей. *Міжхромосомними транслокаціями* називаються переміщення сегментів між двома гомологічними (сестринськими) або негомологічними хромосомами.

У вузькому сенсі під *транслокацією* розуміють обмін сегментами між двома негомологічними хромосоми - взаємні або *реципрокні транслокації*. Це найбільш поширений тип транслокацій. У цьому випадку може утворитися дві нові моноцентричні хромосоми або дицентрична хромосома з одним або двома ацентричними фрагментами. Реципрокні транслокації проявляються зазвичай у гетерозиготному стані; в потомстві цих гетерозигот трапляються гомозиготи за транслокацією.

Великі транслокації змінюють морфологію хромосом і картину їх кон'югації у мейозі (хрести, кільця, вісімки з хромосом), а міжхромосомні - змінюють групи зчеплення, що виявляється при гібридологічному аналізі. Характер кон'югації транслоційованих хромосом змінюється, утворюється фігура хреста. Поблизу точок розривів кон'югація ускладнюється і в цих ділянках пригнічується кросіговер. Таким чином, у гомозигот за транслокаціями змінюється характер зчеплення генів, у гетерозигот - гени, що належать до негомологічної хромосоми, успадковуються так, немов би вони

належать до однієї групи зчеплення, тому повністю функціональними виявляються ті гамети, які несуть батьківські поєднання хромосом.

Ділянка хромосоми може також змінювати своє положення і без реципрокного обміну, залишаючись в тій самій хромосомі або включаючись в якусь іншу. Транслокації такого типу називають транспозиціями.

*Транспозиція* - переміщення фрагмента генетичного матеріалу в межах однієї хромосоми (інсерція) або між різними хромосомами (вставка), що відбувається внаслідок трьох розривів. Транспозиція триває за участю мобільних диспергованих генетичних елементів (МДГ - елементів) – нуклеотидних послідовностей, здатних переміщатися з одного місця на інше (транспозонів). У 1947-1950 рр. американка Б. Мак Клінток, вивчаючи генетику забарвлення зерна кукурудзи, виявила мутації і хромосомні перебудови під дією певних генетичних елементів у межах генома. Транспозонні елементи були відкриті також при знаходженні вставок нового матеріалу в межах бактеріальних оперонів. Такі вставки локалізуються всередині гена та перешкоджають його транскрипції. Послідовності нуклеотидів, здатні вбудовуватися в різні ділянки геному кишечної палички (*E. coli*), називаються *IS-елементами* (від англ. Insertion sequences - вставні послідовності). Їхні генетичні функції пов'язані лише зі здатністю до транспозиції. Більшість IS-елементів мають ген, що контролює синтез ферменту транспозаза, відповідального за їх переміщення. Таким чином, разом із плазмідами транспозони прокаріотів визначають рухливість генів клітини-господаря та компенсують відсутність статевого процесу. В еукаріотів транспозони виявлені у дріжджів і дрозофіл. Їх особливість - наявність кінцевих повторів. Поза геному транспозони про- і еукаріотів функціонувати не можуть. Отже, основними функціями МДГ-елементів є:

- 1) забезпечення рекомбінацій генетичного матеріалу;
- 2) створення умов мінливості геному;
- 3) викликають генні мутації і хромосомні перебудови;
- 4) забезпечення перенесення нуклеотидних послідовностей, що знаходяться поруч, в нове місце на хромосомі.

Перенесення генів МДГ- один із факторів еволюції. Отже, крім звичайних шляхів передачі спадкової інформації від батьків нащадкам, існує ще і горизонтальне перенесення генетичного матеріалу між окремими видами, тому різноманітність генетичної мінливості може збільшуватися. Зміна в структурі хромосом (хромосомні мутації) можуть зачіпати кількість генів у хромосомах (інверсії і транслокації).

До числа хромосомних деякі автори (Ф. Айала, 1984 та ін.) відносять і геномні мутації, пов'язані зі зміною кількості хромосом у геномі. При змінах



такого роду в одних випадках (зміщення і розподіл хромосом) загальна кількість спадкового матеріалу залишається незмінною, в інших (анеуплоїдія, моноплоїдія, поліплоїдія) - змінюється. Такі зміни можна об'єднати в такі групи:

1) *центричні злиття*. Дві негомологічні хромосоми зливаються в одну, що призводить до втрати центромери;

2) *центричне розподілення*. Одна хромосома розривається на дві. При цьому повинна утворитися нова центромера; в іншому випадку хромосома без центромери втрачається при клітинному розподілі;

3) *анеуплоїдія* - гетероплоїдія, тобто зменшення або збільшення кількості хромосом, некратне основному числу хромосом виду. Терміни *нулісомік* і *моносомік* відносяться до організмів, які містять відповідно на одну пару хромосом і на одну хромосому менше норми. Терміни *трисомік*, *тетрасомік* і т.д. означають, що в хромосомному наборі присутні відповідно одна, дві і т.д. зайві хромосоми;

4) *моноплоїдія* та *поліплоїдія*. В цих випадках кількість наборів хромосом більше або менше двох. Більшість еукаріотичних організмів диплоїдні, тобто несуть два набори хромосом в кожній соматичній клітині і по одному набору - в гаметах. Але існують організми, які в нормі моноплоїдні, тобто містять по одному набору хромосом. Наприклад, у бджіл самці моноплоїдні та розвиваються з незапліднених яєць партеногенетично, а самки - диплоїдні і розвиваються із запліднених яєць.

*Поліплоїдні організми* мають більше двох наборів хромосом. Організм називається *триплоїдним*, якщо він має три набори хромосом, *тетраплоїдним*, якщо він несе чотири набори і т.д. Найбільш поширені поліплоїдні організми, у яких число хромосомних наборів у клітині кратно двом: тетраплоїди, гексаплоїди, октоплоїди, що містять відповідно чотири, шість і вісім хромосомних наборів. Поліплоїдія дуже поширена в деяких групах рослин, але рідко зустрічається в тварин.

Індукуючі фактори, описані вище, можуть викликати зазначені хромосомні мутації: транслокації, інверсії, делеції, дефішенсі, дуплікації. Хромосомні мутації реєструються під світловим мікроскопом і спричинюють відхилення від нормального фенотипу, а втрати великих ділянок хромосом призводять до летальних наслідків ще у внутрішньоутробному періоді. Тому такі мутації виявляються частіше при аналізі каріотипу в осіб з вродженими вадами розвитку або у мимовільно абортіваних ембріонів.

#### **8.6. Частота хромосомних і геномних мутацій у людини і методи її оцінки**

Частота хромосомних і геномних мутацій у популяціях людини набагато вище, ніж генних. Їх наявність в статевих клітинах пояснює високу летальність

гамет і зигот на ранніх стадіях розвитку (до 50-70%). Таким чином, у людини діє досить ефективний пренатальний і постнатальний добір. Мимовільні викидні становлять близько 15% всіх вагітностей, мертвонародження - 2%, а дитяча смертність - 2-3%. Жорсткому тиску добору піддаються, перш за все, хромосомні і геномні мутації, про що свідчить прогресуюче зменшення їх частоти в ряду: ембріон - плід - новонароджений. Однак 3-4 дитини з кожних 1000 новонароджених страждають хромосомними захворюваннями. Більшість таких хвороб є спорадичними, тобто виникають знову внаслідок геномних (або хромосомних) мутацій у гаметах здорових батьків або в зиготах при перших мітотичних поділах.

За прогнозами вчених, у майбутньому розвиток суспільства та медицини призведе до того, що життєздатність і плодючість мутантних організмів буде наближатися до відповідних показників у здорових людей. У цьому випадку, відповідно до принципів популяційної генетики, кількість хворих зростатиме з покоління в покоління. У зв'язку з цим вивчення динаміки частоти хромосомних і геномних мутацій у людини є досить актуальним.

Встановлено, що для захворювань, які тривають важко та формуються внутрішньоутробно (наприклад, хромосомних хвороб), нові мутації, які виникають в статевих клітинах здорових батьків, складають від 79 до 94%, а сімейні форми, тобто успадковані від хворих батьків - тільки 6-21%.

При вивченні частоти виникнення хромосомних дефектів в популяціях людини слід враховувати, що:

1) в людських популяціях досить часто (частіше, ніж у ссавців) зустрічаються структурні перебудови (інверсії, транслокації);

2) при вивченні частоти первинних мутаційних подій (нерозходження, перебудови хромосом) слід проводити каріологічне обстеження подружніх пар, особливо за наявності в анамнезі мимовільних викиднів. При каріотипуванні матеріалу мимовільних викиднів більшість випадків хромосомних аномалій стосуються успадкованих, а не первинно виниклих подій.

3) суттєвою популяційною ознакою є вік батьків, особливо матері, оскільки встановлена залежність частоти анеуплоїдій за багатьма хромосомами від віку матерів;

4) оскільки частота хромосомних аномалій неоднакова на різних стадіях онтогенезу (мимовільні викидні, пренатальна смертність, живородження, різні вікові групи), облік хромосомних аномалій у популяціях повинен відбуватися на всіх стадіях з одночасною оцінкою частот різних результатів вагітності. Різна частота мимовільних викиднів, мертвонароджень і живо народжених може бути обумовлена іншими (соціально-економічними, біологічними) факторами, не пов'язаними з хромосомними і геномними мутаціями;

5) серед усіх хворих з хромосомними захворюваннями не менше 25% є хворими з мозаїцизмом. У багатьох з них легкі форми захворювання; у них народжуються діти, що в свою чергу підвищує відсоток хромосомних аномалій в популяціях. Зазначений відсоток мозаїцизму свідчить про високу частоту виникнення мутацій на ранніх етапах розвитку ембріона, тобто в соматичних клітинах. У зв'язку з цим при популяційних обстеженнях необхідно оцінювати мозаїцизм у подружніх пар та пробандів, щоб визначити частоту первинних подій в зародкових клітинах.

Вивчення поширеності хромосомної патології як частини загального тягара спадкових хвороб у різних групах населення дозволяє оцінити роль хромосомної патології у загальній патології людини, а також частоту виникнення хромосомних і геномних мутацій. При оцінці параметрів поширення хромосомних аномалій в популяціях людини використовують дані цитогенетичних досліджень, проведених на матеріалі мимовільних викиднів, мертвонароджених та в новонароджених дітей. Результати по перших двох групах характеризують хромосомні аномалії як етіологічний фактор внутрішньоутробної летальності.

Реальна картина хромосомних аномалій у популяціях ґрунтується на результатах цитогенетичного дослідження у новонароджених дітей. Для оцінки частоти виникнення мутацій цього недостатньо, необхідно також мати відомості про внутрішньоутробні летальні ефекти хромосомних і геномних мутацій.

*Частота хромосомних і геномних мутацій серед мимовільних викиднів.* Мимовільні викидні є поширеною патологією вагітності. За даними різних авторів, їх частота серед всіх діагностованих вагітностей становить 15-30%. Найбільшу питому вагу мимовільного переривання вагітності (близько 60-70%) припадає на перший триместр вагітності. Експертними дослідженнями показано, що в період від 8 до 27 тижнів вагітності частота хромосомних аномалій значно нижче в порівнянні з цим показником для більш ранніх строків і в середньому становить близько 30%. Зазвичай 50-60% абортусів мали хромосомні аномалії, серед яких виділялися трисомії, моносомії за статевими хромосомами, поліплоїдії, успадковані перебудови хромосом.

*Частота хромосомних аномалій серед мертвонароджених.* За узагальненими даними ВООЗ, отриманими на підставі досліджень, проведених в європейських країнах, частота мертвонароджуваності коливається в межах 1 - 1,5%. Цей показник включає антенатальну (період з 28 тижнів вагітності до початку пологової діяльності) та інтранатальну (під час пологів) смерть. З усіх випадків мертвонароджень 55-60% відносяться до антенатальної смертності, решта - до інтранатальної.

Загальний показник частоти хромосомних аномалій серед мертвонароджених плодів досить високий і становить в середньому 6%. Частка хромосомних і геномних мутацій від цієї групи від загальної кількості зачат складає 0,06%.

*Частота хромосомних аномалій серед новонароджених.* Про частоту хромосомних аномалій серед новонароджених можна судити на підставі клінічної діагностики хвороби Дауна, досліджень статевого хроматину і каріотипування. Найповніші характеристики отримують при каріотипуванні. У різних країнах частота хромосомних аномалій при народженні збігається при обстеженнях, проведених різними авторами. Цей показник коливається в межах від 0,6 до 0,8%. Частота основних типів хромосомних аномалій наступна: 0,26% - аномалії в системі статевих хромосом, 0,17% - трисомії за аутосомами, 0,30% - структурні перебудови. Частота хромосомних аномалій серед ембріонів в декілька разів вище, ніж серед новонароджених.

Частота хромосомних аномалій у сперматозоїдах людини оцінюється з використанням методу запліднення сперматозоїдом людини яйцеклітин хом'ячка (система спермій людини - яйцеклітина хом'ячка). Доведено, що частота анеуплоїдних спермій вище, ніж частота анеуплоїдів за даними каріотипування матеріалу індукованих абортів і новонароджених.

*Загальна частота хромосомних і геномних мутацій.* Для оцінки частоти мутацій необхідно знати два показники: частоту хромосомних аномалій серед досліджених випадків і частку спорадичних випадків (нових мутантів). Для цих цілей можна використовувати цитогенетичні дані про внутрішньоутробні летальні випадки (мимовільні викидні та мертвонародження), і результати, отримані від нововроджених.

Середня популяційна частота мимовільних викиднів ( $N_a$ )=15%; зустрічальність хромосомних аномалій серед них ( $f_a$ ) в середньому 46%. Мертвонародженням ( $N_s$ ) у розвинених країнах закінчується близько 1-1,5% вагітностей. Хромосомні аномалії серед них ( $f_s$ ) зустрічаються в 6% випадків. Відповідно 84% зареєстрованих вагітностей закінчується народженням живих дітей ( $N_n$ ), серед яких 0,7% мають хромосомні аномалії ( $f_n$ ).

Частота хромосомних аномалій серед зареєстрованих вагітностей ( $U$ ) розраховується за формулою:

$$U = N_1 f_1 + N_2 f_2 + N_3 f_3 + \dots$$

Оскільки  $N(a) = 0,15$ ,  $f_a = 0,46$ ,  $N_s = 0,01$ ,  $f_s = 0,06$ ,  $N_n = 0,84$ ,  $f_n = 0,007$ , то  $U = 7,5 \times 10^{-2}$ . Загальна частота хромосомних аномалій складається з порушень у системі статевих хромосом ( $1,36 \times 10^{-2}$ ), численних аномалій аутосом ( $3,48 \times 10^{-2}$ ), поліплоїдів ( $1,39 \times 10^{-2}$ ) та інших типів аномалій. Усі геномні мутації у зародкових клітинах є новими, а серед структурних перебудов частка нових

мутантів дорівнює 0,35. Сумарна частота нових хромосомних і геномних мутацій складає приблизно  $3 \times 10^{-2}$  на 1 гамету за покоління, якщо їх реєструвати з моменту констатації вагітності (6 – 8 тижнів після зачаття).

Відомо, що 90% ембріонів при спонтанному перериванні 2-4 тижневої вагітності мають хромосомні аномалії. Точну оцінку частоти переривання вагітності на ранніх термінах провести важко. Хоча відомо, що 50-70% запліднених зигот не доходять до стадії клінічно реєстрованої вагітності, пов'язувати цю загибель зигот тільки з хромосомними аномаліями не можна.

Частота хромосомних мутацій в гаметах становить приблизно 1: 1000. Збалансовані структурні перебудови здатні накопичуватися в сім'ях і навіть в популяціях. З усіх новонароджених зі структурними перебудовами тільки  $\frac{1}{4}$  їх частина - результат нової мутації, а  $\frac{3}{4}$  - результат «сімейної» мутації. Серед мимовільних викиднів це співвідношення становить 1:1. Більше 5% випадків зареєстрованих вагітностей мають анеуплоїдії, з яких 94% закінчуються мимовільними викиднями. Нерозходження хромосом у жінок відбувається частіше, ніж у чоловіків, та частіше в першому мейотичному поділі, ніж у другому.

Частота виникнення різних типів хромосомних аномалій і їх частка представлена в узагальненому вигляді в **табл. 6**. З цієї таблиці наочно видно величезний тягар хромосомних і геномних мутацій, велика частина яких (90 - 95%) елімінується у внутрішньоутробному періоді. Трисомії складають основну частку хромосомних патологій. Це означає, що процес нерозходження хромосом порушується частіше, ніж відбуваються інші мутаційні події на хромосомному рівні.

*Таблиця 6*

Хромосомні мутації у гаметах людини

Мутації	Частота мутантів (%) серед:		Частота мутацій ( $\times 10^{-4}$ ) в гаметах для:		
	мимовільних викиднів	живонароджених	мимовільних викиднів	живонароджених	при всіх випадках вагітностей
збалансовані	0,28	0,19	3,99	1,88	2,20
Незбалансовані	1,54	0,04	41,85	0,81	6,96
Структурні перебудови в цілому	1,82	0,23	45,84	2,69	9,16

Методи оцінки частоти виникнення хромосомних і геномних мутацій схожі з прямим методом обліку домінантних мутацій, тобто визначається кількість мутантів у популяції. У більшості випадків хромосомні хвороби спричинені

мутаціями, що знову виникли, за винятком випадків збалансованих транслокацій, які зустрічаються рідко. Для встановлення факту спадкування хромосомних і геномних мутацій достатньо дослідити каріотиби батьків.

$$\text{Частота хромосомних мутацій } U = \frac{M}{N}$$

де  $M$  – кількість індивідуумів із діагностованими хромосомними мутаціями;  
 $N$  – загальна кількість обстежених.

Основні труднощі оцінки частот виникнення хромосомних хвороб полягають у тому, що при багатьох хромосомних аномаліях організм гине на різних стадіях онтогенезу, починаючи з раннього ембріогенезу, а мутанти концентруються в певних групах населення.

В цьому випадку частоту виникнення мутацій розраховують за принципом середньої зваженої:  $U = N_1f_1 + N_2f_2 + N_3f_3 + \dots$

де  $U$  - частота виникнення мутацій;

$N_1, N_2, N_3$  - мимовільні викидні, мертвонародження, новонародження;

$f_1, f_2, f_3$  - частота мутантів у відповідній групі.

Таким чином, для визначення частот індукованих мутацій необхідно визначати одночасно частоту хромосомних аномалій при мимовільних викиднях, мертвонароджених і серед новонароджених.

## **Лекція 9. Найпоширеніші генні (молекулярно-генетичні) захворювання**

Генетичний тягар у людських популяціях виявляється в значній кількості спадкових захворювань, етіологічним (тобто причинним) фактором яких є мутація. Згідно з даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ), одна дитина зі ста народжених страждає важким спадковим захворюванням внаслідок хромосомних аномалій. У 5% дітей виявляються генетичні дефекти. Генетичні аномалії є причиною 40% мимовільних викиднів. Через генетичні порушення 1 із 130 зачат переривається вже в перші дні, 25% зачат припиняють своє існування в більш пізні терміни вагітності. Із 40 новонароджених один з'являється мертвим, 40% дітей помирає від спадкових дефектів. Кожна людина є володарем 5-10 потенційно дефектних генів, які передаються потомству спільно з нормальними генами. Нині встановлено, що спадковими дефектами хромосом або генів обумовлено близько 4 тисяч захворювань людини.

Доведено, що в людини, як і в інших ссавців, втрачається набагато більше зигот на ранніх стадіях розвитку. Майже 50% усіх зачат не реалізуються в межах перших двох тижнів розвитку, до того, як вагітність діагностується. У людини ця рання втрата зигот зазвичай не розпізнається. Висока частота

аномалій розвитку абортусів спричинена додатковими, ендогенними причинами.

Близько 15% всіх вагітностей у людини перериваються діагностованими мимовільними викиднями, якщо викидень визначати як припинення вагітності до 22-го тижня (вага ембріона 500 г і менше). Таким чином, високий рівень загибелі зигот на ранніх стадіях розвитку у людини пояснюється високою сумарною частотою мутацій різного типу.

Хоча більшість спадкових хвороб призводять до смерті носія генетичного дефекту, відкидаються природним добром, все ж вони широко поширені та можуть проявлятися в вигляді морфологічних порушень (наприклад, такі захворювання, як заяча губа, вовча паща (незарощення губи і / або піднебіння); короткопалості (брахідактилія), шестипалості рук, ніг (полідактилія), фізіологічних розладів (гемофілія, дальтонізм і т. д.), біохімічних дефектів (відсутність синтезу певного активного ферменту).

Час проявлення спадкових хвороб іноді залежить від віку їх носія. Так, гемофілія, іхтіоз, спадкова глухонімота проявляються вже при народженні, хорея Гентингтона виявляється в 30-40 років, а подагра - в літньому віці. Нервово-м'язова дистрофія у вигляді повної, розгорнутої картини страждання виявляється в дитячому або навіть юнацькому віці, хоті її причина - мутований ген - існує з моменту запліднення яйцеклітини.

Необхідно розрізняти *вроджені* і *спадкові дефекти*. Вроджені захворювання і вади розвитку - це будь-які анатомічні або функціональні аномалії, що виникають в процесі ембріонального розвитку організму під дією факторів зовнішнього середовища (наприклад, гемолітична анемія виникає в результаті несумісності груп крові матері і плоду; аномалії, викликані отруєнням плоду алкоголем, солями важких металів і т.п.). Причинами цих аномалій можуть бути мутації, тератогенез.

*Спадкові захворювання* викликані пошкодженням генетичного апарату клітин внаслідок виникаючих генних і хромосомних мутацій, а не тому, що вони успадковуються. Хоча багато спадкових захворювань передаються від покоління до покоління, більша їхня кількість не успадковується, оскільки їх носії рано гинуть або не залишають потомства. Провокуючим моментом при розвитку спадкових захворювань можуть бути ушкоджуючі фактори зовнішнього середовища.

*Класифікація спадкових захворювань і їх успадкування.* З генетичної точки зору всі хвороби в залежності від відносної значимості спадкових факторів і факторів середовища можна поділити на такі групи:

1) Хвороби, повністю обумовлені мутаціями, роль середовища зведена до мінімуму. До них відносяться всі молекулярно-генетичні (моногенні) і

хромосомні хвороби з повним проявом (синдром Дауна, гемофілія, фенілкетонурія, ахондроплазія тощо). У цьому випадку тип їх успадкування встановлюють під час генетичного аналізу родоходів. За типом успадкування розрізняють домінантні, рецесивні, зчеплені зі статтю захворювання. Слід зазначити, що більшість мутацій збільшують поліморфізм людських популяцій (групи крові, колір волосся, форма носа і т.д.), але в ряді випадків мутації зачіпають життєво важливі функції, і тоді розвивається хвороба. Спадкові фактори можуть бути не тільки причиною хвороби, а й впливати на її патогенез.

2) Хвороби, обумовлені шкідливими мутаціями, але для їх проявлення необхідний специфічний вплив середовища. Це *хвороби зі спадковою схильністю*. В цьому випадку спадковість виступає як причинний фактор, але для пенетрантності (проявлення дії) мутантних генів необхідний відповідний стан організму, обумовлений шкідливими впливами середовища. Наприклад, подагра, деякі форми діабету розвиваються на тлі тривалого неправильного харчування; в гетерозиготних носіїв гена, що викликає серповидноклітинну анемію, тільки в умовах гіпоксії виявляється аномалія HbS ланцюга гемоглобіну.

3) Хвороби, етіологічним фактором яких є вплив середовища, але частота виникнення і тяжкість їх перебігу залежать від спадкової схильності. Такі захворювання називаються *мультифакторіальними*. Виникають під дією зовнішніх несприятливих факторів, іноді не одного, а поєднання багатьох. Звідси і назва цієї групи. Розрізняють слабку, помірну і високу спадкову схильність до захворювань. До групи мультифакторіальних відносяться такі хвороби, як виразка шлунка і 12-палої кишки, деякі захворювання печінки, легенів, атеросклероз, гіпертонія, ішемія серця, діабет, рак. При вивченні успадкування цієї групи широко застосовується близнюковий метод, що оцінює відносну роль генотипу та середовища в їхньому виникненні.

В окрему групу включені захворювання, за яких спадковість не відіграє істотної ролі. До неї відносяться травми, інфекційні захворювання, опіки. Генетичні чинники можуть впливати лише на перебіг патологічних процесів (одужання, відновлювальні процеси, компенсація порушених функцій).

Існує генетична гетерогенність спадкових хвороб, при якій ті ж аномалії фенотипу можуть бути наслідком різних порушень в одному гені або в різних структурних генах, якщо вони кодують продукти з комплементарною дією.

Залежно від розмірів пошкодження спадкового апарату статевих клітин (гена, хромосомна, геномна мутація) розрізняють молекулярно-генетичні та хромосомні хвороби. До останніх більшість авторів відносять захворювання, етіологічним фактором яких є геномні мутації, пов'язані з втратою або збільшенням пари аутосом чи статевих хромосом до 3,4-х і більше.



Нагадаємо, що в основі виникнення генних хвороб лежить мутаційний процес, що призводить до вставки, заміни, випадіння нуклеотидів ДНК, у результаті чого змінюється порядок зчитування генетичної інформації на амінокислотний склад білка, який кодується даним геном. Мутаційний процес може викликати порушення будови як ферментативних білків (ферментопатії), так білків, що виконують транспортну і структурну роль (гемоглобінопатії) і хвороби обміну речовин. За типом успадкування розрізняють моногенні (домінантні, рецесивні, зчеплені зі статтю) і полігенні молекулярно-генетичні захворювання.

Оскільки генна мутація в порівнянні з хромосомною аберацією зачіпає порівняно невелику ділянку генетичного матеріалу, то зазвичай супроводжується менш грубими порушеннями. Репродуктивна функція носія при цьому зберігається, тому такі захворювання частіше передаються в спадок.

Діагностика молекулярно-генетичних хвороб починається з клінічного дослідження. Потім проводиться генеалогічний аналіз, в ході якого виявляється тип успадкування хвороби (моногенний, аутосомний, Х-зчеплений, полігенний), характер експресії гена (домінантність, рецесивність, кодомінантність), а також сутність біохімічних дефектів. Моногенний тип успадкування захворювань характеризується різним характером експресії дефектного гена.

*За аутосомно-домінантним типом* успадковуються різні скелетні та інші аномалії, які не перешкоджають розмноженню та не скорочують тривалість життя, тому не піддаються дії добору. Такими аномаліями можуть бути короткопалість (брахідактилія), багатопалість (полідактилія), зрощені та викривлені пальці (синдактилія), викривлення нігтів, відсутність бокових різців, короткозорість, далекозорість, астигматизм. Із важких хвороб за доміантним типом передаються вроджена катаракта, отосклероз, деякі форми м'язової атрофії, прогресуюча хорея Гентінгтона, ахондроплазія. До найбільш небезпечних хвороб цієї групи можна віднести множинний поліпоз товстої кишки, що має тенденцію до злоякісного переродження, і нейрофіброматоз (хвороба Реклінгхаузена).

Характерними рисами аутосомно-домінантного типу спадкування є:

- 1) співвідношення здорових і хворих сибсів у родовах від шлюбів гетерозигот за мутантним геном із нормальними партнерами становить 1:1;
- 2) патологічна ознака виявляється в кожному поколінні у всіх носіїв мутантного гена;
- 3) неповна пенетрантність, при якій доміантна патологічна ознака іноді не виявляється в окремих гетерозиготних носіїв мутації (за даними родоvodu). При цьому кількість уражених сибсів значно менше середньої популяційної

частоти. *Пенетрантність* - це ймовірність фенотипічного проявлення гена, яка виражається у відсотках (відношення хворих осіб до кількості носіїв відповідного гена). Наприклад, деякі форми шизофренії успадковуються як аутосомно-домінантні ознаки, при цьому в гомозигот пенетрантність дорівнює 100%, гетерозигот - 20%. Ретинобластома (злоякісна пухлина очей) характеризується неповною пенетрантністю. Двосторонні випадки ретинобластоми (пухлини в обох очах) успадковуються домінантно, одного ока - поодинокі, неспадкові і викликані соматичною мутацією;

4) значна фенотипова (модифікаційна) мінливість гетерозигот не тільки в різних сім'ях, але і серед генів однієї сім'ї від ледь помітного до інтенсивного прояву ознаки. По мірі передачі від покоління до покоління така інтенсивність проявлення все більше зростає. Домінантний ген проявляється у всіх гетерозигот, але в різному ступені. Це явище М.Тимофєєв-Ресовський у 1931 році назвав "варіюючою експресивністю". *Експресивність* - ступінь клінічного проявлення гена. Наприклад, у випадку множинного нейрофіброматозу навіть у межах однієї сім'ї у одних хворих спостерігаються пухлини і кавові плями на шкірі різної інтенсивності, а в інших - тільки плями. Пенетрантність та експресивність генів залежать від ендогенних і екзогенних факторів;

5) при гомозиготності за домінантним мутантним алелем усі ознаки хвороби можуть бути більш вираженими, ніж у гетерозигот. Це явище спостерігається при  $\beta$ -таласемії, гіперхолестеринемії;

6) деякі аутосомно-домінантні хвороби можуть виявлятися через багато років після народження (наприклад, хорея Гентингтона);

7) у популяціях людини майже всі носії домінантних захворювань гетерозиготні за тією чи іншою мутацією. Якщо обидві гетерозиготи одружуються та шлюб близькоспоріднений, то 1/4 всіх дітей будуть гомозиготними за мутантним алелем, що призводить до посилення тяжкості захворювання у потомства і появи множинних вад.

За Г.Менделем, ген домінантний, коли фенотип гетерозиготи схожий з фенотипом однієї з гомозигот. У генетиці людини це суворе визначення не виконується. Для моногенних хвороб аутосомно-домінантного типу характерні неповна пенетрантність, варіююча експресивність ознак, гетерозиготність і поліморфізм.

Деякі хвороби передаються за типом неповного домінування. Типовим прикладом такого типу спадкування є серповидноклітинна анемія. Ген, що контролює передачу серповидноклітинності еритроцитів, є домінантним; зміна форми еритроцитів спостерігається і в гетерозигот. Але при цьому поряд з HbS синтезується і нормальний гемоглобін (HbA), тому такі хворі можуть і не знати про наявність у них патологічного гена. Тільки при гіпоксії (наприклад,

висотної або під наркозом) захворювання може проявитися розпадом еритроцитів. У гомозиготному доміантному стані мутантний ген HbS проявляє себе різкою анемією вже при народженні дитини, що зазвичай закінчується смертю. Слід зазначити, що аутосомно-доміантні захворювання менш важкі, ніж аутосомно-рецесивні. Це пояснюється доборою, оскільки наявність важких і летальних доміантних каліцтв не давало можливості їх носію народитися або, доживши до шлюбного віку, залишити потомство. Таким чином, фактичний ризик у випадку аутосомно-доміантних хвороб залежить від ступеня пенетрантності та експресивності мутантного гена, часу його прояву. Наприклад, при 70%-ній пенетрантності ризик для потомства складатиме 35% ( $0,5 \times 0,7 = 0,35$ ), а не 50%, як у нормі.

Більшість моногенних хвороб успадковується за аутосомно-рецесивним типом; таких хвороб нині налічується понад 780. До цієї групи належать дефекти амінокислотного обміну (фенілкетонурія, альбінізм, алкаптонурія), вроджена глухонімота, мікроцефалія, пігментний ретиніт та інші.

На прикладі спадкових дефектів обміну речовин можна простежити надзвичайно важливу в клінічному відношенні обставину. Як правило, в гетерозиготних носіїв рецесивне захворювання клінічно не виявляється. Однак, якщо посилити навантаження на відповідну ланку ферментативних процесів, то можна виявити їх підвищену вразливість. Наприклад, гетерозиготних носіїв мутантного гена фенілкетонурії (ФКУ) можна виявити навантажувальним методом – даванням фенілаланіну з розрахунку 0,1 г на 1 кг маси тіла і подальшим визначенням концентрації фенілаланіну (ФА) в крові. У здорових осіб концентрація ФА збільшується за першу годину в 4-5 разів, а в гетерозиготних носіїв - в 10 і більше разів.

Аутосомно-рецесивні мутації, які спричинюють молекулярні спадкові захворювання, характеризуються тим, що:

- 1) фенотипний ефект виявляється тільки в гомозигот за мутантним геном;
- 2) батьки пробанда завжди фенотипно здорові, але є гетерозиготними носіями аномального гена;
- 3) спостерігається наявність повторних випадків захворювання серед сибсів;
- 4) у хворих пробандів відзначається наявність кровного споріднення між їхніми батьками;
- 5) при шлюбі двох гетерозигот за мутантним геном ризик повторного народження хворої дитини становить 25% від кожної вагітності.

*Спадкування, зчеплене зі статевою хромосомою* (зчеплене зі статтю спадкування) виявляється в людини близько 60 патологічними спадковими ознаками, що контролюються генами Х-хромосоми. Більшість з них рецесивні. Це означає, що в більш вигідному становищі перебувають жінки, в яких

наявність Х-хромосоми з патологічним геном компенсується наявністю другої нормальної Х-хромосоми. Отже, хвороба виявляється тільки в чоловіків, в той час як жінки залишаються здоровими, будучи, однак, носіями цієї ознаки (можуть передавати її своїм синам). За таким типом успадковується гемофілія (не синтезується антигемофільний глобулін), дальтонізм (червоно-зелена сліпота), атрофія зорового нерву, юнацька глаукома, гемералопія (відсутність сутінкового зору). Мутаційний ген, що викликає гіпофосфатемічний рахіт, (тобто рахіт, який не піддається лікуванню ергокальциферолом - вітаміном D<sub>2</sub>), також зчеплений з Х-хромосоною, але є домінантним, тому проявляється як у чоловіків, так і у жінок.

*Полігенне спадкування.* Більшість ознак в організмі визначається не одним, а багатьма генами, причому їх аддитивна (доповнююча) дія не залежить від того, алельні вони чи ні, зчеплені чи ні, домінантні чи рецесивні. Встановлення фізіологічного гомеостазу в цих випадках у значній мірі залежить від зовнішніх умов. Говорячи про роль спадкової схильності в патогенезі мультифакторіальних багатфакторних захворювань, таких, як гіпертонічна хвороба, виразкова хвороба, бронхіальна астма, цукровий діабет, атеросклероз, треба мати на увазі, що вони успадковуються полігенно. При цих захворюваннях кількісні показники гомеостазу визначаються як генетичними факторами, так і факторами середовища, причому існує межа, за якої гомеостаз легко порушується. Отже, завдяки пластичності генотипу організм змінюється в залежності від мінливих умов зовнішнього середовища. Це явище називається *модифікаційною мінливістю*.

Ступінь такої залежності різна. В одних випадках розвиток хвороби визначається спадковими факторами, в інших - факторами зовнішнього середовища. Між цими крайніми станами знаходяться хвороби, розвиток яких детермінується як генетичними, так і екзогенними факторами. У таких випадках говорять не про спадкові хвороби, а про спадкову схильність.

Оснoву спадкової схильності становить полігенне спадкування. Змінюючи зовнішні умови, можна в значній мірі змінити прояви таких хвороб, як цукровий діабет, атеросклероз, гіпертонічна хвороба, хоча дослідження однайцевих близнюків і родоводу з усією очевидністю вказує на роль генетичних факторів. Такі хвороби одержали назву багатфакторних (мультифакторіальних). Для них характерна велика різноманітність клінічних форм і індивідуальних проявів, висока частота поширення в популяції незалежно від географічних і соціальних факторів, що варіюючий вік початку проявлення хвороби.

Нерідко той самий зовнішній фактор викликає різні хвороби в залежності від спадкової схильності. Наприклад, психічне перенапруження і негативні емоції в

одних людей сприяють розвитку гіпертонічної хвороби, в інших - нервових і психічних захворювань, у третіх - цукрового діабету. Залежно від генотипу перенапруження очей в одних випадках викликає далекозорість, в інших - косоокість.

Прикладом спадкової схильності є патологічні процеси, що вивчаються імуногенетикою. Здатний успадковуватися дефект вироблення одного або декількох імуноглобулінів, недостатність фагоцитарної активності лейкоцитів, а клінічно ці дефекти виявляються строкатою картиною схильності до інфекційних захворювань, зниженням імунної реактивності, аутоалергією.

Основу спадкової схильності часто становить гетерозиготне носійство. Відомо, що рецесивний патологічний ген у гомозиготному стані виявляється хворобою, а гетерозиготний носій зазвичай не є хворим. Але шляхом навантаження на відповідну ланку метаболізму можна виявити дефект. Наприклад, цукровий діабет юнаків обумовлений аутосомно-рецесивним геном. Гетерозиготи здорові. Але при великому навантаженні на панкреатичні острівці цей ген може проявитися в гетерозигот у вигляді діабету.

Підвищену чутливість до лікарських препаратів, в основі яких лежать зазвичай ферментопатії, можна також трактувати як спадкову схильність. Відсутність контакту з лікарським препаратом запобігає розвитку медикоментозної алергії.

### **9.1. Гемоглобінопатії**

У літературі запропоновані два терміни для позначення патологій гемоглобіну: *гемоглобінози* - важкі захворювання, за яких хворі мають низьку життєздатність (гомозиготні форми серповидноклітинної анемії і таласемії), і *гемоглобінопатії* - легкі форми, за яких життєдіяльність не порушується (гетерозиготні форми серповидноклітинної анемії, таласемії та інші форми аномалій гемоглобіну). Ці хвороби успадковуються за типом неповного домінування; мутантні гени, які їх контролюють, зчеплені з аутосомами. Причиною хвороб є аутосомно-домінантна мутація структурного гена, що приводить до дефіциту важливого для життєдіяльності білка або синтезу його аномальної форми з подальшими біохімічними, структурними і функціональними порушеннями. Таким чином, гемоглобінопатії - хвороби, що виникають внаслідок спадкового порушення структури гемоглобіну. Як приклади гемоглобінопатій наведемо короткі характеристики серповидноклітинної анемії і таласемії.

*Серповидноклітинна анемія.* Відомо, що молекула гемоглобіну складається з 4-х поліпептидних ланцюгів (двох коротких альфа-ланцюгів і двох довгих бета-ланцюгів). Відома послідовність розташування амінокислот у кожному ланцюзі та їх хімічна формула.  $\alpha$ -ланцюги містять по 141-му амінокислотному залишку, а  $\beta$ -ланцюги - по 146. Всього 574. У гемоглобіні здорових людей,

гемоглобіні А (від слова *Adultus* - дорослий) в  $\alpha$ -ланцюзі на шостому місці стоїть амінокислотний залишок глютамінової кислоти (що відповідає кодону GAG в мРНК і відповідно CTC у ДНК). При заміні аденілового і гуанілового азотистих основ у молекулі мРНК (GAG  $\rightarrow$  GUY) внаслідок мутації гена, відповідального за синтез гемоглобіну (CTC  $\rightarrow$  CAA) в молекулі ДНК (трансверсія), в поліпептидному ланцюзі, що кодується цим геном, одна амінокислота (глютамінова) замінена іншою (валін). Це тягне за собою зміну фізико-хімічних властивостей гемоглобіну (HbA $\rightarrow$ HbS), деформацію еритроцитів і їхній гемоліз. Гемоглобін А має негативний заряд, а гемоглобін S (серповидна клітинність - *Sickle cell*) - нейтральний. Внаслідок цього змінюється конфігурація білкової міцели, змінюється механічна та осмотична стійкість еритроцитів, підвищується в'язкість крові. Це призводить до зменшення швидкості кровотоку та закупорки дрібних капілярів, що є частою причиною загибелі цих хворих через інфаркти серця, мозку та інших органів. При зниженні парціального тиску кисню HbS кристалізується, внаслідок чого еритроцити приймають виразну серповидну форму.

При важкій формі у хворих виявляється тільки аномальний HbS, при легкій формі - як нормальний гемоглобін (HbA), так і аномальний. Особи, гомозиготні за геном HbS, гинуть в ранньому дитинстві до досягнення статевої зрілості від важкої гемолітичної анемії з низьким гемоглобіном, що супроводжується підвищеною в'язкістю крові, гемолізом, нападами болю в суглобах, кістках, м'язах, розладом кровообігу в мозку, нирках і селезінці. Незважаючи на це, частота аллеля HbS сягає в деяких країнах тропічної Африки та узбережжя Середземного моря досить високих значень, причому саме в тих районах, в яких поширена певна форма малярії, спричинена паразитом малярійним плазмодієм (*Plasmodium falciparum*). Причина, за якої частота аллеля HbS підтримується на досить високому рівні в районах, де поширена малярія, полягає в тому, що гетерозиготи HbAHbS більш стійкі до малярії, ніж нормальні гомозиготи HbAHbA внаслідок неможливості малярійного плазмодія розмножуватися в змінених еритроцитах.

Гетерозиготні носії мутантного гена - фенотипно здорові особи досягають статевої зрілості, але при зниженні атмосферного та парціального тиску кисню (висотні польоти в негерметизованих літаках, а також після наркозу) в них може раптово виникнути гемолітичний або тромботичний криз, який може закінчитися смертю.

Алелі HbA і HbS є кодомінантними, тобто в гетерозиготному стані жоден з них не домінує над іншим, обидва гемоглобіни синтезуються одночасно. У гетерозиготних носіїв гена серповидноклітинної анемії 60% всього гемоглобіну становить HbA і 40% - HbS.

Іншим важким видом гемоглобінопатії є *таласемія (анемія Кулі)*, мікроцитарна форма анемії – захворювання з аутосомно-рецесивним типом спадкування (двоалельна система), спричинене зниженням синтезу поліпептидних ланцюгів у структурі гемоглобіну. Залежно від того, синтез якого з мономерів порушений, поділяють альфа-, бета- і дельта-таласемію. За тяжкістю клінічних проявів виділяють важку, середню і легку форми захворювання.

***α - таласемія.*** Існують всього 4 локуси, що кодують α-ланцюги. Наявність мутації в одному з локусів призводить до мінімальних клінічних проявів хвороби. Порушення в двох локусах виражаються легкою формою анемії. При мутаціях у трьох локусах виникає значне зменшення продукції α-глобіну. При цьому надлишкові ланцюги β-глобіну утворюють тетрамери - гемоглобін H. Ця форма носить також назву гемоглобінопатії H. Характер захворювання може варіюватися від легкої до важкої картини гіпохромної мікроцитарної анемії. Присутність мутацій у всіх чотирьох алелях альфа-глобіну є несумісним з життям. Дитина з такою патологією гине внутрішньоутробно або незабаром після народження.

***β-таласемія.*** Існує два варіанти бета-таласемії - *велика таласемія* і *мала таласемія (minor)*, з яких велика таласемія - найбільш важка форма захворювання. Виникає при наявності мутацій в обох алелях гена бета-глобіну. За відсутності або при різкому зменшенні виробництва бета-ланцюгів гемоглобін A витісняється гемоглобіном F, який в нормі виробляється в плода і змінюється на гемоглобін A тільки після пологів. Мала таласемія спричинена наявністю мутації в одному з алелей гена бета-глобіну; зазвичай триває легко і не потребує лікування. Отже, при цій хворобі поліпептидні ланцюги гемоглобіну нормальні, але пригнічений синтез одного з ланцюгів - бета або альфа. Таласемію спричинюють точкові мутації або делеції у генах гемоглобіну, які ведуть до порушення синтезу РНК, що призводить до зменшення або повного припинення синтезу одного з видів поліпептидних ланцюгів. Синтез ланцюгів іншого виду триває. Це спричинює утворення нестабільних поліпептидних агрегатів з надлишкових ланцюгів, що порушують нормальне функціонування еритроцитів, і їхнє руйнування. Підвищений гемоліз еритроцитів викликає анемію. Таласемія поширена в країнах Середземномор'я, в Бірмі, в Середній Азії (в кишляках завдяки близькосторідним шлюбом), в Азербайджані, в Узбекистані (у бухарських євреїв). У разі гомозиготності мутантного гена хворі мають баштову форму черепа, деформовані кістки у вигляді голок їжака, рідко доживають до 10-річного віку.

Описано цілу низку інших аномальних гемоглобінів, за яких клінічних відхилень від норми в фенотипі може і не бути. Якщо до 1966 року було описано 64 випадки аномального гемоглобіну, то нині спадкових хвороб крові налічується понад 100. Аномальні гемоглобіни відкриті шляхом дослідження гемоглобіну в популяціях методом електрофорезу або шляхом його вивчення у пацієнтів з певними симптомами. Встановлено, що одна людина з 600 є носієм мутантного гемоглобіну. Кількість різних білків у людини становить  $10^5 - 10^6$ , тобто кожна людина є носієм багатьох видів мутантних білків. Відносна рідкісність вроджених спадкових захворювань показує, що шкідливі мутації більшості білків є патогенними тільки в гомозиготній формі.

**Гемоглобіноз С (HbC)** широко поширений у гомозигот за домінантним геном, у яких розвивається легка гемолітична анемія, що супроводжується мікроцитозом і мішеневидністю еритроцитів. Постійними симптомами в цьому випадку є слабкість, жовтяниця, біль кісток і суглобів, підвищена температура, болі в животі, особливо в області селезінки.

**Метгемоглобінемія (HbM)** Характерний хронічний ціаноз, з'являється в ранньому дитинстві і поєднується з підвищеним вмістом внутрішньоеритроцитарного метгемоглобіну - продукту окислення гемоглобіну. У крові здорових людей існує рівновага між процесами, що забезпечують окислення гемоглобіну в метгемоглобін, і процесами, які здійснюють зворотну реакцію. Спадкова метгемоглобінемія є результатом порушення рівноваги між цими видами процесів. Ген HbM - домінантний, тобто призводить до розвитку захворювання, будучи в гетерозиготному стані. При метгемоглобінемії замість 1% метгемоглобіну в нормі в крові міститься 20-30%. Тому для лікування захворювання застосовують речовини, що мають окислювально-відновні властивості: метиленовий синій, аскорбінова кислота.

## 9.2. Ферментопатії (ензимопатії)

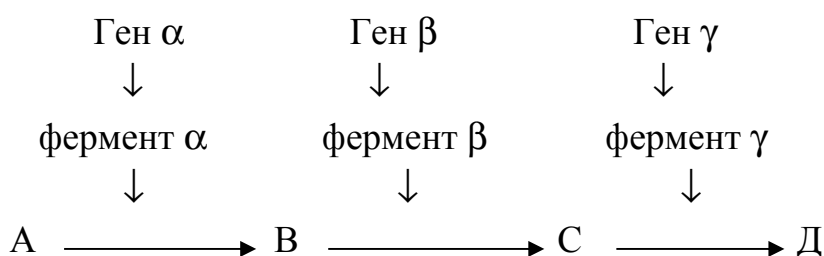
На прикладі гемоглобінопатій ми визначили, що генні захворювання можуть бути спричинені порушенням функції структурного білка. Але вони також можуть виникати через дефіцит або дефект будови білка-ферменту (ензиму), внаслідок чого порушується обмін тієї чи іншої речовини. За таким аутосомно-рецесивним типом успадкування розвивається більшість хвороб обміну речовин - *ферментопатії*. Нині описано понад 150 ферментопатій (ензимопатій).

Більшість рецесивно успадкованих ферментних дефектів обміну обумовлена повною або майже повною відсутністю ферментативної активності. При обстеженні гетерозиготних носіїв мутантного гена (батьки і діти хворих) виявляється в середньому приблизно наполовину знижена активність того ж



ферменту. Однак при гетерозиготності за мутантним геном можливі великі варіації у рівні активності ензиму, як і ступеня прояву будь-якого іншого спадкового дефекту. Тому точна діагностика гетерозиготності не завжди можлива. Існують численні, характерні для певних тканин, молекулярні форми того ж самого ферменту, більшість яких диференціюється електрофоретично. Такі різні за структурою форми того ж самого ензиму називаються *ізоензимами*. *Патогенетичні механізми ферментопатій*. Усі біохімічні процеси в живих організмах перебувають під генетичним контролем. Окремий біохімічний процес складається із серії послідовних реакцій, кожна з яких каталізується певним ферментом.

Нехай речовина А в результаті декількох послідовних реакцій перетворюється в речовину Д, пройшовши стадію В і С. Ці перетворення можуть бути здійснені тільки за участю ферментів  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ :



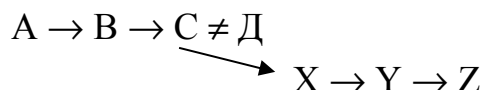
При зниженні каталітичних властивостей ферменту реакція, що триває за його участю, виявляється блокованою. В результаті генної мутації може постраждати активність будь-якого ферменту.

Уявімо блокаду типу:



У результаті такої блокади може мати місце:

- 1) недостатнє утворення продукту даної реакції (Д) и більш віддалених продуктів його перетворення;
- 2) накопичення в організмі субстрата блокованої реакції (С) або його попередників (В та А);
- 3) зміна основного напрямку реакції і посилене утворення продуктів, які в нормі існують лише в невеликих кількостях:



Накопичення в організмі субстрату блокованої реакції лежить в основі *хвороб накопичення* (storage diseases). Нині відомі декілька основних категорій хвороб накопичення: *глюкогенози*, за яких у тканинах і органах є масивні відкладення глікогену; *мукополісахаридози*, обумовлені відкладенням в тканинах мукополісахаридів; *ліпідози*, що супроводжуються внутрішньоклітинними накопиченнями ліпідів; *муколіпідози*. Кожна із зазначених категорій хвороб накопичення представлена численною групою

захворювань. Різноманіття різних видів хвороб накопичення обумовлено численністю можливих обмінних дефектів на шляху метаболізму глікогену, різних мукополісахаридів і ліпідів.

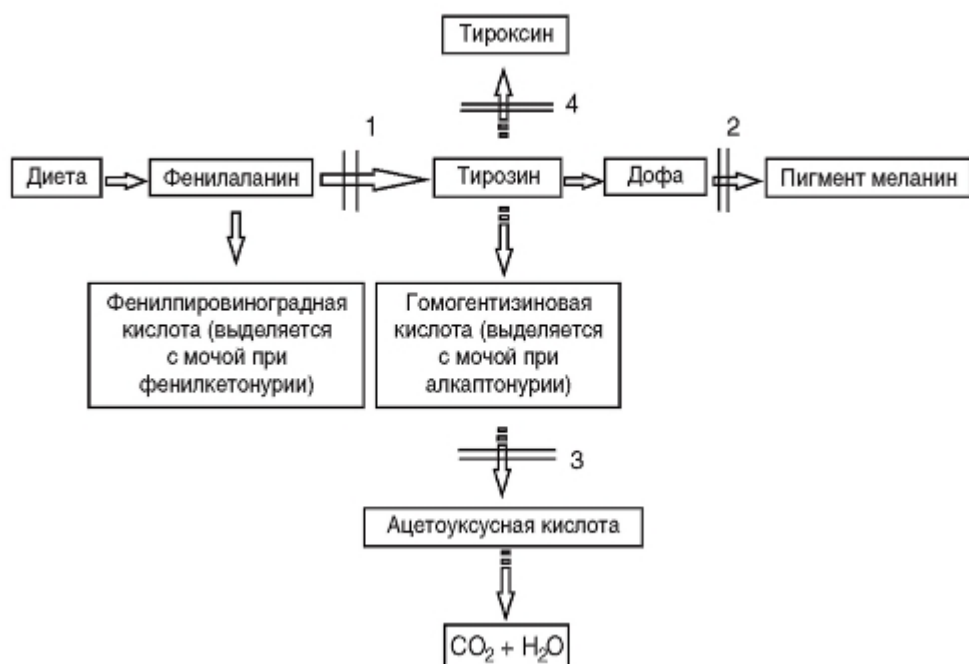
Дефіцит кінцевого продукту реакції, блокованої в результаті нестачі відповідної ензімопатичної активності та надлишок попередників або побічних продуктів цієї реакції лежать в основі вродженого адрено-генітального симптому, спадкової непереносимості фруктози, галактоземії, фенілкетонурії, алкаптонурії, інших захворювань.

**А) Хвороби амінокислотного обміну.** Виникнення блоків на шляху метаболізму амінокислот лежить в основі низки спадкових захворювань, спричинених порушенням амінокислотного обміну. Розглянемо це на прикладі *фенілкетонурії* (ФКУ). Етіологія хвороби - недостатність ферменту фенілаланін-4-гідролази (фенілаланін-гідроксилази), викликана мутацією гена, що контролює синтез цього ферменту. Гідроксилювання фенілаланіну є досить складним процесом, в якому беруть участь принаймні три ферменти. Фенілаланінгідроксилаза (РАН) продукується клітинами печінки та регулює перетворення L-фенілаланіну в L-тирозин. Останній через ряд проміжних продуктів обміну перетворюється в тироксин, меланін і адреналін. Дефіцит ферменту призводить до накопичення фенілаланіну (ФА) в крові.

Рецесивний РАН-ген транскрибується в гепатоцитах з утворенням мРНК розміром 2,4 тис. п.о. Найпоширеніший тип мутацій - однонуклеотидні заміни (міссенс-, нонсенс-мутації і мутації у сайтах сплайсингу). Заміни пар основ у нуклеотидній послідовності структурного гена призводять до зміни послідовності амінокислот у молекулі білка, що кодується цим геном.

ФКУ виникає при гомозиготності цієї рецесивної мутації. У разі гетерозиготності за цією мутацією батьки хворої дитини фенотипно здорові, але мають в генотипі мутантний ген.

В основі патогенезу хвороби лежить блокада перетворення фенілаланіну в тирозин, накопичення його в тканинах і посилений перехід ФА в фенілкетопохідні (фенілпіровиноградну і фенілоцтову кислоти) (**рис.18**).



**Рис.18.** - Біохімічні «блоки» при спадкових порушеннях обміну амінокислот: 1 - фенілкетонурія; 2 - альбінізм; 3 - алкаптонурія; 4 - вроджена недостатність тироксину (дисгормоногенез)

Сам фенілаланін і кетокислоти є токсичними продуктами для нервової системи, особливо головного мозку в період його формування. При підвищеній проникності гематоенцефалічного бар'єру в перші два роки життя ці продукти легко переходять з крові в головний мозок. Внаслідок цього у дитини спостерігається розумова відсталість у вигляді дебільності, імбецильності або ідіотії. Під час росту дитини проникність гематоенцефалічного бар'єру знижується, загроза виникнення токсичного пошкодження мозку зменшується. Причини пошкодження мозку при ФКУ складні. Крім токсичного впливу самого фенілаланіну і кетокислот відбувається компенсаторне зменшення інших амінокислот, внаслідок чого розвиток мозку затримується. Нестача тирозину призводить до зменшення утворення адреналіну та меланіну. Тому в таких дітей відзначається зменшення пігментації (світле волосся, райдужна оболонка очей, шкіри), артеріальна гіпотонія.

Перший опис фенілкетонурії дав норвезький лікар І.А. Фелінг (Folling) в 1934 році, який за допомогою хлорного заліза виявив в сечі двох недоумкуватих дітей фенілпировиноградну кислоту. Нині це захворювання добре вивчено. Діти народжуються зовні здоровими, добре набирають вагу, але на другому півріччі виявляється відставання в психічному розвитку. Такі діти сонливі, мляві, не фіксують погляд на предметах, не прагнуть до спілкування з батьками, увага в них послаблена. З'являється блювання. На шкірі виявляються різні дерматити. Більшість цих дітей світловолосі, з блакитними очима. Надалі

виявляється відставання і в фізичному розвитку, недорозвинення мовлення, затримується прорізування зубів. Тенденція до прогресування дефекту психічного розвитку відбувається до 4 років. Поряд із психічною відсталістю в дітей з'являються судоми, які носять характер нападів малої або великої епілепсії. Рідше спостерігаються гіперкинези типу хорееатетозу, тремор. Спостерігається підвищення тону м'язів, рідше – гіпотонія, пірамідні розлади у вигляді парезів. Хворі не вміють розмовляти та ходити. Виражені вегетативні розлади у вигляді пітливості ("мишачий" запах поту), акроціанозу. На ЕЕГ відрізняються піки і комплекс хвиль повільних ритмів навіть в тих випадках, коли судомні напади не відбуваються. На пневмоенцефалограмах виявляються дифузні зміни у вигляді атрофії кори головного мозку.

*Неонатальний скринінг* - це масове обстеження новонароджених дітей, один з ефективних способів виявлення найбільш поширених вроджених і спадкових захворювань. Неоціненний внесок неонатального скринінгу в охорону здоров'я нації полягає в тому, що він дозволяє забезпечити раннє виявлення захворювань і їх своєчасне лікування, а це, в свою чергу, дозволяє запобігти не тільки фізичному та розумовому відставанню в розвитку, але в деяких випадках навіть смерті. Неонатальний скринінг починається прямо в пологовому будинку: у кожного новонародженого береться крапля крові на спеціальний тест-бланк, який направляється в медико-генетичну консультацію для проведення дослідження. У тому випадку, якщо в крові виявлений маркер захворювання, батьки з новонародженим запрошуються в медико-генетичну консультацію для проведення повторного дослідження крові з метою підтвердження діагнозу і призначення лікування. Надалі ведеться постійне спостереження за дитиною.

Діагностика фенілкетонурії нині не має великих труднощів. Попередньо хворобу можна діагностувати за допомогою *реактиву Фелінга*. В пробірку, де знаходиться 2-5см<sup>3</sup> свіжої сечі хворої дитини, додають 6-10 крапель 10%-ного розчину хлориду заліза (FeCl<sub>3</sub>). При наявності в сечі фенілаланіну пробірка забарвиться в синьо-зелений колір. Через 5-15 хвилин зелений колір поступово зблякне, тому реакцію треба враховувати відразу після її постановки. Модифікацією цієї реакції є *пелюшкова проба*. На мокру або висохлу пелюшку, просочену сечею дитини, капають кілька крапель 10% -ного розчину хлориду заліза. За наявності в сечі фенілаланіну на пелюшці з'являються синьо-зелені плями. На цьому ж принципі заснована проба з індикаторним папером (фільтрувальний папір, просякнений розчином трихлорного заліза) або олівцем, що містить FeCl<sub>3</sub> (феністікс). Однак реакція з трихлорним залізом не є специфічною, тому що вона може бути позитивною при низці інших захворювань, а також при прийомі деяких ліків (аміназин, солі фосфорної

кислоти). Реакція Фелінга позитивною стає тоді, коли в крові концентрація фенілаланіну сягає не менше 10-15 мг%. Це зазвичай буває у віці дитини 2-5 тижнів.

Більш чутливою і більш специфічною є реакція з 2,4-динітрофенілгідразіном (2,4-ДНФГ). До 1-2 мл сечі додають стільки ж 0,3% розчину 2,4-ДНФГ. При наявності в сечі фенілпировиноградної кислоти через 1-3 хвилини в пробірці утворюється муть яскраво-жовтого кольору, яка не зникає протягом доби.

Об'єктивним методом діагностики є визначення концентрації фенілаланіну в крові методом хроматографії на папері або іншими методами. У великих лабораторіях користуються амінокислотними аналізаторами. У нормі концентрація фенілаланіну в крові дорівнює 1-2 мг%, при фенілкетонурії вона доходить до 60 мг% і вище.

В основі *тесту Гатрі* на фенілкетонурію лежить мікробіологічна методика: обстежену кров додають до бактеріальної культури *Bac. Subtilis*, ріст якої гальмують спеціальним інгібітором. Вплив останнього усувається, якщо в крові обстежуваного підвищена концентрація фенілаланіну. Ці концентрації можна оцінити шляхом вимірювання зон росту мікроорганізмів і порівняння їх з відповідними стандартами. Цей досить трудомісткий метод широко застосовувався в 1970-1980-х роках минулого століття.

Пізніше для проведення неонатального скринінгу стали повсюдно використовувати *імуноферментний аналіз* (імунологічний метод визначення і кількісного виміру антигенів і антитіл), а також *флуориметрію* (хроматографія на іонно-обмінних смолах за допомогою автоматичних флуориметрів).

Сьогодні на зміну цим методам приходять більш ефективний і швидкий метод *тандемної мас-спектрометрії*. Донині мас-спектрометрія є найвисокочутливішим фізико-хімічним методом аналізу найширшого спектру сполук. Це дозволяє проводити аналіз метаболітів в організмі немовляти вже на другу-третю добу з моменту народження (при традиційних методах аналіз проводиться на п'яту-сьому добу) і в разі виявлення відхилень від норми призначити необхідне лікування в найкоротші терміни. Ще однією важливою перевагою цього методу для неонатального скринінгу є швидкість проведення аналізу (близько 2 хвилин) і відсутність необхідності хроматографічного розділення аналізованого зразка.

Гетерозиготних носіїв мутантного гена можна виявити *навантажувальним методом* - дачею фенілаланіну з розрахунку 0,1 г на 1 кг маси і подальшого визначення концентрації фенілаланіну в крові. У здорових осіб концентрація фенілаланіну збільшується за першу годину в 4-5 разів, а в гетерозиготних носіїв - в 10 і більше разів. Гетерозиготні носії зовні не відрізняються від здорових людей, проте за деякими даними від 10 до 30% осіб, які страждають

на старече слабоумство, є носіями гена фенілкетонурії в гетерозиготному стані. Описані випадки народження недоумкуватих дітей матерями - гетерозиготними носіями гена фенілкетонурії.

Тільки ранній початок лікування, коли ще не розвинулися незворотні порушення головного мозку, попереджає розумову відсталість. Нині розроблені досить ефективні дієти для лікування дітей, хворих на фенілкетонурію. Вони базуються на заміні цілісних білкових продуктів (молока, м'яса та яєць) *гідролізатами*, що містять мінімальну кількість фенілаланіну при нормальній кількості інших амінокислот. Цю дієту рекомендується призначати дітям до 5-річного віку. Однак лікування треба проводити під контролем вмісту фенілаланіну в крові. Повне припинення надходження фенілаланіну неприпустимо, оскільки це незамінна амінокислота. Оптимальною концентрацією фенілаланіну в крові у хворих дітей слід вважати 3-8 мг%.

Нині роблена триетапна схема лікування хвороби. На першому етапі після встановлення діагнозу на 10-20 днів призначають дієту, повністю позбавлену фенілаланіну. На другому етапі додають продукти, що містять фенілаланін (молоко), але щоб зміст його не перевищував 10-25 мл / кг на добу. На третьому етапі дієту ще більше розширюють, але стежать за рівнем фенілаланіну в крові. Загальна калорійність їжі у таких дітей повинна бути на 10-12% вище нормальної. Поряд з гідролізатом таким дітям призначають вітаміни, особливо аскорбінову кислоту. Нині виготовляється кілька препаратів (як за кордоном, так і нас) з малим вмістом фенілаланіну; при лікуванні ними в дітей покращується психічний стан, припиняються судоми, вони краще розвиваються фізично. Особливо ефективним є лікування в перші 2 роки, але і в наступні роки воно надає позитивний ефект.

Мутаційна блокада різних ділянок у ланцюзі біосинтезу тетрагідробіоптерину – кофактора фенілаланінігідроксилазної реакції призводить до розвитку варіантних форм ФКУ, які характеризуються розумовою відсталістю, важкою неврологічною симптоматикою і резистентністю до дієтотерапії.

Частота фенілкетонурії у різних популяціях та етнічних групах коливається від 1: 4 500 (в Ірландії) до 1: 6 300 (в Японії). В середньому хвора дитина народжується на 20 000 пологів. Висловлено припущення, що носійство РАН-мутацій підвищує стійкість організму до токсичного ефекту охратоксину А, що виділяється деякими видами грибової цвілі (*Aspergillus, Penicillium*), які розвиваються при зберіганні зерна та інших продуктів. Існує думка, що вагітні жінки, гетерозиготні за РАН-мутаціями, мають меншу ймовірність викидню, індукованого дією цих мікотоксинів. Ймовірно, висока частота ФКУ в Ірландії і Шотландії частково може бути пояснена м'яким і вологим кліматом цих країн,

який сприяє росту таких грибів. Частота гетерозиготного носійства за геном ФКУ становить в середньому 1:50 чоловік. Фенілкетонурія відноситься до аутосомно-рецесивних захворювань.

Близько до ФКУ знаходиться ряд інших захворювань, обумовлених порушенням обміну фенілаланіну: алкаптонурія, альбінізм.

*Алкаптонурія* клінічно вивчена британським лікарем А. Гарродом в 1908 році, який висловив припущення, що хвороба обумовлена порушенням окислення гомогентизинової кислоти в організмі. Етіологічним фактором є недостатність ферменту оксидази гомогентизинової кислоти. Патогенез - блокада переходу гомогентизинової кислоти в мамілацетоцтову кислоту. Спадкова передача захворювання здійснюється аутосомно-рецесивно, але можливе й аутосомно-домінантне спадкування з неповною пенетрантністю. Чоловіки хворіють в два рази частіше, ніж жінки.

Захворювання проявляється тим, що сеча під впливом лугів темніє (алькаптонурія) через окислення в ній гомогентизинової кислоти. Спостерігається характерне забарвлення сполучної тканини в колір охри (охроноз), особливо суглобових хрящів, ендокарда, великих судин, нирок, легенів, епідермісу. При тривалому захворюванні може розвиватися переродження хрящів (алькаптонуричний артрит). Алькаптонурія може супроводжувати захворювання серця або судин, особливо атеросклероз, випадання драглистого ядра міжхребцевих дисків, простатит, нирково-кам'яна хвороба. Вживання великих доз вітаміну С може запобігти потемнінню сечі і значно пом'якшити інші її симптоми.

*Альбінізм* обумовлений відсутністю ферменту тирозинази, що перетворює тиразин в меланін; останній знаходиться в меланоцитах. Альбінізм може бути загальним і місцевим. При *загальному альбінізмі* меланін відсутній в шкірі, волоссі, райдужній оболонці, що супроводжується світлобоязню, зниженням гостроти зору, іноді ністагмом. Сонячне опромінення викликає запальні зміни шкіри. Часто з'являються веснянки. Іноді альбінізм супроводжується й іншими розладами - глухотою, що поєднується з німотою, епілепсією, олігофренією. Але серед альбіносів бувають і видатні люди. *Місцевий альбінізм* захоплює зазвичай частину шкіри і волосся, але ніколи не вражає око. В генетичному відношенні загальний і місцевий альбінізм є різними захворюваннями. Загальний альбінізм успадковується за аутосомно-рецесивним типом, а місцевий - за доміантним. Лікування альбінізму не існує. Альбіноси повинні уникати опромінення сонцем.

**Б) Хвороби вуглеводного обміну. Галактоземія.** Етіологія - недостатність ферменту галактозо-1-фосфатуридилтрансферази. В основі патогенезу лежить блокада перетворення галактозо-1-фосфату. Галактоземія займає друге місце за

частотою виникнення після фенілкетонурії. Тип успадкування - аутосомно-рецесивний. Захворювання виникає при вигодовуванні молоком в результаті порушення засвоєння молочного цукру (лактози), що розщеплюється в кишечнику до галактози. В результаті блокади обміну галактозо-1-фосфату утилізація галактози неможлива. При годуванні молоком спостерігається блювота, пронос із зневодненням, недорозвинення внутрішніх органів, цироз, катаракта, розумова відсталість. Якщо ж молочний цукор не виключається з дієти, можливий смертельний результат. Діагностичний тест - виявлення галактози в сечі (вміст підвищений до 200 мг%), гіпоглікемія. При ранній постановці діагнозу і виключення з їжі молока симптоми захворювання зникають, дитина розвивається нормально. У старшому віці організм набуває здатності утилізувати галактозу завдяки виникненню компенсаторних метаболічних шляхів.

Поряд з глікогенозами, серед хвороб вуглеводного обміну є "хвороби накопичення", обумовлені відкладанням у різних органах і тканинах мукополісахаридів - *мукополісахаридози* (гаргоїлізм, вісцеральні відкладення кислих мукополісахаридів). Хворі діти характеризуються карликовим ростом, непропорційно великою головою з деформованими контурами, грубими потворними рисами обличчя, множинними деформаціями скелета, обмеженням рухливості суглобів, затримкою психомоторного розвитку, психічною відсталістю, вадами серця, помутнінням рогівки, наявністю пахових і пупкових гриж. Важливим для діагностики є рентгенологічний метод досліджень, що виявляє множинні зміни скелета, порушення окостеніння. Клінічна картина захворювання формується після 1-го, але іноді після 3-4 років життя. Хворі мають підвищену чутливість до сонячного опромінення, яке викликає у них еритематозне запалення шкіри.

*Лейциноз* - спадкове захворювання з аутосомно-рецесивним типом успадкування, зустрічається з частотою 1 на 120-300 тисяч новонароджених. Первинний біохімічний дефект полягає у відсутності або різкому зниженні активності ферментної системи, що забезпечує окисне декарбоксілювання трьох амінокислот - лейцину, ізолейцину, валіну. В результаті в організмі накопичуються ці амінокислоти та їх попередники. Найбільш патогенно накопичення лейцину. Захворювання триває важко та часто закінчується летально. У дітей відзначається затримка розвитку, пригнічення центральної нервової системи, хворі можуть впадати в летаргію. Характерна гіпоглікемія і гіпотонія, кетоацидоз, блювота. Характерною ознакою є своєрідний запах сечі хворих, в якій виявляється присутність амінокислот, що нагадує запах кленового сиропу. При проведенні селективного скринінгу сеча дає позитивну реакцію з 2,4-динітрофенілгідразіном.



*Гістидинемія* - спадкове захворювання, обумовлене порушенням обміну амінокислоти гістидину. Патологія успадковується аутосомно-рецесивно. Серед новонароджених захворювання зустрічається з частотою 1:17 000. В основі хвороби лежить відсутність ферменту біохімічних перетворень гістидину, що призводить до підвищення його вмісту в крові і дисбалансу аміно-кислотного обміну. У разі повної відсутності ферменту клінічні симптоми з'являються в перші 3-4 місяці життя в вигляді судом, затримки рухового і психічного розвитку. У хворих переважає негативний емоційний комплекс: вони мляві, плаксиві, не тягнуться до іграшок. Поступово стан погіршується, наростає набряк мозку, що приводить до смертельного результату. Якщо активність ферменту знижена, то симптоми захворювання розвиваються повільно. Відставання в психічному розвитку спостерігається тільки у частини хворих. Характерно порушення мовлення з переважанням моторної алалії. Відзначається також зниження слуху, з чим частково може бути пов'язана затримка розумового розвитку.

Діагноз підтверджується при біохімічному дослідженні крові та сечі. З метою лікування призначають дієти з обмеженням продуктів (насамперед тваринного походження), що містять гістидин. У харчуванні переважають фруктові соки, пюре, безбілковий хліб.

**В) Хвороби ліпідного обміну.** *Гіперліпідемія* - порушення ліпідного обміну, що характеризується збільшенням концентрації ліпідів у сироватці крові; відіграє важливу роль у патогенезі атеросклерозу. Розрізняють 5 основних типів гіперліпідемії, головні з них 2:

1) обумовлений недостатністю ліпопротеїдної ліпази. Аутосомно-рецесивний тип, розвивається у гомозигот за мутантним геном. Симптоми: болі в животі, ксантома. Панкреатит, в крові - підвищений рівень холестерину і тригліцеридів; 2) сімейна гіперхолестеринемія (2% населення). Неповно-домінантний тип. У гомозигот за мутантним геном спостерігається ранній (до 20 років) розвиток атеросклерозу зі стенокардією, з інфарктом міокарда, ксантомозом, підвищений рівень ліпопротеїдів і фосфоліпідів сироватки крові. У гетерозигот гіперхолестеринемія - основа розвитку атеросклерозу. У гомозигот симптоми виникають частіше і супроводжуються підвищеною вагою тіла.

*Ліпідози* - хвороби, типовою ознакою яких є відкладення ліпідів в клітинах різних тканин і органів. У цю групу сходять захворювання, за яких відбувається внутрішньоклітинне накопичення ліпідів, що містять сфингозин: хвороба Тей-Сакса, Нимана-Піка, Гоше, Фабрі, метахроматична лейкодистрофія. Сфингозин є одним з головних компонентів захисного мієлінового футляра нервових клітин. Тому порушення його обміну супроводжується тяжкими ураженнями нервової системи.

*Хвороба Тей-Сакса* - це аутосомно-рецесивне генетичне захворювання. Впродовж перших шести місяців після народження діти розвиваються нормально. Але, після того, як нервові клітини накопичують гангліозиди і, таким чином, розтягуються, спостерігається невпинне погіршення розумових і фізичних здібностей хворого. Дитина стає сліпою, глухою, не може ковтати. М'язи починають атрофуватися, внаслідок чого настає параліч. Смерть зазвичай настає у віці до чотирьох років. Дослідження захворювання, які проводилися наприкінці ХХ століття показали, що хвороба Тея-Сакса обумовлена мутаціями гена HEXA, який знаходиться на 15-тій хромосомі. На сьогодні вже виявлена велика кількість мутацій цього гена, а нові дослідження надають інформацію про нові мутації, які дуже часто зустрічаються в декількох популяціях. Кількість носіїв серед франко-канадців (які живуть на південному-сході провінції Квебек) майже така, як серед євреїв-ашкеназі, проте, мутації, які спричиняють хворобу, серед цих етнічних груп різні. Багато представників етнічної групи кейджн (які сьогодні живуть на території південної Луїзіани) є носіями таких самих мутацій, які найбільш поширені серед євреїв-ашкеназі. Як вже було зазначено, ці мутації дуже рідкісні і не зустрічаються в генетично ізольованих популяціях. Тобто, хвороба може виникнути лише від успадкування двох незалежних мутацій в гені HEXA.

*Хвороба Німана - Піка* (англ. Niemann-Pick disease) - це спадкове захворювання, викликане порушенням ліпідного метаболізму та накопиченням ліпідів у першу чергу в печінці, селезінці, легенях, кістковому та головному мозку. Захворювання відноситься до лізосомних хвороб накопичення та характеризується аутосомно-рецесивним успадкуванням. Розрізняють три типи захворювання: типи А, В і С. Тип А - найважчий тип, який починається у грудних дітей і характеризується збільшенням печінки і селезінки (гепатоспленомегалія) і прогресивним ураженням нервової системи. При цьому діти не переживають раннього дитячого періоду. Найбільш часта зустрічальність цього типу хвороби спостерігається у євреїв-ашкеназі (вихідців з Центральної та Східної Європи) - приблизно 1 випадок на 40 тисяч.

Більш помірний тип В включає гепатоспленомегалію, затримку росту і порушення легеневої функції з частими легневими інфекціями. Інші показники включають підвищений рівень холестерину і ліпідів у крові, низький вміст тромбоцитів (тромбоцитопенія). Хворі доживають до дорослого віку. Типи А і В спричинені мутаціями гена кислій лізосомальної сфінгомієлінази. Цей фермент відповідає за розщеплення сфінгомієліна в мембранах лізосом. Його недостатність призводить до надмірного накопичення сфінгомієліна та до порушення ліпідного метаболізму, включаючи накопичення холестерину та інших ліпідів клітини.

Тип С проявляється в дитинстві, хоча можливий початок в грудному віці або в дорослих. Симптоми включають важкі печінкові порушення, проблеми з диханням, затримку в розвитку, напади, підвищений м'язовий тонус (дистонія), порушення координації руху, харчування і руху очей у вертикальній площині. Хворі доживають до дорослого віку. Частота захворювання - 1 на 150 тисяч. Цей тип хвороби Німана - Піка викликається мутаціями генів NPC1 або NPC2, які кодують білок клітинної мембрани, що відповідає за транспорт холестерину і ліпідів всередину клітини.

*Хвороба Гоше* (сфінголіпідози) - спадкове захворювання; є найпоширенішою з лізосомних хвороб накопичення. Розвивається в результаті недостатності ферменту глюкоцереброзидази, що призводить до накопичення глюкоцереброзидів в багатьох тканинах, включаючи селезінку, печінку, нирки, легені, кістковий мозок. Захворювання названо на честь французького лікаря Філіпа Гоше, який першим описав його в 1882 році. Захворювання зустрічається з частотою 1/50000. найчастіше серед євреїв-ашкеназі. Прояв симптомів починається в дитинстві або в дорослому віці та включає збільшену печінку і сильно збільшену селезінку (що може призводити до її розриву і додаткових ушкоджень). Можливі слабкість кісток і виражені кісткові захворювання. Змінені селезінка і кістковий мозок викликають анемію, тромбоцитопенію та лейкопенію. Можуть бути порушення в роботі мозку, в легенях і нирках. Хворі страждають від частих гематом, викликаних тромбоцитопенією, і від постійної втоми (через знижений виіст еритроцитів).

### **9.3. Коагулопатії**

В якості прикладу коагулопатій більш детально розглянемо гемофілію А і гемофілію В.

Згортання крові - складний ферментативний процес. У ньому беруть участь багато факторів білкової і ліпопротеїдної природи, іони кальцію та вітамін К. Ці фактори знаходяться в плазмі крові в розчиненому стані. Нині відомо 28 факторів згортання крові, з яких 12 - плазмових факторів, 10 - пластинкових, 6 - еритроцитарних. Взаємодія між ними відбувається поступово, у вигляді каскаду. Один фактор активує інший, другий активує третій і т.д. Починається все звичайно з активації XII-го плазмового фактора і закінчується перетворенням I фактора (фібриногену) в фібрин.

Більшість із зазначених факторів синтезується в печінці. Відсутність будь-якого з них, різке зниження концентрації або зміна структури молекули призводить до порушення згортання крові.

Нині встановлено 10 спадково обумовлених дефектів коагуляції, які можна діагностувати лабораторно. Одні з них передаються за домінантним типом

успадкування, інші - за аутосомно-рецесивним, треті - за рецесивним зчепленим зі статтю. Найчастіше з них зустрічаються *гемофілія А* і *гемофілія В* (зчеплений зі статтю рецесивний тип успадкування), хвороба *Віллібранда* (аутосомно-домінантний тип спадкування, хворіють як чоловіки, так і жінки, але з низькою пенетрантністю).

За даними ВООЗ, частота народження дітей із гемофілією А досягає 1 на 10 000 пологів, а з гемофілією В - у 10 разів менше. Незважаючи на те, що в кожному поколінні відбувається відсіювання гена гемофілії, частота його в популяції не змінюється. Ця пояснюється появою нових мутацій. Серед хворих на гемофілію А 28% є спорадичними випадками, 72% - сегрегантними, тобто такими, що отримали ген гемофілії у спадок. Частота спорадичних випадків гена гемофілії В досягає 9%.

Гени, що обумовлюють появу гемофілії А і В, локалізовані в Х-хромосомі, але в різних локусах. Гемофілія А обумовлена дефектом фактора VIII (антигемофільного глобуліну), а гемофілія В - дефектом фактора IX, фактора Кристмаса (плазмового компонента тромбопластину).

Гемофілія А і В - зчеплені зі статтю рецесивні захворювання, на них хворіють тільки особи чоловічої статі. Незалежно від генотипу чоловіка ризик захворювання на гемофілію синів гетерозиготних жінок становить 50%.

Клінічно гемофілія проявляється крововиливами, які починаються без видимої причини або після незначних травм. Локалізуються вони частіше в глибоких тканинах (суглобах, м'язах) і рідше на шкірі. Крововиливи після пошкодження тканин, екстракції зубів та інших хірургічних операцій виникають не в момент операції, а через деякий час після їх проведення (запізнілі кровотечі), тривають вони довго і мають тенденцію до відновлення. Тяжкість кровотечі залежить від ступеня зниження концентрації того чи іншого фактора згортання.

Справжні спадкові коагулопатії необхідно диференціювати від їх фенкопій - кровотеч на ґрунті тромбоцитарно-судинних дефектів. При останніх у хворих спостерігаються часті носові, шлункові, кишкові кровотечі, шкірні кровотечі у вигляді пурпури. Кровотечі також виникають відразу після пошкодження тканин або екстракції зубів, носять бурхливий, профузний характер, але добре усуваються. Для них характерні внутрішньосуглобні і внутрішньом'язові кровотечі.

Діагностика спадкових порушень згортання крові ґрунтується на клінічній картині, генеалогічному аналізі та лабораторних дослідженнях. У великих гематологічних центрах розроблені методи диференційної діагностики кожної із десяти відомих коагулопатій.

Профілактика гемофілії полягає в виявленні носіїв гена гемофілії, інформування їх про успадкованість цього захворювання та про небезпеку рецидивів у сім'ї. Носійство виявляється лабораторно, шляхом визначення концентрації в плазмі крові того чи іншого чинника, а також імунологічними методами.

Апріорна діагностика (для визначення статі дитини) може здійснюватися внутрішньоутробно, методом амніоцентеза, шляхом вилучення амніотичної рідини з матки на 14-16-му тижні вагітності та визначення в клітинах статевого хроматину або за акрихіноювою флюоресценцією У-хромосоми. Якщо плід чоловічої статі, то при наявності носійства гена гемофілії у матері половина її дітей чоловічої статі може отримати ген гемофілії. Можливість продовження вагітності або її переривання повинні вирішувати самі батьки.

Лікування хворих на гемофілію проводиться шляхом замісної терапії - введенням цільної донорської крові або її окремих фракцій. Кровотечі у хворих на гемофілію можна ліквідувати введенням амінокапронової кислоти, яка є антифібринолітичним агентом. Антигемофільний глобулін (дефект якого обумовлює гемофілію А) отримують з бичачої і свинячої крові. Лікування повинно проводитися якомога раніше в будь-якому випадку кровотечі, так як несвоєчасний початок лікування призводить до набряку та деформації суглобів, здавлення і пошкодження нервів, атрофії м'язів і остеопорозу.

До генних (молекулярних) захворювань відносять, крім перерахованих вище хвороб, генетично обумовлений дефіцит транспортних білків, пептидних гормонів, факторів імунітету.

*Гени Х-хромосоми людини, що мають родинні функції.* В ході еволюції ссавців Х-хромосома, на відміну від ауто сом, залишалася відносно в незміненому вигляді. Для відповіді на питання, чи є Х-зчеплені гени не випадковою вибіркою всіх генів людини і чи виявляють вони будь-які особливості, все Х-зчеплені та аутосомні мутації людини розбили на чотири категорії:

- 1) мутації, що вражають органи чуття (око, внутрішнє вухо, шкіру, зуби);
- 2) мутації, що вражають мозок і нервову систему;
- 3) мутації, що детермінують структурні аномалії скелета, м'язів, сполучної тканини, внутрішніх органів (серця і травного тракту), антигени клітинних мембран (антигени еритроцитів і комплексу гістосумісності); пухлини;
- 4) мутації, що зачіпають основні метаболічні процеси, що викликають порушення згортання та інші хвороби крові; поліморфізм ферментів і білків молочної сироватки, хвороби ендокринної системи.

Найбільш частими серед Х-зчеплених і аутосомних мутацій є мутації першої та другої груп. «Вищі» функції, пов'язані з нервовою системою і сенсорними органами, представлені в Х-хромосомі людини в обсязі вище середнього, тоді

як гени, що детермінують структуру тіла та основні метаболічні процеси, зустрічаються рідше.

Роль генетичних факторів виявляється значною для наступних захворювань:

1) широко поширені вроджені вади (тобто вади нервової трубки, ущелини губи і піднебіння, клишоногість, вроджені вади серця та ін.);

2) широко поширені психологічні захворювання (шизофренія і афективні захворювання);

3) широко поширені хвороби середнього віку (діабет, гіпертонія, ішемічна хвороба серця).

В етіологію цих хвороб залучені більшість неспецифічних генів, що діють разом із середовищними факторами. Первинний біологічний ефект цих генів залишається невідомим і розглядається як «чорний ящик». Передбачається адитивна дія генів, тому що кількість їх відносно велика, а внесок у патогенез хвороби кожного з них малий. Якщо сума факторів, що діють на індивідуума, перевищує поріг, за яким хвороба проявляється як якісна ознака з двома альтернативними класами «норма» і «уражені» (при вроджених каліцтвах), то захворювання проявляється. В інших випадках, коли кількість генів недостатня та значення схильності індивіда виявляється менше порогової, але ьлизько до неї, може виявлятися не хвороба, а відхилення від норми.

*Кількість відомих захворювань людини з простим (моногенним) типом успадкування.* Американський дослідник МакКьюсік протягом декількох десятиліть збирає і документує захворювання людини з простим типом успадкування. З часу опублікування 3-го видання (1971 року) до 6-го (1985 г.) кількість аутосомно-домінантних ознак зросла з 943 до 2106, аутосомно-рецесивних - з 783 до 1321, Х-зчеплених - з 150 до 267. У каталог включені генетичні поліморфізми, більшість з яких лежать в основі рідкісних спадкових захворювань.

## Лекція 10

### Хромосомні хвороби людини

*Хромосомні хвороби* - форми патології, які клінічно виражаються множинними вродженими вадами розвитку, а в якості генетичної основи мають відхилення від нормального вмісту в клітинах організму кількості хромосомного матеріалу, тобто це хвороби, обумовлені геномними або хромосомними мутаціями. Хромосомні хвороби виникають знову внаслідок геномних змін і хромосомних перебудов у гаметі здорового батька або в перших поділах зиготи (мозаїчна форма хвороби), а не є успадкованими, що пояснюється високою смертністю хворих в дорепродуктивний період.

Генетична основа хромосомних хвороб - порушення раннього ембріонального розвитку.

Значною є роль хромосомної патології у пренатальній загибелі ембріонів або плодів людини та виникненні тягаря множинних вроджених вад у новонароджених. Наявність геномних мутацій у гаметах пояснює високу їх летальність на ранніх стадіях розвитку (до 50-70%). Приблизно 40% мимовільних викиднів зумовлені хромосомним дисбалансом, 6% мертвнонароджених мають хромосомні зміни, в 3-4 із 1000 живонароджених діагностуються хромосомні хвороби. Якщо всі випадки множинних уроджених вад розвитку серед новонароджених взяти за 100%, то 35-40% складатимуть порушення стану хромосом. Жорсткому тиску добору піддаються в першу чергу хромосомні та геномні мутації, про що свідчить прогресивне зменшення їх частоти в ряду ембріон → плід → новонароджений.

На відміну від генних хромосомні мутації у гаметі зачіпають значно більший обсяг спадкового матеріалу. У разі збереження життєздатності статевої клітини та її участі в заплідненні плід може загинути на різних етапах свого розвитку (мимовільні викидні, мертвнонародження). Якщо хромосомний дисбаланс сумісний з постнатальним розвитком, то у такої дитини зазвичай порушений соматичний і психічний розвиток, відсутня здатність відтворювати потомство. У рідкісних випадках, коли репродуктивна функція хворого зберігається (3 - 5%), потомство успадковує той самий хромосомний дефект.

Про значення хромосомних аномалій в патології людини свідчить таблиця 7.

Таблиця 7

Значення хромосомних аномалій у патології людини

Вид патології	Кількість хромосомних аномалій, %
Мимовільні викидні	20 – 60
Вроджені вади розвитку	5 – 20
Пацієнти з безпліддям	1 – 10
Розумова відсталість	1 – 3
Новонароджені діти	0,5 – 1,0

Причинами мутацій у людини може бути:

- 1) вік батьків, дія хімічних і фізичних мутагенів і вірусів;
- 2) порушення кількості хромосом (нестача або надлишок);
- 3) порушення будови хромосом.

Нині описано понад 300 хромосомних синдромів, із них понад 200 аномалій пов'язані з дефектами аутосом і понад 100 захворювань викликані аномаліями в статевих хромосомах.

Клінічна характеристика хромосомних хвороб людини має свою специфіку. Майже всі вони супроводжуються множинним ураженням скелета, порушенням психіки; відзначаються вроджені вади зовнішніх і внутрішніх органів, їх уповільнений ріст; страждають нервова, ендокринна та інші системи; знижена генеративна функція; спостерігається підвищення рівня смертності серед осіб з хромосомними аномаліями.

Хромосомним хворобам властива значна фенотипова (клінічна) варіабельність. Нерідко клінічні ознаки при однакових хромосомних дефектах виражені по-різному. Так, при синдромі Дауна ураження психіки проявляється розумовою відсталістю від легких до важких форм (імбецильність - дебільність - ідіотія). Виразність клінічних проявів хромосомних захворювань залежить від багатьох причин, серед яких слід відзначити генотипні та епігенотипні фактори, склад мутантних генів, розмір аберації, індивідуальність хромосом, відсоток мозаїчних клітин і т.д.

Іноді при низькому вмісті мозаїчних клітин клінічна картина буває стертою. Особливо це спостерігається при мозаїцизмі за статевими хромосомами.

Серед новонароджених з хромосомними абераціями близько половини дітей мають аутосомні аномалії, інша половина - аномалії за статевими хромосомами, незважаючи на те, що система аутосом представлена 22 парами хромосом, а система статевих хромосом - лише однією парою. Інтелект при аутосомних синдромах порушений значно сильніше, ніж при синдромах, викликаних аномаліями статевих хромосом. Встановлена більша життєздатність і виживання дітей з аномаліями статевих хромосом.

Цікаві дані отримані і при порівнянні хромосомних дефектів у доношених і недоношених новонароджених. За даними О.Ф. Дивиденкової і І.С. Ліберман (1975), хромосомні аномалії у недоношених зустрічається в 4 рази частіше, ніж у доношених. Серед недоношених із вадами розвитку аномальні каріотипи зустрічаються у 19%. Ще більша частота хромосомних дефектів виявлена в матеріалі абортусів - в середньому 30%.

В основу класифікації хромосомних хвороб покладені типи геномних або хромосомних мутацій та індивідуальність певної зміненої хромосоми. Диференціація хромосомних хвороб за клінічною картиною має допоміжне значення, тому що вона завжди ускладнюється значною кількістю подібних фенотипичних дефектів. Виходячи з цього принципу, все хромосомні хвороби діляться на дві великі групи:

- 1) спричинені зміною кількістю хромосом при збереженні структури останніх (геномні мутації);
- 2) обумовлені змінами структури певної хромосоми (хромосомні мутації).



### **10.1. Структурні хромосомні аберації**

Необхідною умовою виникнення структурної хромосомної перебудови (аберації) будь-якого типу є наявність в хромосомі розриву, в тому числі цукрофосфатного остову ДНК. Хромосомні розриви мають місце як в соматичних, так і в статевих клітинах. Розриви хромосом у статевих клітинах здатні передаватися наступному поколінню, що призводить до загибелі зиготи на ембріональній стадії. Однак у деяких випадках хромосомна аберація сумісна з постнатальним життям, що призводить до народження дитини з хромосомним синдромом.

Причиною порушень, викликаних хромосомними абераціями, є порушення регуляції активності генів під час ембріонального розвитку.

Хромосомні перебудови можуть зачіпати як статеві хромосоми, так і аутосоми. До якісних змін хромосом при нормальній їх кількості відносяться:

- 1) транслокація - обмін сегментами між двома негомологічними хромосоми або об'єднання двох хромосом в одну;
- 2) делеція - випадіння частини хромосоми;
- 3) інверсія - перевертання окремих ділянок хромосом на  $180^{\circ}$ ;
- 4) кільцеві хромосоми - з'єднання хромосом кінцями в кільце;
- 5) утворення ізохромосом - одна хромосома утворюється з верхньої частини двох хроматид, а друга - з нижньої частини.

Інверсії хромосом викликають розумову відсталість, мікроцефалію, вроджені вади серця.

Особливо важливе значення має втрата окремих фрагментів хромосом (делеція) або перенесення ділянки однієї хромосоми на іншу (транслокація). Транслокація позначається латинською буквою *t*, у дужках поруч із нею пишуть індекс групи або номер хромосоми-донора, а також позначення перенесеної ділянки. Ці ж позначення вказуються для хромосоми-реципієнта, наприклад: 46,XX*t* (Cp+B4q-). У дужках буквами *p* і *q* вказують плечі хромосом, зачеплені транслокацією. Коротке плече хромосоми позначають буквою *p*, довге - буквою *q*, супутник - буквою *s*. Збільшення довжини плеча позначається знаком плюс, а зменшення - знаком мінус (обидва знаки ставляться після символу хромосоми).

Множинні вади розвитку та розумова відсталість рідко зустрічаються серед носіїв збалансованих транслокацій, але частіше, ніж серед каріотіпно нормальних людей.

Основні фенотипні прояви аутосомних аберацій є загальними для їх носіїв: низька вага при народженні, різка затримка розвитку, розумова відсталість (зазвичай важка), низький зріст, мікроцефалія, аномальне розташування очей, низько розташовані та деформовані вушні раковини,

вроджені вади серця і / або великих судин, вади розвитку мозку, сечостатевої системи. Серед аутосомних аберацій частіше сумісні з постнатальним існуванням дитини делеційні синдроми. Внаслідок делецій (рідше - транслокацій) виникають часткові моносомії аутосом, які охоплюють певні райони того чи іншого плеча хромосоми.

При делеції загальна кількість хромосом не змінена. Однак в якійсь хромосомі бракує генетичного матеріалу, що викликає різні зміни фенотипу. Найчастіше зустрічається делеція 5-ої і 18-ої аутосом та Х-хромосоми. Делеції призводять до розвитку різних спадкових захворювань і синдромів.

Наведемо кілька прикладів найбільш поширених, найкращим чином досліджених делеційних синдромів людини.

*Синдром «котячого крику»* (cri du chat), вперше описаний Ж. Леженом в 1963 р., спричинений частковою моносомією короткого плеча хромосоми 5. Каріотип такого хворого (♀: 46, XX, 5p- или ♂: 46, XY, 5p-). Частота синдрому серед новонароджених складає 1:40 000. Специфічний для хворої дитини плач, який нагадує мяукання кішки (звідси назва синдрому), обумовлений втратою сегмента в короткому плечі хромосоми 5 (del 5p-), що призводить до тяжкого порушення функціонування центральної нервової системи, розумової відсталості. В таких дітей спостерігається мікрогнатія, синдактилія, слабо виражені вторинні статеві ознаки, порушення роботи внутрішніх органів, мікроцефалія, знижена опірливість інфекційним захворюванням (рис.19).



**Рис. 19.** - Фенотип (а) та каріотип (б) дівчинки 2 років із синдромом «крик кішки» (46, XX, 5p-)

Діти рідко доживають до 5-ти річного віку.

У 1965 році вперше описана порівняно часто поширена в живонароджених (1: 100 000) часткова моносомія короткого плеча хромосоми 4, відома під назвою синдрому Вольфа-Хіршхорна.

Делеція довгого і короткого плеча 18-ї хромосоми супроводжується різними порушеннями будови обличчя, скелета, внутрішніх органів. У дітей відзначається розумова відсталість, гіпотрофія, гіпотонія, мікроцефалія, недорозвинення обличчя, низький грубий голос, недорозвинення зовнішніх статевих органів, середнього вуха, атрезія зовнішнього слухового проходу та інші аномалії. При делеції короткого плеча 18-ї хромосоми в хворих також відзначаються різні дефекти скелета, внутрішніх органів і розумова відсталість.

При хронічному мієлолейкозі відзначається скорочення короткого плеча 21-ї хромосоми - *філадельфійська хромосома*, яка виявляється тільки в клітинах крові і в пунктаті кісткового мозку, інші клітини мають нормальний каріотип.

У результаті двох кінцевих нестач з подальшим з'єднанням резервних залишків утворюються *кільцеві хромосоми*. Тому дане порушення структури хромосом фактично є окремим випадком делеції. Клінічна картина хворих - носіїв кільцевих хромосом - нагадує таку при делеції відповідної хромосоми. Так, при кільцевій хромосомі групи В (5-я пара) розвивається клінічна картина синдрому «котячого крику», а при кільцевій Х-хромосомі - клінічна картина синдрому Шерешевського-Тернера.

*Транслокації* - це структурні перебудови, при яких відбувається обмін генетичним матеріалом між хромосомами. Існують різні види транслокацій: *реципрокні*, за яких відбувається взаємний обмін фрагментами; *нереципрокні*, коли генетичний матеріал однієї хромосоми переноситься на іншу; *центричні з'єднання*. Найчастіше зустрічаються центричні з'єднання між акроцентричними хромосомами. При цьому втрачається лише невеликий фрагмент коротких плечей акроцентричних хромосом. Більшу частину таких перебудов можна вважати збалансованою, тому що вони не викликають серйозних відхилень у фенотипі носія транслокації. Однак потомство таких носіїв має клінічно виражені дефекти, характерні для аномального набору хромосом (наприклад, при транслокаційній формі синдрому Дауна).

*Часткові Х-трисомії і У-дисомії* відбуваються внаслідок:

- 1) Х-аутосомних або У-аутосомних реципрокних транслокацій, які привносять в зиготу надлишок Х- чи У-хромосомного матеріалу;
- 2) незбалансованих Х-Х, Х-У або У-У транслокацій;

3) виникнення ізохромосом по одному з плечей статевої хромосоми та утворення трисомії відповідного плеча. (В ізохромосом обидва плеча ідентичні за рахунок поперечного поділу центромери; в нормі спостерігається поздовжній поділ центромери).

При структурних перебудовах Х-хромосоми трисомія будь-якого її району не спричинює видимих наслідків, тому що саме структурно змінені Х-хромосоми в першу чергу генетично інактивуються.

Делеція короткого плеча Х-хромосоми може трактуватися як часткова моносомія за Х-хромосомою; вона описана в жінок, які мають затримку росту, недорозвинення яєчників без важких соматичних аномалій. Хоча статевої хроматин у них виявляється, проте його розміри значно менші, ніж у нормі.

Таким чином, хромосомні структурні аномалії зустрічаються рідше і зазвичай призводять до більш важких (у порівнянні з кількісними змінами хромосом) наслідків. Через наявність різних дефектів розвитку хворі рано вмирають. Більше 40% мимовільних викиднів і близько 6% мертвонароджень обумовлені хромосомними аномаліями.

### ***10.2. Кількісні хромосомні аберації***

Зміна кількості хромосом у гаплоїдному наборі із збереженням їх структури, називається *геномними мутаціями*. У каріотипі можлива наявність відсутньої або надлишкової кількості окремих хромосом - анеуплоїдій (нулісомія, моносомія, трисомія, тетрасомія), які обумовлюють найпоширеніші форми хромосомних хвороб. Слід зазначити, що при захворюваннях крові, зокрема при гострих лейкозах, може відбуватися кратне (поліплоїдія) або некрратне (анеуплоїдія) збільшення кількості наборів хромосом. Однак воно спостерігається в клітинах крові, а в інших соматичних клітинах каріотип нормальний. Анеуплоїдія (некрратне збільшення гаплоїдних наборів хромосом) часто спостерігається також і в клітинах злоякісних пухлин. Ступінь анеуплоїдії у деякій мірі вказує на рівень злоякісності пухлини: чим злоякісніше пухлина, тим вище анеуплоїдія.

Механізмами, що лежать в основі геномних мутацій, є:

1) *нерозходження хромосом під час клітинного поділу*; в результаті хромосоми залишаються з'єднаними разом і в анафазі відходять до одного полюсу. Найчастіше воно спостерігається під час мейозу. У людини частіше не розходяться саме акроцентричні хромосоми. При цьому на кожен гамету з однією додатковою хромосомою приходиться інша, без однієї хромосоми. Після запліднення гаметою з нормальним набором хромосом зигота виявляється за однією з хромосом або трисомною ( $2n + 1$ ), або моносомною ( $2n-1$ ). Соматичне нерозходження в мітозі під час раннього ембріонального

розвитку може призводити до мозаїцизму, який включає наявність нормальних клітин, а також тритомних або моносомних;

2) *втрата однієї хромосоми внаслідок «анафазного відставання»*. Стадія пронуклеусів (період між проникненням ядра спермія в ооцит і злиттям двох гаплоїдних батьківських ядер) особливо чутлива до втрати батьківської X-хромосоми, як і перші стадії дроблення зиготи. Більшість мозаїків формується саме на цій стадії. Моносомії аутосом несумісні з життям. Вони виявляються у ембріонів і плодів при мимовільних викиднях.

3) *поліплоїдизація*. Поліплоїдні зиготи людини гинуть на ранніх етапах розвитку. У матеріалі абортусів виявлена лише триплоїдія, за якої кількість хромосом дорівнює  $3n=69$ . Причиною триплоїдії може бути подвійне запліднення або відсутність першого мейотичного поділу ооцита. У диплоїдних і триплоїдних мозаїків спостерігається мала вага, аномалії кісток черепа, статевих органів. Вони елімінуються під час ембріогенезу або живуть кілька годин або днів.

Патогенетичний механізм нерозходження хромосом полягає в наступному. У мейозі під впливом певних екзо- та ендогенних причин один із бівалентів (пара гомологічних хромосом) прямує до одного з полюсів веретена поділу. В результаті з'являються гаплоїдні клітини, одна з яких має дефіцит ( $n-1$ ), а інша - надлишок ( $n+1$ ) певної хромосоми. Нерозходження може спостерігатися за будь-якою гомологічною парою аутосом, а також за статевими хромосомами. Гамети, що утворюються при цьому, можуть брати участь у заплідненні та давати початок аномальним за кількістю хромосом зиготам, зародкам, організмам. У літературі описано сімейна тенденція до нерозходження хромосом. Отже, геномні мутації (анеуплоїдії) спричинені втратою або збільшенням пари аутосом чи статевих хромосом до 3, 4-х і більше.

Кількісне порушення хромосомних комплексів - *гетероплоїдія* - буває двох типів:

1) *моносомія*, за якої хромосомний комплекс зменшений на одну хромосому ( $2n-1$ );

2) *полісомія*, коли кількість окремих хромосом збільшена. Найчастіше трапляється трисомія ( $2n+1$ ).

Особливо важкими є моносомії. Встановлено, що 20% моносомій летальні в перші дні розвитку ембріона або призводять до загибелі зародка на більш пізніх стадіях (мимовільні викидні). З життям сумісні кількісні зміни малих хромосом, особливо 21-ої пари і статевих хромосом, проте при цьому в таких дітей відзначаються дефекти розвитку органів і їх систем.

**А) Гетероплоїдії за аутосомами.** Найчастішою хромосомною патологією є *синдром Дауна*; виникає з частотою 1-2 на 1 000 новонароджених. Перші

клінічні та наукові описи синдрому з'явилася в середині XIX століття, його точне визначення було надано в 1866 р Дж. Дауном (Down), який описав кілька таких пацієнтів. Гіпотези про те, що ця хвороба контролюється генетично, сформульовані на початку XX століття. У 30-ті роки минулого століття висловлено припущення, що синдром Дауна розвивається в результаті аберації хромосом (структурних відхилень в хромосомному наборі), причиною якої служить їх нерозходження в процесі мейозу. Хворі з цим синдромом мають додаткову хромосому у вигляді регулярної трисомії 21-ї хромосоми, або у вигляді транслокації, утвореної хромосомою 21 з іншою хромосомою (найчастіше 22-ю, 13-ю, 14-ю, 15-ю).

У зв'язку з цим розрізняють такі форми синдрому Дауна:

- 1) регулярна трисомія 21;
- 2) транслокаційна форма;
- 3) мозаїчна форма.

З усіх випадків цієї хвороби приблизно 90% спричинені *регулярною трисомією 21*, що виникає *de novo*, оскільки каріотипи батьків зазвичай виявляються нормальними. На жаль, відсутня можливість визначити в кожному конкретному випадку, у кого з батьків і коли відбулося нерозходження хромосом у гаметах. Встановлена позитивна кореляція частоти синдрому Дауна в новонароджених та збільшенням віку їх матерів, що вказує на можливість більш частого нерозходження хромосом в організмі жінок. Встановлено, що 20-40% хворих дітей народжується у матерів у віці старше 40 років. При мозаїчній і транслокаційній формах хвороби Дауна залежність від віку матерів не встановлена.

*Регулярна трисомія 21* виникає внаслідок нерозходження 21-ої пари аутосом під час мейозу при оогенезі. При заплідненні яйцеклітини, що містить зайву 21у хромосому, нормальним спермием у зиготі фактично будуть три 21-х хромосоми, що фенотипно проявляється хворобою Дауна.

Решта 10% випадків хвороби Дауна припадає на транслокаційну та мозаїчну форми.

*Мозаїцизм* - це стан, коли в організмі є клони клітин з нормальним і аномальним каріотипами (наприклад, 46/47). Це відбувається внаслідок нерозходження хромосом 21-ої пари під час мітозу, на ранніх стадіях дроблення зиготи. Мозаїцизм дає стерті, слабо виражені симптоми захворювання в порівнянні з хворими, в яких змінений каріотип у всіх клітинах. Хворий з мозаїчним варіантом хвороби Дауна може мати тільки деякі фізичні ознаки цього захворювання. Розвиток інтелекту не порушений. З віком клон аномальних клітин поступово зникає, тому важко встановити мозаїцизм в літньому віці, хоча в ембріональному і ранньому постембріональному періоді

він був виражений достатньо та міг призвести до розвитку фенотипних ознак захворювання. Таким чином, чим менше в організмі аномальних клітин, тим слабкіше виражені ознаки захворювання.

При *транслокаційній формі синдрому Дауна* в хворих хромосом 46, але одна з хромосом фактично подвійна, тому що до неї ще прикріплений фрагмент іншої аутосоми, в результаті чого така перебудова виявляється незбалансованою. У батьків цих хворих також можливий варіант каріотипу з 45 хромосомами, одна з яких повністю транслокаційована на іншу. Однак не у всіх випадках при народженні дитини з транслокаційною формою синдрому транслокація існує в соматичних клітинах матері. Приблизно в половини матерів каріотип є нормальним, а транслокація сталася під час мейозу, що передують утворенню яйцеклітини, з якої розвинувся організм хворої дитини.

21-я хромосома найчастіше транслокується на 15-ю або на інші хромосоми групи D (13-ю, 14-ю) в жінок, або на 22-ю - в чоловіків. У цих випадках у молодих здорових батьків, що мають в каріотипі 45 хромосом з транслокацією 21-ої хромосоми, може народитися дитина з хворобою Дауна (на відміну від трисомії 21, яка частіше буває у дітей, народжених літніми матерями). Визначити наявність транслокації в індивідуума до народження дитини з хворобою Дауна без дослідження каріотипу фактично неможливо, тому що фенотип цих носіїв мало чим відрізняється від фенотипів осіб з нормальними генотипами. Тому у всіх випадках дослідження каріотипування має особливо важливе значення.

Цікавий механізм розвитку синдрому Дауна при транслокації в одного з батьків. Каріотип носія транслокації містить 45 хромосом, тому що одна хромосома збільшена в розмірі. Транслокація спостерігається в усіх клітинах, в тому числі в оогоніях і сперматогоніях. При утворенні статевих клітин в одну гамету потрапляє 23 хромосоми, а в іншу 22. Але транслокаційована хромосома може виявитися як в гаметі з 22 хромосомами, так і в гаметі з 23 хромосомами. Таким чином, теоретично можливими є 4 варіанти гамет: 23 нормальні хромосоми, 23 - з транслокацією, 22 нормальні хромосоми, 22 - з транслокацією. Якщо ці гамети будуть запліднені нормальною гаметою протилежної статі, то отримаємо такі комбінації:

- 1)  $23 + 23 = 46$  хромосом (нормальний каріотип);
- 2)  $23$  (з транслокацією)  $+ 23 = 46$  (з транслокацією), в даному випадку народжується дитина з синдромом Дауна (незбалансований транслокант);
- 3)  $22 + 23 = 45$  хромосом (зигота нежиттєздатна);
- 4)  $22$  (з транслокацією)  $+ 23 = 45$  хромосом (з транслокацією), фенотипно нормальний носій транслокації, як один з його батьків.

Особи чоловічої статі, що страждають на хворобу Дауна, практично стерильні. Хворі жінки з регулярною транслокацією 21 мають дітей. Оскільки це домінуюча ознака, 50% дітей, що народилися від таких матерів, здорові, а 50% страждають тією ж хворобою.

Якщо народжується дитина із синдромом Дауна в батьків з нормальним каріотипом, то шанси народити повторно таку ж хвору дитину незначні, але вище, ніж можна було б очікувати на основі збігу двох випадкових явищ. У більшості випадків у родині реєструється лише один хворий. Якщо існує транслокація в одного з батьків, то ризик народження дитини з хворобою Дауна становить 33%. Це дуже великий ризик і в такому випадку подальше народження дітей в цій сім'ї небажано, тим більше, що є ризик отримати транслокацію і в онуків. Але фактичний ризик народження незбалансованого транслоканта з хворобою Дауна менше:

1) якщо носієм транслокації є матір, то ймовірність народження аномальної дитини становить  $1/5 - 1/6$  (5 - 8% випадків);

2) якщо носієм транслокації є батько, то ймовірність народження хворої дитини менше -  $1/20 - 1/100$ . Припускають, що в чоловічих гонадах відбувається селекція проти аномальних сперматозоїдів.

**Синдром трисомії D (синдром Patau).** Вперше цей синдром був виявлений Patau зі співробітниками в 1960 році, які знайшли в каріотипі дитини з множинними вадами додаткову хромосому в групі D (13-у). Частота синдрому в середньому становить 1: 4 000. Істинну частоту цього синдрому важко встановити внаслідок того, що більшість хворих гине в ранньому дитинстві і не може бути виявлена в загальній популяції. Різниця в співвідношенні статей незначна за рахунок деякого переважання осіб жіночої статі (84:73).

Клінічна симптоматика таких хворих включає наступні показники: 1) мала вага і зріст при народженні, часто народжуються передчасно; 2) розщеплення м'якого і твердого піднебіння; 3) дефекти з боку очей у вигляді мікрофтальмії різних ступенів, що доходять іноді до повної анофтальмії; 4) мікроцефалія з брахіцефалічною будовою черепа, з атрофією нюхових часток мозку та зорових трактів; 5) полідактилія і синдактилія, деформації стоп; 6) численні порушення з боку вісцеральних органів, серед яких на першому місці знаходяться дефекти серцево-судинної системи (77% всіх хворих). Як і при інших аутосомних аномаліях, вони різноманітні і не мають специфічності. Спостерігаються аномалії нирок у вигляді гідронефрозу або множинних кістозних проліферацій, розташованих як на поверхні нирки, так і в її мезенхімі; трапляється дворого матка у дівчаток, зміни мошонки у хлопчиків; 7) загальна гіпотонія або гіпертонія; 8) глибока розумова відсталість, нерідко судомні напади та міоклонії. Серед більш рідкісних симптомів можна назвати глухоту, аномальну



кальцифікацію черепа, наявність додаткової селезінки, розігнутий великий палець ноги, аномалії товстих кишок і пупкову грижу.

Цитологічні дослідження виявляють у більшості випадків 47 хромосом з наявністю додаткової хромосоми в групі D (47, XX (або XY), 13+) (рис.20). До групи D належать три акроцентричні хромосоми – 13-а, 14-а, 15-а пари.

Точно ідентифікувати їх важко, тому існують труднощі в виявленні того, яка з них представлена трьома хромосомами.

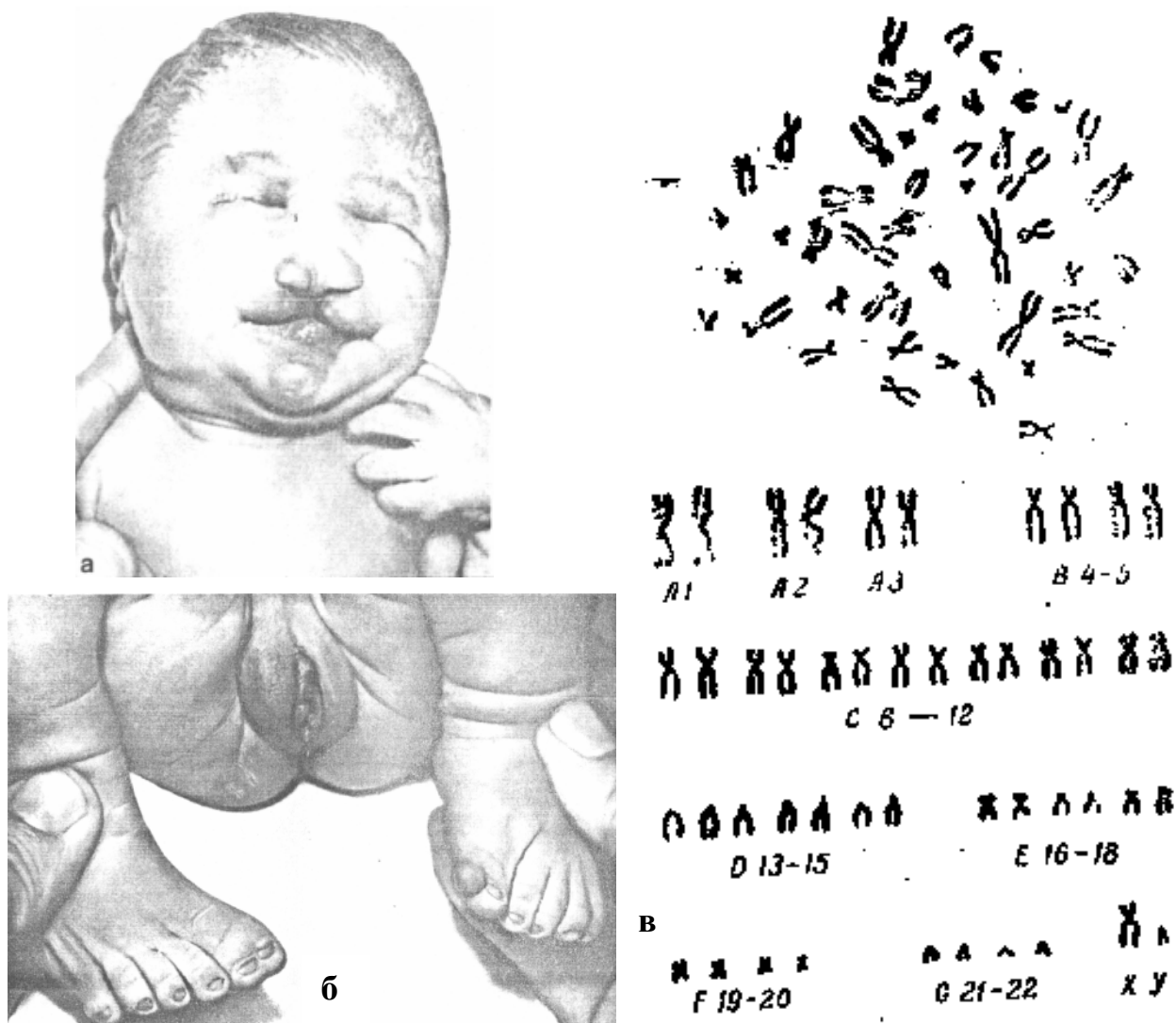


Рис.20.- Фенотип (а,б) та каріотип (в) хлопчика із синдромом Патау (47, XY, D<sub>13</sub>+) )

Більшість авторів вважають, що це 13-а хромосома.

Хворі діти в середньому живуть до 3-х місяців і вмирають від серцевої недостатності або випадкових захворювань.

**Синдром трисомії E (синдром Едвардса).** Вперше цей синдром описаний Дж. Едвардсом в 1960 році. До групи E входять 16-а, 17-а, 18-а аутосоми, які добре відрізняються одна від одної. Виявилося, що при синдромі Едвардса втричі збільшена кількість 18-ої аутосоми.

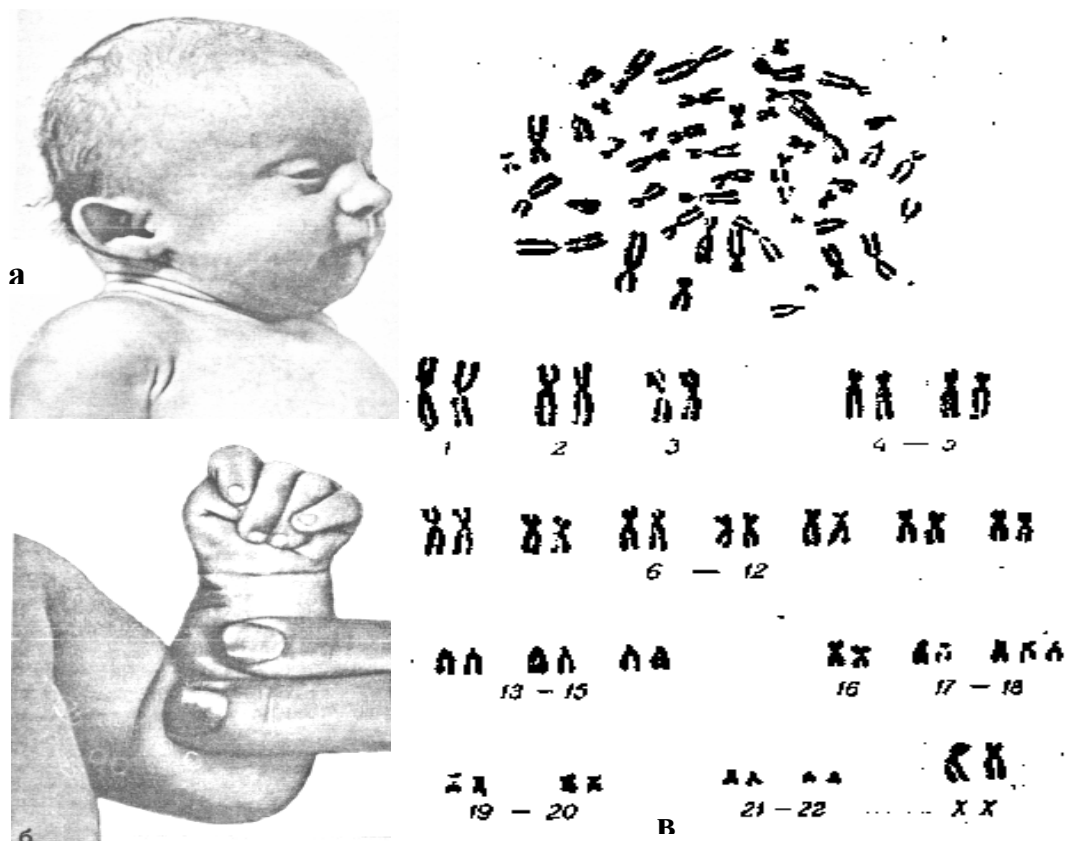


Рис.21.- Фенотип (а, б) та каріотип (в) дівчинки з синдромом Едвардса (47, XX, E18+)

Фенотипно цей синдром менш окреслений, ніж синдром Патау. Хворі діти народжуються переносеними, маленького зросту, з асфіксією, цианозом. Для них характерна наступна клінічна симптоматика:

- 1) доліхоцефалія, широкий вузький лоб, виступаюча потилиця, деформовані низько розташовані вушні раковини, недорозвинена нижня щелепа, маленький трикутної форми рот;
- 2) сильно деформовані кисті, пальці, сплюснене склепіння стопи (стопа має форму качалки), вкорочені пальці;
- 3) виражені зміни внутрішніх органів - серця, нирок, дефекти головного мозку, мозочка;
- 4) дуже рухлива шкіра, через що утворюються характерні складки на шиї та інших частинах тіла (рис. 21).

Найчастіше синдром Едвардса зустрічається у дівчаток. Вони живуть до року. Хлопчики зазвичай вмирають в перші два місяці від серцевої недостатності або інфаркту. Такі діти частіше народжуються в літніх матерів.

Інших кількісних змін аутосом (моносомії або трисомії) не виявлено, вони несумісні з життям. При мимовільних викиднях у плодів виявлені різні варіанти кількісних змін хромосом, переважно трисомії у групах хромосом А, В, С, G (1 - 12). Але такі аберації виявилися летальними:

- трисомія аутосом 1, 2, 3 несумісна з утворенням ембріона та призводить до утворення порожнього зародкового мішка;
- трисомія 8-ої аутосоми викликає набагато менше порушень, але абортуються;
- трисомія 9-ої аутосоми призвела до порушення або припинення ембріонального розвитку;
- при трисомії 16 утворюються порожні зародкові мішки і т.д.

Таким чином, моносомія за аутосомами та трисомія великих (1-а - 12-та) хромосом (груп А, В, С) викликає загибель ембріона. З життям сумісні лише кількісні зміни малих хромосом, особливо 21-ої пари і статевих хромосом, однак у таких дітей діагностується розумова відсталість і численні дефекти розвитку різних органів і систем. До того ж 60% всіх зигот з трисомією 21 абортуються.

Слід також зазначити, що нерозходження хромосом під час оогенезу виявляється набагато частіше, ніж їх нерозходження під час сперматогенезу. З цієї причини 2/3 штучно запліднених *in vitro* ооцитів мають хромосомні дефекти.

**Б) Анеуплоїдії за статевими хромосомами.** Основними характерними ознаками анеуплоїдій за статевими хромосомами є:

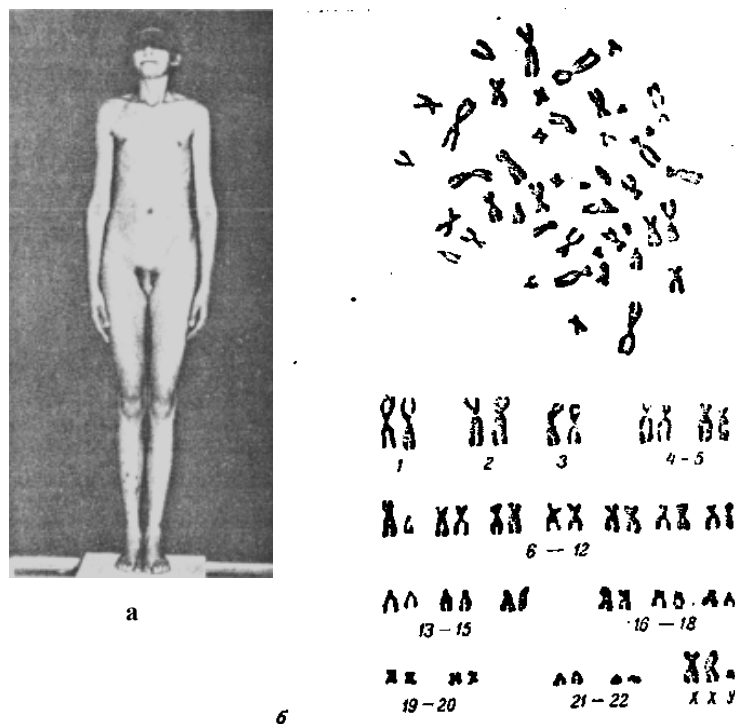
1) розумовий розвиток в середньому хоча і нижче норми, але аномалії розвитку мозку виражені не так чітко, як при аномаліях аутосом. При цьому більшість пробандів мають нормальний розумовий розвиток, деякі з них - навіть вище середнього;

2) фенотипні порушення більшою мірою зачіпають розвиток статевих органів і гормонозалежний ріст. Існують інші вади розвитку (особливо при синдромі Шерешевського-Тернера), але зустрічаються вони рідше і за масштабами є менш важкими.

Отже, X-хромосомна анеуплоїдія не порушує ембріональний розвиток у такій мірі, як аутосомні анеуплоїдії. Поясненням цьому служить той факт, що в нормі жінка має дві, а чоловік - одну X-хромосому, в зв'язку з чим в процесі еволюції сформувався спеціальний потужний механізм компенсації різниці в дозі генів, зчеплених з X-хромосоною. За гіпотезою М. Лайон, у різних клітинах одного організму відбувається інактивація (конденсація з утворенням статевого хроматину) X-хромосоми батьківського або материнського походження (при цьому дистальна частина короткого плеча X-хромосоми не активується). При вивченні перших аномальних X-хромосом у людини (ізохромосома за довгим плечем, кільцеві хромосоми або делеції частини довгого плеча) встановлено, що завжди інактивується аномальна X-хромосома. У клітині залишається одна нормальна, функціонально активна X-хромосома. Статеві хромосоми

інактивуються не тільки в індивідів, що мають їх декілька, але і в первинних сперматоцитах під час нормального сперматогенезу. Це необхідно для нормального дозрівання сперматозоїдів. Найпоширенішими хворобами, спричиненими гетероплоїдіями статевих хромосом, є синдром Клайнфельтера, синдром трисомії X, синдром Шерешевського-Тернера.

**Хвороба Клайнфельтера.** У 1942 р Г. Клайнфельтер спільно з іншими авторами описав своєрідний синдром чоловічого гіпогонадізму. Клінічно він проявляється евнухоїдними ознаками: високим зростом, недорозвиненням вторинних статевих ознак, високим голосом, недостатнім розвитком оволосіння, гинекомастією, атрофією яєчок, безпліддям (рис. 22). Гістологічно виявляється склерозуюча гіалінізація сім'яних каналців, гіперплазія інтерстиціальних клітин Лейдіга, загибель клітин Сертолі та підвищене виділення фолікулостимулюючого гормону.



**Рис.22.** – Фенотип (а) та каріотип (б) хлопчика з синдромом Клайнфельтера

У 1956 році *Р.Брігс* і *М.Барр* при вивченні статевого хроматину та каріотипу таких хворих чоловіків виявили зайву X-хромосому в каріотипі і тільце Барра в клітинах букального епітелію. Таким чином, каріотип цих хворих представлений 47 хромосомами (44 + XXУ). Пізніше виявлені випадки хвороби Клайнфельтера з трьома та чотирма X-хромосомами: 44 + XXXУ, 44 + XXXХУ і відповідно двома та трьома тільцями Барра. Виявлені також «барабанні палички» в нейрофільних лейкоцитах. У клітинах кісткового мозку спостерігається додаткова субметацентрична хромосома. Кількість додаткових

X-хромосом збільшує ступінь розумової відсталості, фенотипно захворювання проявляється більш важко. Однак спостерігалися хворі і з нормальним каріотипом. Тому нині хворобу Клайнфельтера, коли виявляється одна або кілька X-хромосом, відрізняють від синдрому Клайнфельтера, при якому каріотип хворого нормальний. При синдромі Клайнфельтера клініка захворювання проявляється менш виражено (наприклад, наявні сім'яні каналці та сперматогенез), ніж при хворобі Клайнфельтера (сперматогенез не виявлений, безплідність внаслідок аспермії). Доведено, що приблизно 11% випадків чоловічого безпліддя обумовлені хворобою Клайнфельтера. Хворі з хворобою Клайнфельтера страждають дебільністю різного ступеня вираженості. Великий відсоток цих хворих зустрічається серед олігофренів. Хвороба Клайнфельтера може супроводжуватися атрофічною міотонією, мозочковою атаксією, хворобою Дауна.

Описані вище клінічні симптоми захворювання в поєднанні з деякою психічною відсталістю (більша обтяженість у хворих з великою кількістю X-хромосом) проявляються у відносно нормальних хлопчиків, починаючи з моменту статевого дозрівання. Частота хвороби 1: 1 000 хлопчиків, синдрому - 1: 600-700.

У разі мозаїцизму за хворобою Клайнфельтера зазвичай має місце затримка розумового розвитку середнього ступеня, рідко досягає ступеня глибокої дебільності. Іноді зустрічаються хворі з практично нормальним інтелектом, але і в цих випадках вони недостатньо ініціативні та не здатні до творчої діяльності.

Хворі з синдромом Клайнфельтера легко схильні до навіювань, емоційно нестійкі, схильні до афектних спалахів. У цих хворих в тій чи іншій мірі може проявитися агресивність.

Електроенцефалографічні дослідження виявляють значні відхилення у вигляді високоамплітудних повільних коливань, переважно в передніх відділах кори на тлі значної затримки формування основних ритмів. Ступінь ЕЕГ-відхилень збільшується з глибиною наявної розумової відсталості.

У літньої матері хворої дитини каріотип нормальний, але при гаметогенезі в одну яйцеклітину може потрапити дві X-хромосоми. При заплідненні такої яйцеклітини нормальним спермієм народжується дитина з хворобою Клайнфельтера. Але хромосомна аберація може статися і в результаті мутації на початку поділу зиготи. Це може бути і в молодих матерів. Успадковуваність хвороби Клайнфельтера не вивчена, тому що ці хворі не залишають потомства.

Патогенез цього захворювання пояснюється наступним чином. Через активність зайвих X-хромосом на ранніх стадіях розвитку зародка, коли відбувається розвиток гонад, внаслідок загибелі клітин Сертолі та пригнічення

загибелі Х-гормону, гальмуюча його дія на гіпофіз знижується, внаслідок чого вироблення ним гонадотропінів різко зростає. Слабоумство, мабуть, обумовлено порушенням генного балансу через зайву Х0хромосому.

*Варіант хвороби Клайнфельтера з каріотипом 48, XXУ.* Хворі з таким каріотипом трапляються рідко; всі вони виявлені при обстеженні розумово відсталих осіб за наявністю в мазках епітелію слизової рота подвійного статевого хроматину.

Клінічна симптоматика хворих з тетрасомією статевих хромосом не відрізняється від основної хвороби Клайнфельтера. У пубертантному періоді настає також гіалінізуючий склероз сім'яних каналців. Зниження інтелекту виражено в більшому ступені, ніж при основній хворобі Клайнфельтера.

*Варіант хвороби Клайнфельтера з каріотипом 49, XXXXУ.* Цей варіант зустрічається частіше попереднього. Клінічно на перший план виступає значна затримка розумового розвитку, що поєднується з рядом аномалій будови.

Додатково до симптоматики основної хвороби Клайнфельтера описані множинні дефекти (гіпоплазія ребер, зрощення дужок хребців). Зустрічається крипторхізм, гіпоплазія статевих органів. З огляду на поліморфний характер наявних аномалій будови та відсутність специфічних рис наявної олігофренії діагноз може бути поставлений лише на підставі цитологічних досліджень.

*Варіанти хвороби Клайнфельтера з додатковою У-хромосомою (48, XXУУ, 47, ХУУ).* Вперше полісомія за статевими хромосомами була описана Muldal і Oskey (1960 р.). Співвідношення хворих з набором XXУУ і хворих основною формою хвороби Клайнфельтера дорівнює в середньому 1:10. У відібраній популяції осіб з важкими ступенями недоумства і відхиленнями поведінки частота ще вище і досягає 2,2%.

Хворі характеризуються дуже високим ростом, що обумовлено додатковою У-хромосомою. Це підтверджує положення, висловлене Jacobs з співавт. (1965 р), що наявність додаткової У-хромосоми призводить до збільшення зросту в середньому на 15 см. Каріотип ХУУ виявлений у клінічно здорових людей. В інших випадках іноді виявляється гіпогонадізм, крипторхізм, розумова відсталість. Це відносно нормальні чоловіки високого зросту, діти яких іноді виявляються гетероплоїдами. Існують спостереження, що індивідууми, в каріотипі яких виявляється зайва У-хромосома, жорстокі, агресивні, іноді соціально небезпечні. Вони відрізняються правильною статурою, великими вушними раковинами і надбрівними дугами, добре розвиненою мускулатурою, чоловічим типом оволошіння, нормальним розвитком статевих залоз, превалюванням лицьового скелета над мозковим. Крім того зустрічається мозаїцизм за статевими хромосомами, коли певні

клітини містять XX- або XO - хромосоми, інші – XY-хромосоми. Таке явище призводить до *гермафродитизму*.

Ефективного лікування хвороби Клайнфельтера немає. Застосування андрогенів через безпліддя до бажаного ефекту не приводить, але може призвести до гіперсексуальності і статевих ексцесів, тому що ці хворі олігофрени. Гінекомастія успішно піддається оперативному лікуванню.

Моносомія за У-хромосомою не описана (на відміну від моносомії за Х-хромосомою). Мабуть розвиток зародка з однією У-хромосомою без Х-хромосоми неможливий, тому що У-хромосома несе незначну генетичну інформацію і не може компенсувати відсутність Х- хромосоми.

**Синдром Шерешевського-Тернера.** У 1925 році М. Шерешевський описав захворювання у 20-річної жінки, яке характеризувалося інфантилізмом, недорозвиненням гонад, широкою складкою шкіри на шиї, іншими симптомами. Причиною цього захворювання він вважав недорозвинення передньої частки гіпофізу та яєчників. У 1938 році Г.Тернер опублікував роботу про спостереження ним 7 жінок із подібним синдромом. Він також вважав причиною синдрому порушення функції гіпофізу. З цього часу захворювання отримало назву синдрому Шерешевського-Тернера. Надалі в цих хворих виявлене підвищене виділення гонадотропного гормону, що виключало недостатність функції гіпофізу.

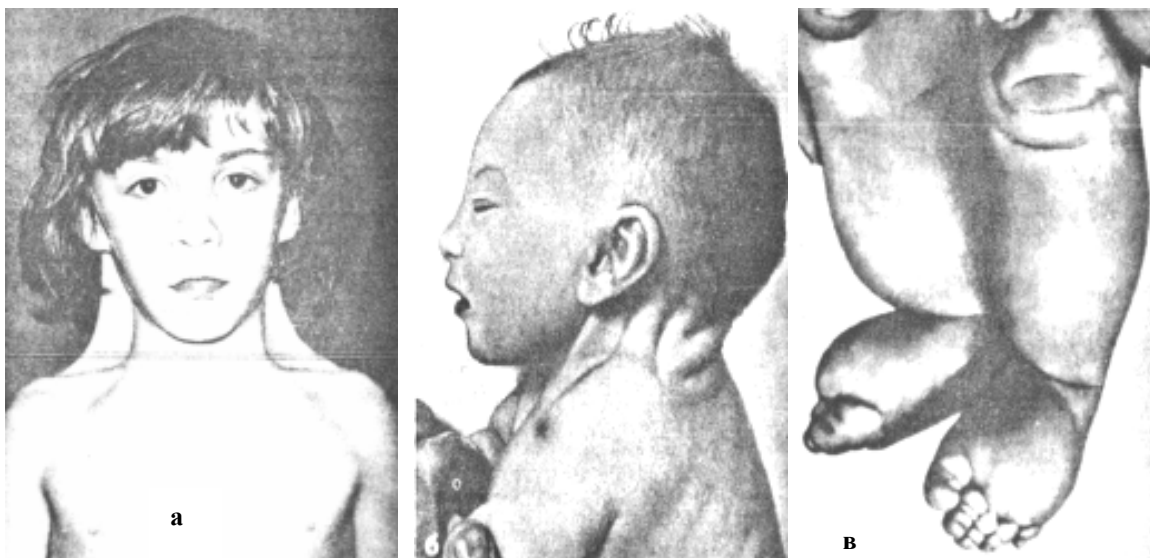
Новий напрямок у вивченні цього синдрому розпочався з 1949 року після відкриття М. Барром статевого хроматину в клітинах жіночих організмів. У жінок, які страждають синдромом Шерешевського-Тернера, не виявилось статевого хроматину. Було висловлено припущення, що в них генотип представлений Х і У-хромосомами, але під впливом певних причин фенотип пішов за жіночим типом розвитку. У цих жінок зустрічаються захворювання, зчеплені з Х-хромосомою, характерні для чоловіків: дальтонізм, гемофілія, каорктація аорти та інші. У 1959 році К.Є. Форд, П. Полані довели, що в хворих жінок генотип не ХУ, а ХО, тобто в них відсутня одна Х-хромосома (каріотип 45, ХО). Надалі, по мірі вдосконалення цитологічних методів досліджень, було показано, що синдром Шерешевського-Тернера може бути викликаний не тільки моносомією за Х-хромосомою, а й морфологічними її змінами (делецією короткого або довгого плеча, утворенням кільцевих хромосом, ізохромосом, фрагментацією). Спостерігався також гінандроморфічний мозаїцизм (мозаїцизм ХХ / ХО), коли одна половина тіла жінки містила нормальний набір статевих хромосом, інша - аномальний (ХО).

Хворі жінки характеризуються різноманітною клінічною симптоматикою:  
1) низький зріст (130 - 145 см); 2) статевий інфантилізм, недорозвинення зовнішніх статевих органів, матки, яєчників, гіпертрофія клітора. На місці

яєчників визначається сполучнотканинний тяж, рідко бувають фолікули; 3) відсутність менструацій та оволошіння на лобку; 4) відсутні грудні залози, іноді на їх місці відзначаються скупчення жиру. Соски недорозвинені, ареоли втягнуті, широко раставлені, не пігментовані; 5) широка шкірна складка на шії - «шия сфінкса». Шия коротка, волосся на ній ростуть дуже низько. Вушні раковини деформовані, розташовані низько; 6) особа здається старше свого віку; 7) наявний епікант, тверде піднебіння високе та вузьке; 8) вальгусна позиція ліктєвих суглобів, широкі долоні, укорочений 4-й палець, укорочений і викривлений 5-й палець, деформовані і глибоко посаджені нігті, на кінчиках пальців переважають кругові візерунки; 9) ноги короткі, товсті 3-й, 4-й, 5-й пальці вкорочені, викривлені і неправильно розташовуються над стопою; 10) з боку внутрішніх органів відмічений стеноз аорти (коарктація), стеноз легеневої артерії, незарощення міжшлуночкової перегородки, аномалія нирок (підковоподібна нирка), гіпертонія; 11) з боку нервової системи істотних змін не визначається, інтелект у хворих не страждає або порушується мало; 12) підвищене виділення гонадотропіну та різко знижене виділення естрогенів; 13) на рентгенограмі трубчастих кісток відзначається затримка окостеніння, відсутнє злиття епіфізів і метафізів навіть у 25-річних хворих, а їх ріст припиняється в 15-18 років. Відзначається звуження ребер, нерівний їх діаметр, злиття тіл хребців, остеопороз кісток, особливо метафізів трубчастих кісток.

Не всі зазначені симптоми бувають одночасно в одного хворого, їх може бути декілька (рис.23).

Причини народження дітей з синдромом Шерешевського-Тернера остаточно не вияснені.



**Рис. 23.-** Синдром Шерешевського-Тернера: *а* – виражений шииний птерігіум, широка грудна клітка, соски молочних залоз гіпопластичні та розміщені зовні від середини ключичної лінії; *б* – шкірні складки на шії; *в* – характерні лімфатичні отеки на ногах.



Дівчата із синдромом Шерешевського-Тернера часто народжуються недоношеними з малим ростом. Нерідко у таких дітей після народження відзначається лімфатичний набряк кінцівок і надлишок шкіри на шиї, який потім перетворюється в шкірну складку. Але діагноз захворювання встановлюється не відразу, а через роки, коли виявляється затримка росту і статевий інфантилізм.

Вік батьків не відіграє ролі. Найчастіше такі діти народжуються в батьків низького зросту, хоча статевий хроматин у матері є і не спостерігається хромосомних аберацій при звичайному дослідженні каріотипу. У сібсів цих хворих (сестер і братів) виявляються різні відхилення у функціонуванні внутрішніх органів.

Втрата X-хромосоми відбувається на перших етапах дробіння зиготи внаслідок анафазного відставання. Без X-хромосоми не відбувається розвиток яєчників, порушується синтез структурних білків і ферментів, що викликає появу різних дефектів. Єдина X-хромосома у цих хворих може бути як материнська, так і батьківська.

Ефективного лікування цих хворих не існує. Призначається гормональне лікування, спрямоване на збільшення росту та фемінізації. На жаль, воно призначається вже у віці після 12-14 років, коли виявляється аменорея та відставання в рості. Таке лікування призводило до збільшення зросту на кілька сантиметрів, збільшення молочних залоз, появи волосяного покриву на лобку, іноді появи місячних. До дітородіння такі жінки не здатні.

Синдром Шерешевського-Тернера описаний також у чоловіків, в яких спостерігається нормальний каріотип XY, але Y-хромосома не активна. Ці повідомлення поодинокі.

**Синдром трисомії X (47, XXX).** Вперше його описав П.Я. Якоб у жінок із середнім ростом, статевим інфантилізмом і аменореєю. Ці жінки мають жіночий тип статури, зрідка, навпаки, у них чоловіча статура, жорстке волосся, при цьому фемінізація не збільшена. В одних випадках відзначається аменорея, безпліддя, аномалія скелета, розумова відсталість. В інших випадках такі жінки здатні до дітородіння і можуть дати здорове потомство, оскільки під час мейозу половина їхніх яйцеклітин отримує нормальний гаплоїдний набір із однією X-хромосомою, а друга половина - з двома X-хромосомами. У всіх випадках, навіть, якщо в фізичному розвитку характерних ознак немає, найбільш характерним для всіх хворих є розумова відсталість. Нерідко відзначається поєднання синдрому з іншими захворюваннями, зокрема з шизофренією. У хворих нерідко відзначаються депігментовані ділянки на шкірі, біле пасмо волосся, аномалія скелету.

Синдром трисомії Х зустрічається частіше, ніж синдром Шерешевського-Тернера, особливо серед олігофренів. У хворих трисомією Х у каріотипі 47 хромосом і два тільця Барра в соматичних клітинах; спостерігається підвищене виділення гонадотропінів і зменшення виділення естрогенів. Іноді зустрічаються варіанти трисомії Х: 48, ХХХХ, 49, ХХХХХ. Збільшення числа статевих хромосом супроводжується більш важким статевим інфантилізмом і більшим ступенем дебільності.

Синдром трисомії Х спричинений нерозходженням Х-хромосом в мейозі або на різних стадіях поділу зиготи. Для розвитку синдрому має значення похилий вік матері, сифіліс, алкоголізм. Описано сім'ї із спадковою передачею патологічного каріотипу в декількох поколіннях. Якщо хвора жінка здатна до дітородіння, то половина її дітей буде мати в каріотипі дві Х-хромосоми і передавати цю аномалію потомству. Раціонального лікування цих хворих поки не існує. Рекомендується введення статевих гормонів.

## Лекція 11

### Генетика поведінки людини

#### *11.1. Індивідуальні відмінності психіки людей*

В еволюційному плані існує суттєва схожість між людиною і вищими приматами за хромосомами, білками та багатьма іншими генетично детермінованими ознаками. Однак істотна відмінність людини як виду складається в його здатності говорити та абстрактно мислити. Аналіз відмінностей між людиною та іншими видами включає вивчення роботи мозку - органу мислення та мовлення. Завдяки саме цим особливостям нашого виду його біологічна еволюція доповнена культурною еволюцією та створенням цивілізації. Усі експерименти з найближчим людині видом - шимпанзе - показали, що спроби виховувати цих тварин разом із дітьми або так само, як дітей, не призводять до розвитку мовлення. Хоча пізнавальні функції шимпанзе виявилися більш розвиненими, ніж вважали раніше, ці тварини ніколи не досягають рівня концептуалізації дітей старшого віку.

З іншого боку, розвиток типової людської поведінки в дітей можливий лише за взаємодії з іншими індивідами і з навколишнім середовищем, включаючи сенсорні стимули та можливості здійснення рухів. Сенсорна та рухова депривація, особливо в критичні періоди дитинства, може призвести навіть до зміни гістології нервових клітин і їхніх зв'язків.

Генетика людини проводить аналіз генетичних механізмів, що призводять до фенотипних відмінностей між індивідуумами. Та обставина, що поведінкові ознаки можуть розвиватися тільки при тісній і безперервній взаємодії з навколишнім середовищем, робить генетичний аналіз дуже важким. З іншого

боку, більшість поведінкових ознак, за винятком важкої розумової відсталості, слід розглядати в контексті певних умов середовища. З моменту народження індивід не тільки піддається впливу середовища, він сам активно впливає на навколишній світ і створює цілий комплекс взаємодій. Аналіз генетичної міжіндивідуальної мінливості поведінки є важким, оскільки генетичний аспект є лише однією з багатьох частин, що складають цю складну систему.

Нині численними психогенетичними дослідженнями доведено, що:

- а) індивідуальні відмінності - неминуча реальність, спосіб існування загальних психологічних закономірностей;
- б) більшість індивідуальних особливостей опиняються досить стійкими в онтогенезі, в тому числі на тривалих часових відрізках;
- в) міжіндивідуальна варіативність виявляється різною в різних ознак і в різному віці; остання обставина може бути використана для виділення вікових періодів, в яких відбуваються перебудови досліджуваної функції.

Саме взаємодія спадкових і середовищних факторів (тут поняття «середовище» включає в себе всі види зовнішніх, негенетичних, впливів, в тому числі ембріональне середовище) створює широкий діапазон людських індивідуальностей, хоча внесок кожного з них у формування різних психологічних функцій різний. Зміст людської психіки в наших генах не кодується. Вона передається за законами культурної спадкоємності, які М.П.Дубінін назвав «соціальною спадковістю». Ця програма має вирішальне значення для прогресу людства в цілому.

Генотип кожного з нас абсолютно унікальний. Відомий американський психогенетик Р.Пломін сформулював цю думку так: кожен з нас є унікальний генетичний експеримент, який ніколи більше не повториться. Дуже спрощені підрахунки, котрі ігнорують більшість генетичних закономірностей і базуються на тому, що при злитті двох статевих клітин 23 хромосоми (носії генів), що містяться в кожній з них, перекомбінуються незалежно одна від одної, дають такі результати: ймовірність отримання однакового набору генів сиблінгами (рідними братами і сестрами) дорівнює  $(1:23)^2$ , тобто менше одного шансу на більш ніж 64 трильйона можливостей. Процеси поділу, перекомбінації і нового об'єднання батьківських хромосом повторюються з покоління в покоління. За висловом Р.Левонтіна, «хореографія цього танцю хромосом має важливі наслідки для генетичної різноманітності» (Левонтін Р. Людська індивідуальність: спадковість і середовище М.1993.с.63), оскільки рекомбінація хромосом призводить до рекомбінації генів, і появи їх нового поєднання, нового генотипа. Навіть на рівні біохімічної індивідуальності людини, на якому і генетична, і середовищна детермінанти незрівняно

простіше, ніж на рівні психіки, поведінки, ймовірність збігу кількох її ознак у людей - неродичів практично дорівнює 0.

Друга детермінанта міжіндивідуальної варіативності - середовище. Доведено, що, перебуваючи формально в тому ж самому середовищі (наприклад, в одному класі), людина вибирає в якості значущих для себе різні її елементи. Більше того, сам вибір цього індивідуального середовища в значній мірі спрямовується генетично заданою індивідуальністю.

У зв'язку з цим генетика поведінки обіцяє стати найбільш цікавою і важливою галуззю генетики людини, її результати матимуть далекосяжні наслідки. З'ясування генетичної мінливості дозволить краще розуміти різні варіанти людської поведінки та емоцій. Навряд чи можна вважати простим збігом те, що дослідження з генетики людини почалися саме з проблеми генетики поведінки (робота Ф.Гальтона з оцінки частоти високорозвинених індивідів серед родичів видатних людей). Роботи з генетики поведінки людини постійно проводилися методами кількісної генетики, які спочатку отримали свій розвиток в зв'язку із зовсім іншими проблемами (наприклад, розведення тварин). Для аналізу взаємодії генотип-середовище особливо підходить близнюковий метод, але результати, отримані з його допомогою, іноді опиняються помилковими. В майбутньому вирішальні зрушення в цій галузі повинні відбутися в результаті менделівського аналізу біологічних параметрів дії генів у центральній нервовій системі.

### ***11.2.Коротка історія розвитку генетики поведінки***

Початок розвитку генетики поведінки як науки про етіологію індивідуальних відмінностей пов'язаний з ім'ям англійського вченого Ф.Гальтона, двоюрідного брата Ч.Дарвіна, різнобічно освічену та обдаровану людину. У 1865 році він опублікував статтю «Спадковий талант і характер», яка започаткувала серію робіт про спадковість людини. Символічно, що ця стаття надрукована в тому ж році, коли Г.Мендель на засіданні Брюнського товариства дослідників природи зробив доповідь про результати своїх дослідів із горохом, які започаткували вивчення спадковості в рослин, а пізніше, і тварин і мікроорганізмів.

У 1869 році опублікована книга Ф.Гальтона «Спадковість таланта: дослідження його законів і наслідків». Виділивши три ступеня обдарованості та одночасно використавши екзаменаційні оцінки, отримані при вступі абітурієнтів у Королівську військову колегію, він застосував до цього матеріалу вже існуючий тоді закон Кетле - «закон ухилення від середніх величин». За аналогією з розподілом зросту людей він припустив «існування деякого постійного середнього рівня розумових здібностей, відхилення від якого як в

сторону геніальності, так і в бік ідіотизму має діяти за законом, якщо керує відхиленням від всякого роду середніх величин» (Гальтон Ф. Спадковість таланту. М., 1996, с.29).

Результати дослідження Гальтон резюмував так: «ми приходимо до незаперечного, хоча, можливо, і несподіваного для нас висновку, що люди видатної обдарованості стосовно посередності стоять настільки ж високо, наскільки ідіоти стоять нижче її» (с.33) (тобто ним застосований Гаусовий розподіл людей за розумовими здібностями). Ф Гальтон проаналізував родоводи 300 родин, що налічували до 1000 видатних людей, в числі 415 знаменитих. Він констатував зниження кількості обдарованих людей із зниженням ступеня спорідненості як доказ спадкової природи таланту. У 1876 р. з'явилася стаття Ф.Гальтона "Історія близнюків як критерій відносної сили природи і виховання», в якій обговорювалися питання біології багатопліддя, близнюковий метод генетики і отримані з його допомогою дані про роль «природи і виховання» в формуванні індивідуальних особливостей людей.

Цікавим є спостереження Гальтона про збільшення з віком відмінностей в деяких близнюкових парах, а також його гіпотеза, що пояснює цей феномен тим, що не всі успадковані властивості проявляються відразу, багато хто з них в молодості «сплять». Це відповідає сучасним уявленням про неодночасну активність всіх частин генома, про їх послідовне «включення» та «виключення».

Другий період історії генетики поведінки (до кінця 30-х років ХХ-го століття) ознаменований успіхами в методології психогенетического дослідження. В цей період: 1) з'явилися надійні способи діагностики зиготності близнюків, завдяки чому стало можливим застосування сучасного близнюкового методу як зіставлення монозиготних і дизиготних пар; 2) розвиток статистичних методів оцінки подібності між родичами в роботах К.Пирсона, Р.Фішера, С.Райта для вивчення кількісних ознак (наприклад, бали IQ). Їх роботи разом із роботами Ф.Гальтона започаткували генетику кількісних ознак (біометричну генетику), яка передбачає вирішення генетичних проблем варіаційно-статистичними методами. Це був дуже важливий момент в історії генетики поведінки, оскільки нормальні поведінкові ознаки, контрольовані великою кількістю генів, не могли бути вивчені в рамках менделівської генетики якісних, альтернативних ознак.

У ті ж самі десятиліття з'явилася та стала розвиватися психологічна діагностика. Засновником її став Ф.Гальтон, який при вивченні спадковості таланту довів необхідність вимірювання психічних якостей людей - від сенсорних функцій до типів розумової діяльності та характеру. Однак основні для психометрики поняття "надійність", "валідність", "шкалювання", були

розроблені пізніше, в перші десятиліття ХХ століття Біне, Спирменом, Терстоном і ін.

У 1958 році опублікована робота американської дослідниці А.Анастасі "Середовище, спадковість і питання"як", яка визначила перехід від існуючого прагнення з'ясувати, що в психіці людини від спадковості, а що - від середовища, до питання про те, як взаємодіють ці два фактори при формуванні тих чи інших психологічних функцій.

На третьому етапі - до 60-х років - проводилися генетичні дослідження інтелекту і різних форм розумових дефектів і психічних захворювань, інтенсивно вивчалася генетика поведінки тварин. Вийшли чотири великих публікації, в тому числі книга Фаллер і Томпсона "Генетика поведінки" (1960), у багатьох країнах виникли центри, які сконцентрували дослідження в цій області.

Останні десятиліття в генетиці поведінки ознаменувалися суворим виявленням дефектів деяких методів (наприклад, близнюкового, оскільки були отримані дані, що спростовують постулат про рівність середовищних впливів у моно- і дизиготних парах, що, в разі підтвердження, унеможлиблює саме використання методу) і серйозною експериментальною перевіркою цих сумнівів, що виявили неістотність цих побоювань. Домінуючий раніше інтерес до психогенетичного дослідження інтелекту, вимірюваного різними тестами IQ, поступово витісняється вивченням мінливості інших характеристик індивідуальності: когнітивних стилів особливостей темпераменту та особистості, психофізіологічних ознак, а головне - генетичних і середовищних детермінант індивідуального розвитку.

Нині відомі нові генетико-математичні методи (метод шляхів, структурний аналіз), які дозволяють об'єднати в одній моделі результати, отримані від людей різного ступеня споріднення і завдяки цьому дають більш точні оцінки успадкованості. Особливу увагу стали приділяти середовищній компоненті мінливості, зокрема, віковій динаміці генотип-середовищних співвідношень, генетичній спадкоємності послідовних етапів онтогенезу, детермінантам індивідуальних траєкторій розвитку. Тривають пошуки генетичних маркерів (маркер - поліморфна ділянка ДНК, координати якої відомі, а функції можуть бути як відомі так і невідомі), які є необхідною умовою для переходу від популяційних до індивідуальних оцінок.

### ***11.3. Спадкування поведінкових реакцій у тварин***

Комахи, особливо колоніальні види, здатні виробляти складну послідовність рухів, що має певний сенс. Бджола, виявивши їжу на найближчому полі, інформує інших робочих бджіл свого вулика про знахідку за допомогою

кругового танцю. Однак, якщо це поле дуже далеко, вона виконує танець іншого типу, який вказує напрямок, завдяки якому можна знайти їжу. Цей вид поведінки жорстко фіксований генетично, але його генетичний механізм неясний. Бджоли можуть удосконалювати свої здібності до просторової орієнтації шляхом навчання; здатність до навчання є спадковою ознакою, за яким можуть відрізнятися генетичні лінії.

Між культивованими лініями бджіл існують відмінності в поведінці при очищенні вулика. Ці відмінності були виявлені в ході селекції на стійкість до бактеріальної інфекції, що вражає личинок: американської личинкової гнилі. Порівнювали дві лінії - стійку і чутливу. Робочі бджоли стійкої лінії швидко відкривали осередки сотів, що містять уражених личинок, і видаляли їх, в той час як бджоли чутливої лінії не робили цього. При схрещуванні бджіл, що належать двом різним лініям, гібриди  $F_1$  не чистили вуликів. При зворотному схрещуванні зі стійкими комахами було виявлено чотири типи потомства в співвідношенні 1: 1: 1: 1. Гібриди першої групи вели себе, як стійкі бджоли: відкривали осередки сотів з ураженими личинками і видаляли загиблих. Гібриди другої групи відкривали осередки, але не видаляли загиблих. Гібриди третьої групи не відчиняли осередки, але видаляли мертвих личинок, якщо осередки відкривали штучно. Нарешті, гібриди четвертої групи не відчиняли осередків і не видаляли загиблих личинок (подібно бджолам чутливої лінії). Такий тип поведінки можна пояснити існуванням рецесивного типу успадкування двох різних генів: один ген контролює відкривання стільникових осередків, інший - видалення уражених личинок. Цей приклад показує, як вельми складний генетичний фіксований вид поведінки може контролюватися відмінностями поодиноких генів.

Для з'ясування, чому бджоли поведуться подібним чином, який стимул запускає їх поведінку, необхідний поетапний аналіз – від фенотипного (менделівського) рівня до фізіологічних механізмів дії генів.

Інший приклад - «генетичний аналіз поведінки» дрозофіли. У цієї комахи відома велика кількість мутантів, значна частина яких характеризується забарвленням та іншими морфологічними ознаками. А. Стертевант ще в 1915 році показав, що фенотипний прояв зчеплення з X-хромосою мутації «білі очі» (white) зачіпає і вибір шлюбного партнера. Інші мутації специфічно впливають на поведінку при пошуку шлюбного партнера або на моторну активність. Одні мутантні мухи не літають, незважаючи на анатомічно нормальні крила, інші втрачають правильний добовий ритм. У нормі процес вилуплення лялечки приурочений до світанку, коли повітря вологе і прохолодне і мухи мають достатньо часу, щоб їх крила розправилися і кутикула затверділа. Така поведінка, подібно до інших ознак (наприклад, активності

мух), контролюється внутрішнім генетичним механізмом, незалежно від зовнішніх умов.

Однак деякі мутанти позбавлені внутрішнього годинника. Мутантні мухи вилупляються протягом усього дня, ранковий максимум повністю зникає. Генетичний аналіз показав, що ця мутація зчеплена з X-хромосомою. Для з'ясування механізму такої аберантної поведінки була розроблена дотепна генетична методика: мутантний ген за допомогою рекомбінації був введений в X-хромосому, що несе мутації *white* і *yellow*, які служать фенотипними маркерами.

Мутантного самця схрещували із самкою, що має кільцеву X-хромосому. Кільцеві хромосоми не завжди стабільні - вони можуть розриватися під час мітозу з втратою ацентричних фрагментів. У результаті можуть утворюватися мозаїчні зиготи - XX / XO або XY / XO. На противагу людині, у дрозофіли особини XO є самцями. Тип мозаїка встановити легко: частини тіла, які містять тільки батьківську хромосому, мають фенотип *white* і *yellow* і гемізіготність із поведінкової мутації. У частинах тіла, що містять кільцеву X-хромосому, фенотип визначають алелі дикого типу (+) всіх трьох домінантних мутацій.

При порівнянні поведінкових фенотипів великої кількості мозаїків із різним розподілом двох типів клітин (що можливо здійснити у дрозофіли завдяки зручній особливості її ембріонального розвитку, в ході якого міграція і перемішування клітин незначні), встановлено, що внутрішні поведінкові механізми найтісніше пов'язані з головою комахи. Серед мух з мозаїчною головою в одних мух був нормальний, а у інших - аномальний ритм. Однак у поодиноких особин виявлений унікальний ритм, що свідчить про те, що кожна половинка мозку генерує свій ритм незалежно, але мухи відповідають на обидва ритми.

Серія експериментів з вивчення поведінкових реакцій була проведена на мишах - ссавцях, найбільш детально вивчених генетично. У дослідженнях використовували три основні підходи:

- 1) вивчення особливостей поведінки відомих мутантів. Мутантні миші мають низьку пристосованість і тому рідко зустрічаються в природних популяціях. Такі мутації можна порівняти з важкими спадковими захворюваннями у людей;
- 2) порівняння особливостей поведінки в різних інбредних лініях за такими параметрами, як перевага певної температури, геотоксичні реакції, дослідницька поведінка, загальна рухова активність, здатність знайти шлях в лабіринті та інші. Інбредні лінії часто виявляють відмінності в таких характеристиках поведінки. Ці ознаки піддавали потім генетичному аналізу на основі міжлінійного схрещування;



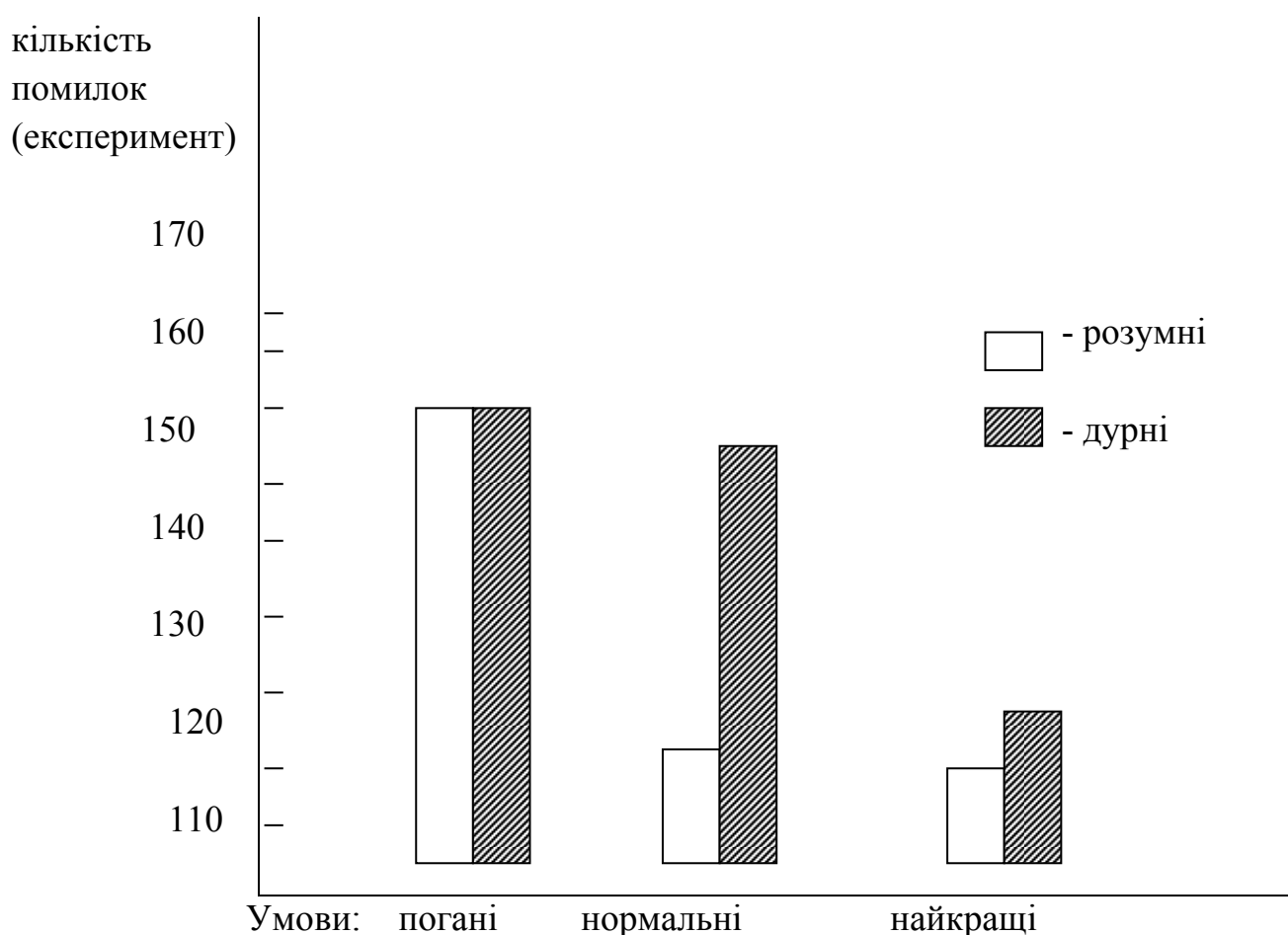
3) у популяціях, де спарювання відбувалося випадково, використовували селекцію для виявлення генетичної мінливості за кількісною варіюючою ознакою. Популяція зазвичай відповідає на селекцію зрушенням середньої величини ознаки, що піддається добору, в бажаному експериментатору напрямку і зменшенням його дисперсії. У результаті зроблений загальний висновок: мінливість поведінки, як і інші складові фенотипної різноманітності, принаймні частково визначається генами.

Для аналізу можливих генетичних механізмів мінливості поведінки необхідно простежити шляхи від генів до будь-яких поведінкових ознак. У зв'язку з цим особливої уваги заслуговують дослідження здатності мишей до навчання. Спроба аналізу проблеми взаємодії генетичних і середовищних факторів у мінливості цієї ознаки в ссавців проілюстровано в наступному експерименті: тварин поміщають у клітку з підлогою, через яку можна пропускати електричний струм. Цей струм викликає легкий біль, уникнути якого можна, перестрибнувши в інший відсік клітки. Коли тварина засвоїть цю реакцію, про включення струму сигналізують спалахом світла, і тварина швидко навчається перестрибнути в безпечний відсік, як тільки побачить спалах. Вимірюють кількість спалахів, необхідну для навчання цій умовній реакції.

Дослідження декількох інбредних ліній мишей виявило відмінності між ними. Аналіз результатів експериментів зі схрещування мишей з крайніми варіантами реакцій показав, що в основі цієї відмінності лежить простий моногенний тип спадкування. Обмін новонародженими між двома лініями відразу ж після народження не впливав на характерну для лінії здатність до навчання. Характер поведінки не можна було змінити навіть імплантацією заплідненої яйцеклітини однієї лінії в матку тварини іншої лінії. Два факти - простий моногенний тип спадкування і неефективність раннього материнського впливу - показують, що відмінності в ліній мишей при навчанні реакції уникнення повинні визначатися генетично.

Вивчена також роль спадковості та середовища при навчанні в лабіринті. Щоб дістатися до джерела їжі, щурів змушують пройти по лабіринту. На основі швидкості досягнення окремими особинами цієї мети і на кількості зроблених помилок, можна відокремити "розумних" пацюків від "дурних". У генетично гетерогенної популяції селекція протягом семи поколінь призводить до виділення двох субпопуляцій, які практично не перекриваються: "найдурніші" пацюки "розумної" групи опиняються розумнішими, ніж "розумніші" тварини з групи "дурних". Ці дані вказують на генетичну мінливість вихідної популяції за здатністю до навчання в лабіринті.

Одна з багатьох модифікацій експерименту особливо важлива для формулювання гіпотези про здатність до навчання людини. Після виведення ліній "розумних" і "дурних" пацюків з дитинчат обох ліній були сформовані три групи. Щурят однієї групи вирощували в звичайних умовах. Друга група з моменту народження мала обмежені можливості для дослідницької та пізнавальної діяльності. Тварини третьої групи росли в сенсорно збагаченому середовищі: стіна клітки була розписана яскраво, всередині клітки були трапи, дзеркала, м'ячі, тунелі. Результати цього дослідження представлені на **рис.24**. Міжлінійні поведінкові відмінності в лабіринті виявлялися тільки в групах, які росли в стандартному (звичайному) середовищі. Депривовані щури обох ліній виявили велику кількість помилок, а щури обох ліній, які виростили в "розкоші", вирішували завдання майже однаково добре. З дослідження випливає, що в щурів депривація в ранньому віці завдає шкоди успішному вирішенню завдань у подальшому житті. З іншого боку, середовище з можливостями придбання різноманітного досвіду може поліпшити здатності до навчання. Цей висновок відповідає аналогічному припущенню, висловленому на підставі результатів дослідження людей.



**Рис.24.** - Результати навчання в лабіринті "розумних" і "дурних" пацюків, які виростили в погіршених, звичайних і поліпшених умовах

Мозок тварин, що піддавалися цим експериментам, був підданий ретельному морфологічному дослідженню. Виявилося, що вироблення реакції уникнення залежить від протяжності області закінчення мшистих волокон, що відбиває кількість синапсів у системі зв'язків між зубчастою звивиною і гіпокампом. Тварини з протяжною зоною закінчення мшистих волокон і, отже, з великою кількістю синапсів гірше навчалися, ніж тварини, у яких ця область менш розвинена. Наступні біохімічні дослідження показали, що тироксин впливає як на навчання уникнення, так і на проекцію мшистих волокон.

Встановлений зв'язок між біохімічними характеристиками та поведінкою. Відмінності виявлені, наприклад, в ендокринній системі "емоційних" і "неемоційних" щурів. Емоційно реактивні самці мали наднирники та щитовидні залози більш великих розмірів. Відомо, що в людини ендокринна система має на мозок один з найпотужніших впливів.

Останнім часом особливий інтерес у виявленні взаємин між поведінковими ознаками і біохімічними характеристиками роботи мозку викликають *нейромедіатори* - речовини, що передають інформацію від одного нейрона до іншого через синапс. Відзначена їх зміна в умовах нормальної і психотичної поведінки в людей. Більш ранні дослідження показали, що рівень холінестерази в деяких областях мозку "розумних" пацюків вище, ніж у "дурних". Крім того, при вивченні відмінностей в поведінці двох споріднених між собою субліній інбредної лінії мишей, що характеризуються агресивністю і не агресивністю самців, виявлено, що в надниркових залозах агресивної сублінії істотно вище рівень трьох ферментів - тирозингідроксилази, дофамін -  $\beta$  - гідроксилази і фенілетаноламін - N - метилтрансферази, включених в метаболізм важливої групи нейромедіаторів - катехоламінів. Схрещування двох субліній продемонструвало відмінність в одній парі генів: неагресивність домінувала над агресивністю. Активність всіх трьох ферментів корелювала з поведінковою ознакою.

#### ***11.4. Предмет вивчення психогенетики. ГС-кореляція та ГС-взаємодія***

Окреслити межі нормальної поведінки людини важко, оскільки вони сильно залежать від поняття «норми» в даному суспільстві. За аналогією з тваринами можна припустити, що різко виражені аномалії поведінки обумовлені дефектами одного гена, тоді як нормальна мінливість поведінки визначається більш складною взаємодією декількох генів і навколишнього середовища. Внаслідок цього вивчення генетики аномальної поведінки видається більш простим завданням, ніж аналіз генетичних основ нормальної поведінки.

*Психогенетика* вивчає питання наслідування поведінкових ознак і психологічних функцій у популяціях, популяційну мінливість (варіативність, дисперсію) досліджуваної ознаки. Інше кажучи, *психогенетика* вивчає питання

про те, впливом яких чинників - генетичних або середовищних - можна пояснити мінливість психологічної ознаки, що спостерігається.

При вивченні генотипу в його середовищному контексті дослідники виділяють два класи впливів: вплив середовища і генотип-середовищний вплив (взаємопов'язаний вплив середовища та генотипу).

Терміном *загальне середовище* (загальносімейне середовище) описуються типи середовищних впливів, однакових для членів досліджуваних пар родичів (батьки - діти; сиблінг – сиблінг та інші). Виділяють два класи загальних середовищних впливів: 1) *загальносімейне середовище*, характеристики якого різні в різних сім'ях, але єдині для всіх членів однієї сім'ї (соціо-економічний статус сім'ї, рівень освіти батьків, житлові умови тощо) і 2) *сімейне середовище*, загальне для конкретних пар членів даної сім'ї (близнюкове середовище, середовище сиблінгів, батьківсько-дитяче середовище і т.д.) - це середовище, загальне тільки для членів даної діади (наприклад, шкільне середовище близнюків, які навчаються в одному класі, буде спільним для близнюків, але не для батьківсько-дитячих пар).

Терміном *індивідуальне середовище* (синоніми - внутрішньосімейне, унікальне, специфічне) описуються типи середовища, різні в різних членів однієї сім'ї. Індивідуальне середовище включає широкий спектр різних характеристик, починаючи від різноманітності пренатальних умов і закінчуючи соціально-психологічними особливостями середовища, специфічними для даного індивіда. Прикладами таких середовищних впливів можуть служити характеристики кола друзів і робочої обстановки, які зазвичай специфічні для кожного члена сім'ї.

Під час опису *генотип-середовищних ефектів* виділяються три різних класи явищ: *генотип-середовищні кореляції* (ГС -корреляції), або *коваріації*; *генотип - середовищні взаємодії* (ГС - взаємодії); *асортативність*.

Сенс *генотип-середовищної кореляції* полягає в тому, що середовищні впливи, пережиті людиною, часто вже не випадкові, а корелюють з особливостями його генотипу або навіть спричинені ними. *Позитивна ГС-кореляція* характеризує ситуацію подвійної переваги для носія певного генотипу. Так, діти композитора Йогана Себастьяна Баха, будучи спадково музично обдарованими, виростили в музичному середовищі. Сім'я математиків Бернуллі характеризувалася не тільки спадковою математичною обдарованістю, але, як наслідок, «математизованим» середовищем. *Негативна ГС-кореляція* відображає ситуацію регресії до популяційного середнього значення, тобто до зниження фенотипного значення ознаки, наприклад, у нащадків в порівнянні з батьками через реакцію середовища на їх генетичну індивідуальність. Існування позитивної і негативної кореляцій може

спотворювати оцінку успадкованості: в разі позитивної кореляції, коли і генотип, і середовище діють в одному напрямку, вона може бути завищена, в разі негативної - занижена. Це суттєва перешкода в дослідженнях, яка повинна контролюватися.

*ГС-взаємодія* описує генетичний контроль чутливості до середовищних відмінностей: той самий генотип у різних середовищах дасть різні фенотипи. Аналогічно різні генотипи в тому ж середовищі теж отримають різне фенотипне вираження ознаки (див. дослідження з щурами при навчанні в лабіринті). У людини експериментально досліджувати ГС-взаємодію неможливо. Але прикладом може служити генетична опірність до певного захворювання. Зміна середовища внесенням у неї патогена по-різному впливає на фенотип індивідумів, генетично схильних і стійких до захворювання.

*Асортативність* - не випадкове укладення шлюбів на основі подібності за будь-якими чинниками. Це один із факторів, що змінюють частоти генотипів у популяціях (див. Популяційно-статистичний метод генетики людини).

Мірою асортативності прийнято вважати кореляцію між подружжям. Висока позитивна асортативність виявлена в наступних ознаках обох подружжя: рівень освіти, інтелекту (кореляція з IQ-0,3-0,4), релігійні та політичні установки, соціально-економічне становище. Помірна асортативність встановлена для фізичних показників і когнітивних характеристик, наприклад, когнітивних стильових особливостей і спеціальних здібностей. Особистісні якості та особливості темпераменту є значущим критерієм при підборі супутника життя. Асортативність проявляється частіше як серед обдарованих, так і серед розумово відсталих людей. У групі з низькою освітою та інтелектом дослідниця Т.Думітрашку отримала дуже високу асортативність за інтелектом ( $r = 0,68$ ) та відсутність кореляцій за темпераментом, когнітивним стилем, креативністю. У подібних випадках асортативність збільшує ймовірність того, що відбудеться «подвоєння» успадкованої генної інформації і, відповідно, нащадок таких батьків успадкує подвійну дозу генів, що формують фенотип, носіями якого є його батьки.

За останні роки психогенетики виявили три вельми несподіваних явища:

- 1) у дітей, що ростуть в одній сім'ї, середовище формує швидше відмінність, ніж подібність;
- 2) більшість психологічних інструментів (опитувальники; дані, отримані методом спостереження та ін.), що використовуються для вимірювання характеристик середовища, показують високий рівень генетичного контролю;
- 3) при розкладанні фенотипної дисперсії переважної більшості психологічних ознак роль загальносімейного середовища виявляється незначною.

Психогенетичні дослідження приділяли центральну увагу загальному сімейному середовищу приблизно до середини 80-х років. Передбачалося, що його внесок у мінливість за інтелектом становить близько 30%. Однак при більш уважному аналізі емпіричних даних з'ясувалося, що ця оцінка справедлива тільки для дитячого віку. Починаючи з 10-11 років вплив загального середовища на популяційну дисперсію інтелекту монотонно зменшується, і до 18-20 років практично досягає нуля. Все це дає можливість сформулювати гіпотезу про те, що люди створюють або знаходять певні середовищні умови, які відповідають їх генотипам, а не є пасивними носіями своїх генів або середовища, що їм «дісталось». Інакше кажучи, індивідуальний генотип виявляється «конструктором» індивідуального середовища. Ці дані дозволили американській дослідниці С.Скарр сформулювати концепцію «генотип-середовище», тобто шлях від генотипу до середовища, зворотний звичному «впливу середовища на індивідуальність».

Результати психогенетических досліджень особистісних рис також показали незначність внеску сімейного середовища в формування індивідуальних відмінностей за особистісними особливостями. В цілому отримані низкою досліджень експериментальні дані дозволяють стверджувати, що загальносімейне середовище відіграє відносно невелику роль у формуванні індивідуальних відмінностей за психологічними ознаками після підліткового віку.

У цілому на частку середовищних компонентів фенотипової дисперсії психологічних ознак припадає не менше 50% від їх загальної варіативності. Але серед цих 50% дисперсії відносно невелика частина пояснюється загальносімейними середовищними умовами. Істотна ж частка середовищної дисперсії пояснюється індивідуальним середовищем. Коли порівнюється подібність близнюків за показниками сімейного середовища, то з'ясовується, що самі ці показники виявляються більш схожими в парах МЗ, ніж в парах ДЗ близнюків, тобто вони ніби частково контролюються генами. Для позначення цього феномена використовується поняття «генотип-середовищна кореляція» (ГС-кореляція). Для позначення того факту, що той самий генотип може в різних середовищних умовах реалізовуватися в різні фенотипи, використовується поняття «генотип-середовищна взаємодія».

Розрізняють три типи ГС-кореляцій: *пасивну*, яка описує ситуацію, в якій діти успадковують від своїх батьків середовище, що корелює з їх генотипом; *реактивну*, коли носії певних генотипів викликають певні реакції середовища (в тому числі реакції інших людей); *активну*, яка виникає в ситуаціях, коли носій генотипу вибирає, задає, будує середовище, що корелює з його генотипом.

*Пасивна ГС-кореляція* вимагає взаємодії між членами сім'ї. Наприклад, високоінтелектуальні батьки формують своє середовище так, що воно збагачує середовище дитини, генотип якої імовірно успадкований ним від «генетично» інтелектуальних батьків. Інакше кажучи, така дитина отримує від батьків і хорошу генетичну основу, і добре середовище, що в сукупності складає феномен пасивної ГС-кореляції.

*Реактивна* та, особливо, *активна ГС-кореляція* стають більш значущими на більш пізніх етапах розвитку; ці типи ГС-кореляції координують процес вибору середовищ, які найбільш сприяють реалізації даного генотипу.

Доведено, що різноманітність середовищних характеристик значною мірою пояснюється генотипною різноманітністю людей, які живуть в цих середовищах. Наприклад, людям, які відрізняються гиперсензитивністю та підозрілістю, властиво приписувати поведінці інших людей недружні мотиви, хоча об'єктивно поведінка останніх є абсолютно нейтральною. Крім того, деякі люди поводять себе таким чином, що їхня поведінка постійно залучає їх до ланцюжка конфліктів, які призводить до руйнування сім'ї, втрати роботи або розриву із друзями. Така подія, як розлучення, сама по собі не успадковується, але призводять до розлучення певні типи поведінки, причому індивідуальні відмінності за ними можуть бути пояснені генотипними впливами. Таким чином, існують генетично детерміновані індивідуальні особливості, які приводять людину до вибору (не обов'язково усвідомленого) певних середовищних умов, які, в свою чергу, стають факторами розвитку тих чи інших психологічних рис. ГС-кореляція може відображати вплив як середовища на індивідуальність, так і індивідуальності на середовище.

*ГС-взаємодія* є механізмом формування тим самим генотипом різних фенотипів у різних середовищах. Однією з найвідоміших ілюстрацій механізму роботи ГС-взаємодії може служити спадкове захворювання фенілкетонурія. Присутність фенілаланіну в їжі дитини має різний вплив на його організм в залежності від того, чи є вона гомо- або гетерозиготною за мутантним геном *Phe* (ФКУ-алелем). Дитина, гомозиготна за цим рецесивним алелем, не здатна засвоювати амінокислоту фенілаланін, тому проміжні продукти метаболізму (наприклад, фенілпировиноградна кислота) накопичуються в організмі дитини, шкідливо впливаючи на її мозок, що розвивається. Виявляється, що якщо ФКУ діагностовано дуже рано (це можливо навіть пренатально), то дитині можна призначити сувору дієту, яка повністю виключає фенілаланін, що містять продукти з його раціону, тим самим запобігти розвитку розумової відсталості. Отже, якщо носій гена патологічної ознаки не отримує необхідного для нього «середовища», то формується інший, у даному випадку здоровий фенотип. Однак фенілаланін не представляє собою ніякої загрози для дітей-носіїв

принаймні одного нормального (здорового) алеля гена *Phe* або для дітей - гомозиготних домінантів за цим геном. Тому одним із завдань генетики поведінки є виявлення шляхів, причин і наслідків подібної ГС-взаємодії.

Як уже зазначалося, психологічні ознаки належать до класу кількісних ознак, закони успадкування яких істотно відрізняються від менделівських. Одне з центральних припущень генетики кількісних ознак, в тому числі психологічних, є припущення про можливість підсумовування генетичних ефектів кожного локусу всередині генетичної мультилокусної системи. Генетичні ефекти, що виникають в рамках полігенної моделі, бувають трьох типів: адитивні (А), домінантні (Д), епістатичні (І), тобто  $G = A + D + I$ .

Кількісна генетична модель передбачає, що міжіндивідуальна варіативність за певною ознакою в популяції визначається як генетичними, так і середовищними факторами. Іншими словами,  $P = G + E + (G \times E)$ , де  $P$  - спостережувані (фенотипні) значення ознаки в популяції. Значення  $P$  можна розглядати як функцію генетичних ( $G$ ) і середовищних ( $E$ ) відхилень від генотипного і середовищного середніх і добутку  $G \times E$ , що відображає впливи, які виникають в результаті взаємодії генотипу та середовища (ГС-взаємодії і ГС-кореляції).

Значення будь-якої ознаки, що вимірюється, називається фенотипом; він є результатом діяльності відповідного генотипу в даному середовищі. Популяційна варіативність ознаки називається *фенотипною дисперсією* ( $V_p$ ) і обчислюється за формулою:

$$V_p = \frac{\sum (X_i - X_{\text{середнє}})^2}{N-1}$$

де  $X_i$  – значення досліджуваної ознаки в  $i$ -го члена популяції (його фенотип);  $X_{\text{середнє}}$  – популяційне середнє за цією ознакою;  $N$  – кількість індивідумів у досліджуваній популяції.

Генотипна варіативність, що спостерігається в популяції, є результатом підсумовування варіативності адитивної, домінантної та епістатичної.

В узагальненому вигляді завдання генетики кількісних ознак сожно сформулювати так: встановлення того, які компоненти і в якій мірі визначають варіативність фенотипних значень досліджуваної ознаки.

Вплив генотипу виражається відносною величиною, що відбиває розмірність вкладу генів в фенотипну дисперсію. Такою величиною є коефіцієнт успадкованості. Для кількісної характеристики успадкованості використовується величина дисперсії ознаки. Загальна дисперсія ( $V_T$ ) може бути представлена як сума дисперсії, пов'язаної з відмінностями в генотипі ( $V_G$ ), та дисперсії, пов'язаної із впливом середовища ( $V_E$ ). Зазвичай приймається, що дисперсією, пов'язаною з взаємодією генотипу та середовища



( $V_I$ ) можна знехтувати. У разі прийняття всіх цих припущень, загальна дисперсія може бути представлена у вигляді:

$$V_T = V_G + V_E.$$

Експериментальні генетичні дослідження з рослинами і тваринами показали, що коефіцієнт успадкованості є сумарною величиною та включає як адитивну, так і неадитивну генетичні ефекти, що виникають в результаті взаємодії.

Виділяють два типи коефіцієнта успадкованості: один з них оцінює *успадкованість у широкому сенсі*, інший - у вузькому. Перший (його називають також *коефіцієнтом генетичної детермінації*) свідчить про те, наскільки популяційна мінливість фенотипної ознаки визначається генетичними відмінностями між людьми та розраховується за формулою:

$$H^2 = \frac{V_g}{V_p}$$

де  $V_g$  – загальна генотипна дисперсія, що включає домінування, епістаз та адитивні складові.

Величина коефіцієнту генетичної детермінації може варіювати від 0 до 1; чим вище значення цього коефіцієнта, тим вище роль спадкових факторів у формуванні індивідуальних відмінностей. Слід брати до уваги, що близькість значення  $H^2$  до нуля або одиниці не обов'язково говорить про відсутність чи наявність генетичного контролю даної ознаки. Наприклад, в інбредних лініях, де всі члени групи однорідні генетично, мінливість ознаки обов'язково буде контролюватися тільки середовищем. І навпаки, при вирощуванні групи в абсолютно однорідних умовах середовища вся мінливість може бути пояснена тільки впливом генотипу. Величина успадкованості також змінюється між популяціями та в залежності від умов середовища.

*Коефіцієнт успадкованості у вузькому сенсі* оцінює тільки ту частку мінливості, яка пов'язана з адитивною дією генів. Завдяки цьому він дозволяє отримати відомості не про причини популяційної мінливості ознаки, а про властивості гамет і генів, отриманих нащадками від своїх батьків. Цей коефіцієнт успадкованості використовується в селекції тварин і рослин.

*Успадкованість у вузькому сенсі* визначається формулою:

$$H^2 = \frac{V_a}{V_p}$$

де  $V_a$  – значення генетично адитивної дисперсії;  $V_p$  – значення загальної дисперсії.

Таким чином, основна роль у формуванні міжіндивідуальної мінливості за психологічними ознаками належить індивідуальному (унікальному) середовищу. Особливо висока її роль для особистісних і психопатологічних

ознак. У процесі індивідуального розвитку послідовно реалізуються різні варіанти ГС-кореляції: для ранніх етапів розвитку типова переважно пасивна ГС-кореляція, потім, під час прояву індивідуальності дитини, вона стає в основному реактивною, а на більш пізніх етапах розвитку все більшу роль відіграє активна ГС-кореляція. Генотип-середовищна взаємодія, що характеризує чутливість даного генотипу до конкретних середовищних умов, має дуже важливе значення в розвитку індивідуальності людини.

### ***11.5. Психогенетичні дослідження інтелекту***

Дослідження, присвячені міжіндивідуальній варіативності інтелекту, займають близько 80% всього масиву психогенетичних публікацій. Переважання даної тематики пояснюється прагненням зрозуміти походження соціально найбільш значущої психологічної перемінної: саме з оцінками інтелекту корелюють шкільна та професійна успішність, соціальна мобільність, інші прояви соціального благополуччя або неблагополуччя. Але як об'єкт генетичного дослідження інтелект вкрай "незручний", перш за все через відсутність чіткого, прийнятого більшістю дослідників визначення цього поняття.

Існують різні визначення інтелекту: 1) загальна здатність до пізнання і вирішення проблем, що визначає успішність будь-якої діяльності та лежить в основі інших здібностей; 2) система всіх пізнавальних здібностей індивіда: відчуття, сприйняття, пам'яті, уявлення, мислення; 3) здатність до вирішення проблем без проб і помилок "в умі". Перше визначення загальної розумової здібності застосовується в якості узагальнення поведінкових характеристик, пов'язаних з успішною адаптацією до нових життєвих завдань".

Відсутність будь-якої теорії інтелекту зазначалася неодноразово. Тому іноді дослідники спеціально обумовлюють, що саме буде розумітися під словом "інтелект" у конкретній роботі. На їх думку, необхідно взагалі "розрізнити фенотип, що підлягає вивченню, і деякий окремий індекс цього фенотипу. Інтелект як психологічний конструкт і IQ як стандартизована оцінка даного ментального тесту - це приклади фенотипу та його індексу».

У своїй класичній статті «Спадковість таланта і характеру» (1865) і в подальшій монографії «Спадкова геніальність» (1869) Ф. Гальтон вперше описав людей, чиї досягнення за стандартами їх суспільства розглядалися як видатні. Гальтон показав, що люди, яких в британському суспільстві вважали видатними, мали серед близьких родичів чоловічої статі у багато разів більше знаменитостей, ніж можна було б очікувати при випадковому розподілі високої обдарованості.

Відтоді були спроби підтвердити спадкування геніальності або особливих талантів. Наприклад, як доказ спадкової обдарованості наводилися родоводи знаменитих музикантів і вчених - Баха, Дарвіна, Гальтона або Бернуллі. Однак у всіх подібних випадках тісно переплетені спадковість і вплив середовища, тому не можна зробити певних висновків щодо ролі генетичних факторів.

Поняття «розумово відсталі» і «видатні здібності» були визначені з використанням соціальних критеріїв: відсталість - те, що робить індивідів нездатними до незалежної соціальної адаптації; видатні здібності - ті, які дають можливість їх власникові вважатися серед колег по професії лідером. Життєві успіхи, безсумнівно, залежать від низки факторів, які можна розділити на інтелектуальні та особистісні. Відомо, що коефіцієнт інтелектуального розвитку або розумовий вік був введений Біне і Симоном (1907) і використовувався спочатку як засіб для розподілу учнів по класах школи. При порівнянні розумового віку з хронологічним відразу починаєш розуміти, просунута чи затримана дитина в своєму розвитку. Наприклад, якщо дитині 12 років, а виконання тестів відповідало середньому значенню, отриманому для 9-річних, його IQ дорівнював  $9/12 = 75$ . Для осіб старше 14-16 років ця формула не мало сенсу. Їх IQ визначали шляхом порівняння зі стандартним показником для однолітків. Дану оцінку слід вважати приблизною, оскільки розумові здібності осіб зі зниженим інтелектом якісно відмінні від здібностей нормальних людей. Сам Біне був незадоволений тим напрямком, в якому стали розвиватися згодом дослідження з IQ: акцент змістився до класифікації нормальних осіб відповідно до їх IQ.

Для успішної діяльності в певних сферах, таких, як архітектура, інженерна справа, наука, медицина, мінімальний IQ повинен бути вище середнього рівня. Нездатність досягти IQ вище середнього рівня означає, що такі особи, мабуть, не встигатимуть в середніх і вищих навчальних закладах, які готують фахівців цих професій. Однак пізнавальні здібності, які оцінюються по тестах IQ, можна вважати єдиним критерієм професійного успіху.

Сучасна система випробувань розумових здібностей включає тести, які оцінюють здатність оперувати словами і вербальними конструкціями, абстрактними поняттями, виконувати математичні завдання та досліджують просторову уяву і пам'ять. Тим часом проблеми повсякденного життя вимагають "розумної поведінки в природній ситуації", яку можна визначити як "узгоджене з віддаленими і близькими цілями індивіда реагування на поточні події і ситуації". Здібності такого роду гірше оцінюються сучасною системою тестів IQ.

Коли з'явилися методи вимірювання інтелекту, перші дослідники в цій області спробували визначити, якою мірою середовище та спадковість впливають на

нормальну мінливість. Коли Сіменс в 1924 році першим показав, як можна легко відрізнити МЗ близнюків від ДЗ, близнюковий метод був швидко освоєний і став улюбленим засобом для такого роду досліджень.

У результаті узагальнення отриманих в різні роки різними методами експериментальних даних і генетико-математичного аналізу цього матеріалу, здійсненого методом підбору моделей, з'ясовано, що генетичні впливи визначають 45% варіативності за інтелектом, а впливи загального середовища мають різну вагу в різних групах: найбільший його внесок - у вибірці близнюків (37%), потім сиблінгів (24%), батьків і дітей (20%), двоюрідних родичів (11%). При використанні методу розлучених близнюків (Техаський проект) показано, що генетичні родичі (рідні батьки та їх віддані в інші родини діти, а також розлучені сиблінги) навіть за відсутності загального середовища мають кореляції за балами IQ, рівні 0,22 і 0,24 відповідно. Крім того, відзначені не дуже високі, але надійні кореляції інтелекту прийомних дітей з IQ їх рідних матерів. Кореляції за інтелектом усиновлених дітей є значно вищими з біологічними матерями, ніж із прийомними батьками, причому ця схожість зберігається роками, коли діти виростають, хоча ці матері мали контакти зі своїми дітьми тільки в перші дні свого життя. Схожість за інтелектом прийомних дітей між собою і з рідними дітьми своїх усиновлювачів падає до 0, в той час як кореляції рідних сиблінгів залишаються приблизно такими ж. Доведено, що і міжвікові кореляції за інтелектом (загальним, вербальним, просторовим) вище в групі біологічних сиблінгів, ніж прийомних. Це говорить про те, що і перехід від одного вікового етапу до іншого контролюється швидше генетичними, ніж середовищними факторами.

У роботі Л.Віллерман показано, що інтелект прийомних дітей, які потрапили в сім'ї з однаково хорошими умовами, істотно залежить від інтелекту їх біологічних матерів. Якщо останні мали  $IQ > 120$  балів, то близько половини їх рідних, але усиновлених іншими батьками дітей мають настільки ж високі оцінки IQ і ніхто не має оцінок нижче 95 балів. Якщо ж біологічні матері, навпаки, мали знижений, але в межах норми, IQ (95 балів і нижче), то їхні діти, потрапивши в також хороші умови виховання, дають інший розподіл балів IQ: 15% їх мають теж низькі оцінки; інші - середні, але, головне, ніхто не має високих. Таким чином, міжіндивідуальна варіативність оцінок загального інтелекту в значній мірі визначається генетичною варіативністю. Причому реалізація індивідуальної норми реакції буде різною в різному середовищі. Передбачається, що в мінливості інтелекту велику роль відіграє індивідуальне, а не суспільне середовище.

До факторів індивідуального середовища, значимого для індивідуального розвитку і такого, що впливає на результати вимірювання IQ, відносяться:

- 1) порядковий номер народження дитини. У багатодітній родині є тенденція до зниження інтелекту з підвищенням номеру народження дитини, причому вона більш виражена при малих проміжках між народженням дітей; оскільки всі сиблінги мають в середньому 30% загальних генів, ця тенденція не може бути наслідком генетичних причин. Серед багатьох гіпотез, що висувалися для її пояснення, найбільш ймовірними є психологічні, які передбачають зниження якості та кількості спілкування дитини з дорослими і, особливо при малих інтервалах між народженнями, погіршення мовленнєвого середовища дитини;
- 2) розмір сім'ї. Зі збільшенням розміру сім'ї інтелектуальний рівень дітей зазвичай падає;
- 3) у неповних сім'ях спостерігається зниження IQ дитини. Встановлено, що відмінності в інтелектуальному розвитку дітей, у яких в родині немає батька, і дітей з "повних" сімей були тим більше, ніж раніше помер або пішов з дому батько і чим меншою за віком у той час була дитина. Розлучення сприяє створенню у дитини емоційного стресу, який негативно позначається на інтелектуальному її розвитку. Навпаки, поява в родині нового батька (матері) дає позитивний ефект;
- 4) стать дитини. Доведено більш високий IQ для хлопчиків, ніж для дівчаток (тести вимірюють мовленнєві та обчислювальні здібності, здатність до логічного мислення, але не визначають інші здібності);
- 5) близнюки показують нижчу IQ (трійні ще нижчу). Причина - мала вага при народженні та пов'язані з цим ускладнення. Близнюк, брат (або сестра) якого народилася мертвим або помер в перші чотири тижні після народження, досягають майже такого ж IQ, як і інші діти;
- 6) IQ дітей, народжених матерями старшого віку (25-35 років), буде вищою, ніж IQ дітей, народжених молодшими матерями.

Документально підтверджено два випадки відмінності між етнічними групами за IQ: вищі значення у євреїв ашкеназі в порівнянні з неєврейським білим населенням Європи та Північної Америки, серед яких вони живуть (на 5-10 одиниць вище, особливо у вербальній частині системи IQ), і нижчий середній IQ негритянського населення Америки в порівнянні з групами населення східного походження та білими жителями США. Передбачається, що це пов'язано з більш низьким соціально-економічним становищем негритянського населення, більш частою бездоглядністю, поганим харчуванням, наявністю значної кількості багатодітних сімей, малими інтервалами між народженням дітей і т.д.

Ф.Фогель і А.Мотульські (1990) поставили під сумнів достовірність та істинність отриманих результатів вивчення оцінки генетичного внеску в

інтелект при використанні близнюкового методу генетики. Вони відзначають, що існує низка обмежень:

- 1) близнюки (особливо МЗ) у багатьох випадках не є випадковою вибіркою з популяції;
- 2) усиновлення розлучених близнюків ніколи не відбувається випадковим чином: воно зазвичай проводиться соціальними службами з урахуванням економічного статусу і поведінкових характеристик. Пари, які всиновлюють дітей, не є типовими представниками всіх сімейних пар. У будинках прийомних батьків умови життя можуть відхилитися від нормальних;
- 3) до близнюків відносяться як до бездоганної у всіх відносинах вибірки з популяції, проте вагітність двійнею, тобто можливість пренатальних впливів, зменшують внутріпарну схожість МЗ та занижують оцінку успадкованості. МЗ близнюки мають більш подібне постнатальне середовище, ніж ДЗ, отже, "розвести" дію генетичних і середовищних впливів на формування ознаки стає неможливим;
- 5) близнюки мають більш низькі показники в тестах IQ, ніж поодинокі народжені діти. У дослідженнях виявлена несподівано висока частка близнюків серед дітей, які відвідують спеціальні школи для розумово відсталих. Частково це викликано біологічними впливами, головним чином внутрішньоутробним "трансфузійним синдромом" МЗ близнюків, що виявляється в разі смерті одного з близнюків. Інша можлива причина - більш низький соціоекономічний статус жінок, які народили близнюків. Індивіди з більш низького соціального прошарку суспільства зазвичай гірше справляються з когнітивними тестами.

Грунтуючись на цій критиці, деякі дослідники донині заперечують будь-яку успадкованість IQ. Однак численні дослідження, проведені незалежно з використанням близнюкового методу в Данії, Великобританії, США та інших країнах вказують на те, що деякі детермінанти IQ мають генетичну основу, причому відзначається велика успадкованість вербального інтелекту в порівнянні з невербальним. Більш чітко генетичні впливи відмічені і в просторових здібностях.

На жаль, поки що немає можливості точно оцінити, якою мірою різноманітність інтелектуальних здібностей в популяції визначається генетичними впливами, а в якій - негенетичними. Завжди залишається один аргумент проти узагальнення результатів досліджень на близнюках, який полягає в тому, що близнюки не є випадковою вибіркою з популяції. Генетичні і середовищні впливи в сім'ях пов'язані між собою, спроби розділити обидва чинники шляхом дослідження прийомних дітей нашкоджуються на невідповідність усиновлення. Живучи разом, МЗ близнюки впливають один на одного непередбачуваними шляхами, які змінюються в залежності від

культурного оточення. Живучи нарізно, МЗ близнюки часто виховуються в подібних по суті будинках. МЗ близнюки можуть демонструвати відхилення в розвитку, зумовлені особливостями вагітності двійнятами.

Усі ці доводи змушують шукати інші підходи в рішенні даної проблеми. Генетична мінливість біологічних факторів, що впливають на інтелект та інші аспекти поведінки людини, настільки ж поширена, як і нормальна генетична мінливість, яка визначає стан здоров'я індивіда в умовах мінливого навколишнього оточення. Однак фенотипне її вираження може бути більш складним, ніж для соматичних ознак. Невизначеність результатів досліджень, спрямованих на виявлення такої генетичної мінливості, може бути викликана недостатністю методів дослідження, а не слабкими генетичними впливами на інтелект.

*Нові підходи, запропоновані для дослідження генетики поведінки людини.*

Генетичний аналіз вважається успішним, якщо успадковану відмінність можна простежити до відмінності в стані гена. Розвиток поведінки людини триває протягом всієї її життя. Включені в нього механізми зворотного зв'язку більш складні, ніж механізми, що діють під час ембріонального соматичного розвитку. Можливо, для деяких психічних функцій в ході еволюції з'явилися нові принципи дії генів. Тому сучасні генетичні методи досліджень, які опинилися плідними в інших областях, при аналізі генетики поведінки можуть не принести успіху. Однак все ж їх необхідно використовувати, оскільки це єдиний спосіб виявити обмеження цих методів. Основними факторами генетичної мінливості, яка сприяє з'ясуванню генетичних аспектів поведінки людини, являються:

1) *грубі порушення метаболізму*, що призводять до порушення свідомості та до зупинки психічних процесів. Як приклад генетичної зміни молекули ферменту, що зачіпає розвиток і функції мозку, можна навести недолік фенілаланінгідроксилази при фенілкетонурії, який призводить до «накопичення» мозком фенілаланіну та інших токсичних метаболітів. Інший приклад - стан хронічної аміачної інтоксикації, обумовлений ферментативними порушеннями в циклі утворення сечовини. Інтоксикація може змінювати функції мозку не тільки коли токсична речовина утворюється в процесі метаболізму в організмі, але й тоді, коли вона надходить ззовні, наприклад, після прийому їжі, що містить природні отрути. Більшість вроджених помилок метаболізму спричинюють розумову відсталість. Можливо, аналіз специфічного пошкодження, викликаного недоліком ферментів в мозку, міг би дати відомості про механізми імпульсивної поведінки;

2) *мінливість гормонів*. Більшість кількісних та якісних генетичних дефектів гормональних функцій зачіпає самопочуття людини і її поведінку. Статеві

гормони сильно впливають на ембріональний і постнатальний розвиток, на поведінку та психічний стан дорослих людей. Існує гіпотеза, за якою генетична мінливість гормональних рецепторів мозку може впливати на функції мозку і служити причиною генетичної мінливості поведінки. Відомо, що гормони зазвичай діють на спеціальні клітини, що мають рецептори, які їх зв'язують. Цей процес запускає в клітинах синтез специфічних білків. У людини описані деякі «рецепторні розлади», найвідомішими з яких є сімейна гіперхолестеринемія та тестикулярна фемінізація. В останньому випадку нечутливість рецепторів до андрогенів призводить до розвитку жіночого фенотипу в індивідів, що мають каріотип 46,XY, отже, сім'яники. Статеві гормони прямо впливають на розвиток мозку. Цей вплив починається вже в ембріональному періоді, про що свідчить наявність хлоп'ячих звичок у дівчаток, які піддавалися дії маскулінізуючих речовин (синтетичних прогестинів - стероїдів, споріднених за хімічною структурою андрогенам; під час збереження вагітності вони можуть заміщати прогестерон) в пренатальний період;

3) *рівень сечової кислоти в крові.* Давно описана і неодноразово підтверджувалася позитивна кореляція між рівнем сечової кислоти в крові та рівнем IQ. Багато історичних особистостей страждали подагрою. Припускають, що сечова кислота збільшує збудливість нейронів, ця неспецифічна стимуляція позитивно впливає на інтелект;

4) *гетерозиготність за рецесивними захворюваннями.* Активність ферментів в осіб, гетерозиготних за вродженими розладами метаболізму, зазвичай вдвічі менша, ніж нормальна, що впливає на їхній психічний стан. Найбільш ґрунтовні дослідження, виконані на хворих фенілкетонурією (ФКУ), показали, що: а) гетерозиготи за ФКУ мають більш низькі показники за вербальним тестом порівняно з контрольною групою; б) гетерозиготи за ФКУ мають підвищений ризик психотичних розладів і психозів, що мають пізній початок, злякисний перебіг і включають симптоми депресії; в) у деяких гетерозигот за даними електроенцефалограми (ЕЕГ) виявлений підвищений рівень збудливості кори великих півкуль; г) у гетерозигот відзначено збільшення рівнів внутрішньоклітинного фенілаланіну та тироксину, оскільки виявлений збільшений їх зміст у лімфоцитах (які є більш доступними для спостережень);

5) *у гетерозигот за аутосомними рецесивними розладами* (хвороба Німана - Піка, міодистрофія та інших) невеликі відхилення виявлені головним чином в тестах IQ, пов'язаних із виконанням дій, особливо в тестах на просторове сприйняття. Крім того, були суттєво збільшені показники за особистісними опросниками, що тестують психосоматичні розлади, депресію та емоційну лабільність. Під час дослідження аутосомних рецесивних мікроцефалій



виявлено, що близько 1/3 гетерозигот з нормальним мозком мають знижений інтелект. Тому гетерозиготи можуть становити відчутну частку всіх осіб, що страждають розумовою відсталістю «невідомої природи». За розрахунками, гомозиготи зустрічаються з частотою 1/40 000, а гетерозиготи - приблизно 1/100. Поширеність розумової відсталості в США та Великобританії при використанні в якості порога величини IQ = 69 складає приблизно 3%. Отже, 1 з 9 розумово відсталих індивідів із загальної популяції може бути гетерозиготним за геном мікроцефалії. Якщо одна третина таких гетерозигот страждає на розумову відсталість, то інші дві третини матимуть IQ близько нижньої межі норми. Крім того, приблизно один з 50-ти членів нашої популяції гетерозиготний за геном ФКУ (приймаючи частоту гомозигот приблизно 1: 10 000). Невелике зниження IQ описано і для гетерозигот за іншими захворюваннями. Більшість форм розумової відсталості, що контролюються аутосомно-рецесивними або X-зчепленими генами, поки не охарактеризовані в повному обсязі. Якщо врахувати, що досить поширені форми розумової відсталості, зчеплені з X-хромосою, можуть виражатися не в відсталості в повному розумінні, а в зниженні IQ, то можна стверджувати, що значна частина «нормальної» генетичної мінливості IQ в області низьких значень може бути обумовлена гетерозиготністю за аутосомними та зчепленими з X-хромосою рецесивними захворюваннями.

б) *вплив спадкових варіацій ЕЕГ на особистість.* Особистісні властивості та вчинки індивіда залежать від того, як справляється його мозок з інформацією і наскільки останній спонтанно активний. Індивідуальні відмінності в нейрофізіологічних параметрах такого роду повинні призводити до психологічних відмінностей. Результати, отримані при обстеженні 289 пробандів з різними варіантами ЕЕГ, цілком узгоджуються з такими припущеннями: а) особи з мономорфними  $\alpha$ -хвилями в середньому виявляють себе активними, стабільними і надійними людьми. Пробанди з високою ймовірністю виявляють ознаки високої спонтанної активності та наполегливості; точність в роботі, особливо в умовах стресу, і короткочасна пам'ять - найсильніші їх якості. З іншого боку, переробка інформації триває в них не дуже швидко; б) категорія осіб з низькоамплітудною ЕЕГ демонструє низьку спонтанну активність, пробанди схильні бути екстравертами та орієнтуватися на оточуючих. Особливо добре розвинена в них просторова орієнтація; в) в тестах, що оцінюють концентрацію уваги та акуратність, особи з дифузними  $\beta$ -хвилями припускають велику кількість помилок, незважаючи на низьку швидкість роботи. Стійкість до стресу також низька; в) пробанди із швидким варіантом потиличного альфа-ритму (16-19 с), перевершують інших в абстрактному мисленні і в спритності руху. Ймовірно, вони здатні швидко

переробляти інформацію. В літературі по ЕЕГ є повідомлення про позитивну кореляцію між альфа-частотою та розумовою діяльністю. У тестах, що вимагають зорового орієнтування в просторі, середні показники в жінок гірше, ніж у чоловіків. Було виявлено, що ця здатність особливо не розвинена у хворих з синдромом Шерешевського-Тернера. Оскільки в зоровому сприйнятті беруть участь тім'яно-потилична область кори, цілком можливий зв'язок між альфа-активністю в потиличній області та виконанням завдань у тестах на просторові сприйняття.

7) *генетична мінливість нейромедіаторів (фізіологія мозку).*

### **11.6. Генетичні аспекти розумової відсталості. Генетика олигофреній**

Розумово відстала людина - «індивід, нездатний до незалежної соціальної адаптації» (British Wood Report, 1929). У таблиці наведена загальноприйнята термінологія та кількісні характеристики розумової відсталості.

*Таблиця 8*

Традиційна номенклатура розумової відсталості (за Фогелем Ф., Мотульські І.)

Ступінь дефекту	Британська назва	Американська назва	Французька назва	Приблизний рівень розумового розвитку (за Біне)	
				IQ (діти)	розумовий вік, років
Слабкий (високоранговий)	Feebly-minded (розумово неповноцінний)	Moron (дебіл)	Debil слабо розумний	50-69	7-10
важкий (середньо- або низькоранговий)	Imbecil слабо розумний	Imbecil слабо розумний	Imbecil слабо розумний	20-49	3-6
важкий (низькоранговий)	Idiot (ідіот)	Idiot (ідіот)	Idiot (ідіот)	0-19	0-2
Найменування для всіх ступенів	Mentally subnormal (дефектний, відсталий)	Feeble-minded Mentally retarded (розумово відсталий)	Oligophrenie відсталий, олигофрен	0-70	0-10

Цифри, що відображають поширеність розумової відсталості, варіюються в залежності від їх визначення. Якщо нижньою межею норми вважати IQ = 69 або рівень розумового розвитку 7-10-річної дитини, то частота розумової відсталості становить 2-3% всього населення. Переважну більшість випадків можна віднести до легких, тільки близько 0,25% населення страждають важкою розумовою відсталістю (IQ<5). Серед них кількісно переважають хлопчики.

Причинами переважання чоловіків серед хворих на олігофренію є: 1) висока частота зчеплених зі статтю мутацій генів, локалізованих у Х-хромосомі; 2) схильність плодів чоловічої статі до шкідливих впливів в антенатальному періоді розвитку; 3) існування більш низького порогу проявлення розумової і фізіологічної неповноцінності для чоловіків; 4) вік батька є головним чинником у виникненні свіжих мутацій при низці домінантно успадкованих хвороб.

Частота виявлення розумової відсталості помітно зростає після 6-7-річного віку (максимально в віковій групі 7-10 років - 49,6%) у зв'язку зі вступом до школи, де затримки розумового розвитку виявляються з більшою ймовірністю через труднощі в навчанні. Виявлена частота в популяції знову знижується після закінчення шкільного періоду, оскільки більшість осіб, нездатних вчитися, можуть все ж таки досягти задовільного рівня соціальної адаптації.

Точне поняття олігофренії донині не уніфіковано. Зарубіжні генетики до олігофренії відносять не тільки випадки загального психічного недорозвинення, а й поточні органічні процеси: розпочаті в дитячому віці деменції посттравматичного походження; порушення розвитку психіки, обумовлені соціальною дериважацією; соматогенні та психогенні затримки розумового розвитку, тобто всі форми розумової відсталості, що виникли до 15-20-річного віку. Але на думку вітчизняних вчених, олігофренії - особлива форма хвороб розвитку, що виникає при впливі патогенного агента на мозок тільки в період його морфологічної функціональної незрілості. При цьому враховується ураження мозку при олігофренії в перші три роки життя дитини. Основною патологічною сутністю хвороби є виявлене порушення формування та розвитку мозку. Із групи олігофреній виключаються прогредієнтні форми слабоумства, постпроцесуальні деменції, тимчасові і вторинні затримки психічного розвитку, а також розумова відсталість, обумовлена соціокультурними факторами.

Патологічна група включає форми відсталості, зумовлені різними генетичними та негенетичними причинами. Основними критеріями для відмежування олігофренії від інших форм недоумства є:

- 1) ураження мозку на різних етапах його онтогенетичного розвитку (в антенатальному періоді, під час пологів або в перші три роки життя дитини);
- 2) тотальне недорозвинення психіки хворого при провідному недорозвитку вищих форм пізнавальної діяльності (структура психічного дефекту).

Хоча дана група і виключає захворювання, викликані ендогенними ушкодженнями мозку або інфекціями типу менінгіту або енцефаліту, більшість випадків обумовлені генетичними причинами. Синдром Дауна тривалий час був найпоширенішим діагнозом у даній патологічній групі. У цей клас включено також більшість форм розумової відсталості, спричинених вродженими помилками метаболізму та успадкованих за аутосомно-

рецесивним типом. Сюди можна віднести і деякі аутосомно-домінантні та Х-зчеплені рецесивні стани. Сегрегаційний аналіз дозволив припустити, що серед випадків цього класу, діагностованих в теперішній час як неспецифічна розумова відсталість, можуть бути приховані інші моногенні аутосомно-рецесивні стани.

Вроджене або рано придбане слабоумство є найбільш частою формою всіх психічних захворювань. У середньому серед загальної кількості дітей із нервово-психічною патологією 20% характеризуються порушенням розумового розвитку, 8,8% наявні серед всіх психічно хворих дорослих, які перебувають на обліку в психоневрологічних диспансерах. У нашій країні серед олігофренів 80,3% складають дебіли - хворі з легким ступенем інтелектуального недорозвинення (в США - 75%), 15,9% - імбецили (в США - 20,0%), хворі з ідіотією - 3,8 % (в США - 5%).

*Дебіли* - олігофрени, здатні навчатися за спеціальною програмою та засвоїти нескладні трудові професії. При правильній організації їх навчання та інших відновлювальних заходів у дитячому віці вдається надалі домогтися задовільної соціальної реабілітації. *Імбецили* - не здатні до навчання в спеціальній школі, але їм можна прищепити нескладні трудові навички. *Ідіоти* - глибоко недоумкуваті, не здатні до навчання та пристосування в побуті.

У зарубіжних країнах діагноз олігофренії ставиться тільки на підставі даних психічного тестування, якщо IQ нижче 70. До цієї категорії потрапляють діти з порушенням слуху, зору, мовлення, рухової сфери, поведінки, працездатності. Кількісна оцінка інтелектуальних можливостей здійснюється в одиницях коефіцієнта інтелектуальності (IQ): від 0 до 20 - ідіотія, 20-40 - імбецильність, 41-50 - легка імбецильність, 51-70 - дебільність, 71-90 - прикордонна розумова відсталість, вище 90 - нормальні розумові здібності.

### ***11.7. Етіологія та класифікація олигофреній. Характеристика стійких форм порушення психічного розвитку***

1. *Розумова відсталість, зчеплена зі статтю.* Причина більш високої частоти хлопчиків серед розумово відсталих стала зрозумілішою, коли було встановлено, що в низці випадків ця ознака зчеплена з Х-хромосомою. Поширеність всіх типів розумової відсталості, що детермінуються Х-хромосомою, оцінена приблизно в 1,8:1 000 чоловіків. Отже, зчеплені з Х-хромосомою затримки розумового розвитку поширені в чоловічій популяції так само широко, як і синдром Дауна.

Найбільш відомий і поширений серед чоловіків (1 на 2 000 – 4 000) тип розумової відсталості - *синдром Мартіна-Белла*. У хворих з цим синдромом виявлена специфічна аномалія Х-хромосоми: приблизно в 2-35% випадків на кінці довгого плеча (Xg28) виявляється ламка ділянка. Такий самий маркер

можна виявити в деяких носіїв жіночої статі. Крім маркерної хромосоми більшість хворих чоловіків мають деякі характерні фізичні ознаки, такі, як великі вуха, опуклий лоб, виступаючі щелепи. IQ може бути знижений до 30, але в більшості випадків перебуває в межах 50-60. Мовлення характеризується постійними повторами, широко поширено заїкання. Судячи з родоводів, мутантний ген може іноді передаватися неураженими чоловіками: лише у 80% гетерозиготних чоловіків-носіїв проявляється розумова відсталість. Серед гетерозиготних за цією ознакою жінок фенотипна мінливість така: 30% їх з явним порушенням психіки, 70% - з IQ нижче середнього рівня.

При спробі оцінити частоту відповідних мутацій популяційні генетики припустили, що втрата генів, обумовлена зниженою фертильністю їх носіїв, які страждають помірною або важкою відсталістю, може частково компенсуватися підвищеною фертильністю носіїв генів (особливо жінок), що знаходяться за розумовими здібностями на межі розумової відсталості або трохи нижче норми. Існує багато повідомлень, які говорять про підвищену репродуктивну здатність осіб, які перебувають в плані розумового розвитку на межі норми або нижче її. Крім синдрому Мартіна-Белла існує не менше 17 форм розумової відсталості, зчеплених з X-хромосою. Окремі форми настільки рідкісні або маловідомі, що досі опубліковані дані лише за одним або декільком родоводам.

Інша ситуація спостерігається в групі з легким ступенем розумової відсталості. Як правило, тут набагато менше випадків ендогенного походження та спостерігається виразний патерн сімейного обтяження: хворі на важку форму розумової відсталості зазвичай мають нормальних батьків і лише зрідка уражених тією ж недугою сибсів, частка уражених родичів в групі з легкою розумовою відсталістю велика.

## 2) Аберації X-хромосоми.

Чисельні та структурні аберації X та Y-хромосом зазвичай призводять до набагато більш м'яких порушень ембріонального розвитку, ніж аберації аутосом. Більшість соматичних відхилень, що виявляються при цих синдромах, пов'язані з аномальним статевим розвитком. Розлади психіки не настільки важкі та іноді можуть мати особливий характер.

Синдром Клайнфельтера. Стандартний для синдрому каріотип XXУ; іноді зустрічаються інші каріотипи (XXXУ, XXXXУ, ХУУ); виражений також мозаїцизм. Дорослі хворі в середньому є приблизно на 6 см вищими за зростом, ніж їх нормальні брати, головним чином за рахунок більшої довжини ніг. Цю аномалію росту можна помітити вже в дитинстві; в період статевої зрілості спостерігається недорозвинення статевих органів: яєчка мають невеликі розміри, хворі безплідні в результаті аспермії. Але вони здатні здійснювати статевий акт. Більшість патопсихологічних симптомів у таких хворих можна

пояснити зменшеною продукцією андрогенів, необхідних для нормального розвитку специфічної психіки в чоловіків.

Хворі демонструють трохі знижений інтелект, при цьому особливі труднощі у них пов'язані з навчанням читання та письму. Середнє значення IQ знижено нижче норми - 88-96. Згідно одного проведеного дослідження, в 7 з 30 таких хворих спостерігалася тяжка дислексія, а в трьох інших виявлені залишкові ознаки дислексії. Типовий хворий з синдромом Клайнфельтера має пасивно-агресивну, замкнуту, інфантильну поведінку; ця людина важко справляється з вимогами життя. Здатність хворого встановлювати нормальні соціальні і статеві відносини знижені. Іноді він висловлює протест проти цієї ситуації спалахами агресії. Тому такі хворі частіше виявляються серед правопорушників, ніж в загальній популяції. Ступінь тяжкості розумової відсталості пропорційна збільшенню кількості X-хромосом. При мозаїцизмі помітних відмінностей в порівнянні з носіями стандартного каріотипу за цими ознаками немає.

Синдром Тернера. Стандартна форма має каріотип XO, проте спостерігається багато структурних варіацій і мозаїцизм. Дівчатка добре встигають в школі (вони старанні і добре поведуться), однак мають знижене IQ. В них існують розбіжності між показниками IQ, визначеними за вербальною та невербальною частинами шкали інтелекту Векселера для дорослих і дітей. Здібності, що визначаються вербальною частиною, перебували в межах норми, а виконання дій було погіршено. Випробовувані говорили, що їм важко розуміти математику, особливо алгебру. Хворі погано справляються із завданнями, пов'язаними зі сприйняттям просторової організації (складання композицій з кубиків, збірка предметів). Може бути присутнє також порушення здатності рахувати. Просторова сліпота призводить також до труднощів у розрізненні правого та лівого напрямів. Передбачається наявність у хворих функціонального дефекту в тім'яній ділянці, пов'язаного з недомінантною півкулею.

Іншими частими симптомами є загальна затримка психічного розвитку та інфантильність психіки в дорослих. Інтереси хворих часто обмежені банальними речами; в своїх соціальних взаєминах вони відіграють підлеглу роль. Описана також компенсуюча активність серед більш розвинених хворих, яка була спрямована на спорт і навчання. Антисоціальна поведінка відсутня або слабо виражена в протилежність хворим з ХХУ і ХУУ. Сексуальні потяги зазвичай недорозвинені; однак хворі часто перебувають у шлюбі.

Синдром потроєної X-хромосоми (синдром трипло-X). Більшість жінок із каріотипом ХХХ нормально розвинені та мають дітей. Їхній інтелект значно нижче середнього. Не можна точно визначити, наскільки ХХХ-каріотип підвищує схильність до психозів, але, за оцінкою деяких авторів, частота

олігофреноподібних психозів може збільшуватися втричі. Нещодавно в багатьох країнах були проведені дослідження хромосом у новонароджених, які показали, що частота появи ХХХ-каріотипу становить приблизно 1: 1 000 народжень. Ось чому дослідження індивідів з ХХХ-каріотипом є вкрай необхідним.

Синдром ХУУ. Середній ріст хворих з генотипом ХУУ помітно вище середнього в популяції, з якої вони походять. Багато з них мають нормальний статевий розвиток і здатні мати дітей. Розподіл IQ зрушений до більш низьких значень; деякі хворі показують середній рівень інтелекту, але середнє значення IQ знаходиться в межах 80-88.

Синдром ХУУ набув широкої популярності після того, як Джейкобс в 1965 році провів дослідження осіб зі зниженим інтелектом, які перебувають під наглядом в спеціальній установі внаслідок їх «небезпечної схильності до насильства та злочинів». Виявилося, що 12 з 196 пробандів мали каріотип ХУУ, тобто частота набагато перевищувала очікувану. Незабаром ці результати були підтвержені низкою інших авторів при обстеженні осіб зі зниженим інтелектом і агресивною поведінкою (головним чином чоловіків, особливо з високим зростом). На підставі отриманих даних був зроблений висновок про те, що антисоціальна поведінка чоловіків з генотипом ХУУ обумовлена присутністю додаткової Y-хромосоми.

Пояснення цього виявилось простим. Відомо, що чоловіки більш агресивні, ніж жінки, при цьому в чоловіків є одна Y-хромосома, а в жінок її немає. Можна припустити, що якщо в генотипі дві Y-хромосоми, такий «супер-чоловік» буде вдвічі агресивніше нормального та зможе здійснити акт насильства. Характер злочинів був таким самим, як і в правопорушників з аналогічним ступенем недостатності інтелекту і, зокрема, у чоловіків з синдромами Клайнфельтера. Так звані інтелектуальні злочини були відсутні, ймовірно, внаслідок низького середнього рівня інтелекту пробандів. Відповідні дослідження виявили серед новонароджених чоловічої статі популяційну частоту близько 1:1 100, аналогічну частоті синдрому Клайнфельтера. Дослідженнями, проведеними на вибірці 4139 чоловіків (Ф.Фогель), встановлено, що деяка частка відмінностей в злочинності між групами з каріотипами ХУУ і ХУ пояснюється зниженими інтелектом і соціоекономічним статусом батьків. Однак навіть після вирівнювання цих факторів рівень злочинності серед носіїв ХУУ залишився підвищеним. Причому відмінності є достовірними з рівнем значимості 5%. Отже, інтелект можна вважати важливою перемінною, що визначає взаємодію між аберантним каріотипом ХУУ та підвищеною схильністю до кримінальної поведінки. Припущення про те, що зріст збільшує чоловікам ХУУ ймовірність бути засудженими, не

вдалося підтвердити. Виявилося, що пробанди з ХУУ без кримінального минулого навіть трохи вище, ніж правопорушники.

Це дослідження в сукупності з багатьма іншими роботами дозволяє скласти наступні висновки: 1) чоловіки з ХУУ-набором статевих хромосом відносно частіше, ніж нормальні (ХУ) індивіди, проявляють антисоціальну поведінку; 2) частина цього ризику визначається порушенням інтелектуальних функцій; 3) більшість чоловіків з генотипом ХУУ страждають додатковими, більш специфічними порушеннями особистісних характеристик, які заважають їм пристосовуватися до соціального оточення.

## Лекція 12

### Генетичні основи психічного дизонтогенезу

Сучасна статистика, зібрана Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ), свідчить про те, що кожна 10-а дитина, що проживає в розвинених країнах, схильна до ризику девіантного модуля розвитку принаймні в одній з його форм (кримінальна поведінка, епізоди депресії або тривожності, неадекватність розумового, інтелектуального або емоційного розвитку). Розуміння етіології цих відхилень від нормальної лінії розвитку є однією з найважливіших наукових завдань, що мають велике практичне значення.

За останні 10-15 років відбувся справжній прорив у вивченні генетики різних форм відхилень від нормального розвитку в дитячому віці. Він пояснюється наступними обставинами: по-перше, до цього часу накопичено велику кількість інформації про те, що генетичні фактори (в тій чи іншій мірі) впливають на розвиток психічних захворювань як в дорослому, так і в дитячому віці; по-друге, розроблені методи опису та оцінки дитячих фенотипів, що розвиваються в результаті різних форм дизонтогенезу («дизонтогенез» - збірне поняття, що означає всі типи девіантних (таких, що відхиляються від норми) форм дитячого розвитку); по-третє, новітні відкриття молекулярної генетики дозволили використовувати генетичні маркери, доступність і простота в поводженні з якими дали дослідникам можливість детально вивчати механізми генетичних впливів на розвиток психічних відхилень.

Охарактеризуємо різні варіанти відхилень, які, проте, мають загальним той факт, що в етіології кожного з них істотна роль належить генотипу, що експериментально доведено багатьма психогенетичними дослідженнями. За іншими ознаками (складність клінічних описів, поширеність тощо) ці фенотипи різні.



## 12.1. Аутизм

Аутизм (синдром інфантильного аутизму, дитяче захворювання аутизму, синдром Каннера, ранній дитячий аутизм) як клінічний стан був вперше описаний *Л.Каннером* в 1943 році на прикладі 11 дітей, що відрізнялися, за його характеристикою, вродженою вадою інтересу до людей і підвищеним інтересом до незвичайних неживих предметів. При описі цих дітей Каннер використовував термін «аутизм», який вживався при описі крайньої егоцентричності та відчуженості мислення шизофреніків. Цей факт призвів до формування помилкових уявлень про зв'язок шизофренії і аутизму: вважалося, що наслідками дитячого аутизму є важкі форми психічних захворювань у дорослому віці, частіше за все - шизофренія. Однак за останні два десятиліття переконливо доведена етіологічна самостійність дитячого аутизму, в розвитку якого значуща роль належить нейробіологічним факторам. Відповідно до сучасних нозологічних класифікацій (МКБ -10 і DSM - IV), аутизм належить до стійких синдромів порушення психічного розвитку.

Частота народження аутизму становить приблизно 0,02%. Серед чоловіків цей симптом зустрічається в 4-5 разів частіше, ніж серед жінок. Частіше хворіють первістки. Спостерігається збільшення частоти аутизму серед євреїв. Поширеність синдрому не залежить від культури, соціального статусу та рівня IQ його носіїв. Близько 2% дорослих хворих на аутизм здатні до незалежного існування, 33% - здатні до елементарних форм самообслуговування, 65% - потребують постійної допомоги та підтримки. Близько 80% хворих на аутизм виявляють також розумову відсталість різного ступеня. Корекція синдрому можлива, але для сприятливого прогнозу вирішальними є рання діагностика та систематичне, цілеспрямоване втручання.

На відміну від шизофренії, перші прояви аутизму спостерігаються невдовзі після народження або протягом перших п'яти років життя. Його основними симптомами є:

- *порушення соціального розвитку* (відсутність інтересу до соціальних контактів з батьками або іншими дорослими, відсутність або недорозвинення комплексу пошвавлення, перших посмішок, емоційної прихильності; ігнорування оточуючих, не усвідомлювання їх як особистостей; наполегливе прагнення до самотності та усамітненню);
- *відсутність або недорозвинення мовлення* (нездатність дитини вживати мовлення як засіб спілкування, невиразне попугаподібне мовлення, розвиток ехолалії, неемоційність мовлення);
- *нездатність до мислення на основі символів, аналогій, абстракцій;*

- *незвичні реакції на середовище* (виражене прагнення до самотності, безцільність поведінки, повторюваний характер рухів, нездатність до рольових ігор, фіксація на одному аспекті предмета);

- *стереотипність у поведінці* (прагнення зберегти постійні, звичні умови життя та опір найменшим змінам у середовищі або в життєвому порядку).

Дуже невелика кількість хворих на аутизм здатна до прояву окремих виняткових здібностей (наприклад, до малювання та математичних обчислень), однак спектр таких здібностей не компенсує загальний низький рівень розвитку інтелекту та адаптації до середовища.

Етіологія аутизму невідома. У літературі є повідомлення, що цей синдром може бути наслідком захворювання краснухою, а також ознакою органічного захворювання. Ранні теорії патогенезу хвороби посилалися на можливі впливи факторів середовища (наприклад, несприятливі батьківсько-дитячі відносини, дисфункціональні сім'ї), але сучасні лонгітюдні дослідження не вважають правильними ці гіпотези, а вказують на часті порушення функціонування ЦНС (стійкість примітивних рефлексів, затримка в встановленні полушарної домінантності, відхилення в ЕЕГ і комп'ютерних оцінках мозкової активності). Однак специфічні дефекти, що асоціюються з аутизмом, ще не виділені. Хворі відрізняються високим рівнем серотоніну (нейротрансмітера) в периферичних відділах мозку. Генетичні дослідження аутизму свідчать про високу конкордантність сиблінгів, особливо близнюків, що вказує на спадковий характер даного захворювання.

Вивчення генетичних механізмів, що впливають на формування аутизму, є однією з найскладніших завдань психогенетики дитячого девіантного розвитку. Труднощі вивчення обумовлені, по-перше, тим фактом, що аутизм – рідкісне захворювання і, по-друге, серед батьків аутичних дітей спостерігається тенденція свідомого обмеження дітонародження після появи в сім'ї дитини з аутизмом. Помічено, що в дітей - аутистів уражені як раз ті інтеграційні можливості, які яскраво виражені в їхніх батьків. Зазвичай батьки таких дітей мають надзвичайно високий освітній і інтелектуальний рівень, емоційно холодні, начитані, інтроверти шизоїдного типу; для них характерна відсутність почуття гумору та прагнення до самотності, роздумів, неемоційна об'єктивність. Такі батьки входять в еліту за інтелектуальним рівнем, що складає 1% населення планети. Для батьків дітей-аутистів характерна вибірковість шлюбів. Якщо поля дії домінантних генів батька і матері частково збігаються або взаємодіють, виникає схильність до дитячого аутизму.

Дослідження монозиготних і дизиготних одностатевих близнят, не старших 25 років, хворих на аутизм, зареєстрованих у Данії, Фінляндії, Ісландії, Норвегії та Швейцарії, дозволили виявити парну конкордантність 91% для МЗ

близнюків і 0% для ДЗ (аналізувалася 11 пар МЗ і 10 пар ДЗ близнюків). Близнюкові дослідження, таким чином, підтверджують гіпотезу про генетичний вплив на проявлення та розвиток аутизму. Однак ні в одному з досліджень конкордантність МЗ близнюків не склала 100%. Для пояснення цього феномена були запропоновані дві гіпотези. Перша стосувалася етіологічної важливості середовищних впливів. Згідно з другою гіпотезою, близнюкова конкордантність за аутизмом може бути результатом того, що цей фенотип є крайньою формою вираження якогось іншого психічного захворювання. Можливо, декілька взаємодіючих факторів спричинюють формування фенотипу аутизму, який найбільш відхиляється від норми, а генетична схильність існує і для менш виражених, менш важких форм аутизму подібного дизонтогенеза.

Деякі специфічні генетичні гіпотези були протестовані. В деяких наукових роботах були відкинуті багатофакторна полігенна гіпотеза і гіпотеза про передачу аутизму як домінантної ознаки, перевірена за допомогою методу класичного сегрегаційного аналізу. Але гіпотеза передачі аутизму в спадок як рецесивної ознаки статистично має право на існування. Деякі психогенетики стверджують, що тип успадкування аутизму найбільшою мірою відповідає змішаній генетичній моделі, яка включає як вплив головного гена, так і наявність полігенного фону.

Таким чином, досліджуючи генетику аутизму, важливо мати на увазі, що це гетерогенне захворювання. Передбачається, що аутизм має множинні етіології. У низці досліджень був помічений зв'язок між розвитком аутизму та синдрому Туретта, аутизму та синдрому ламкої Х-хромосоми. Є припущення, що можуть існувати і негенетичні впливи, що призводять до розвитку аутизму. Хвороба може розвиватися після перенесених в ранньому дитинстві захворювань (краснухи, ретинобластоми, хвороб щитовидної залози). На основі цих результатів і формується гіпотеза про етіологічну гетерогенність аутизму.

Причини аутизму тісно пов'язані з генами, що впливають на дозрівання синаптичних зв'язків у головному мозку, проте генетика захворювання складна, і в даний момент не ясно, що більше впливає на виникнення розладів аутистичного спектру: взаємодія безлічі генів або рідко виникаючі мутації. У рідкісних випадках виявляється стійка асоціація хвороби з впливом речовин, що викликають вроджені дефекти. Інші передбачувані причини спірні - зокрема, не отримано жодних наукових доказів гіпотези, що зв'язує аутизм з вакцинацією дітей. За даними з США, в 2011-2012 роках аутизм і розлади аутистичного спектру офіційно діагностовано у 2% школярів, що набагато більше в порівнянні з 1,2% в 2007 році. Кількість людей, в яких виявлено

аутизм, різко зросла з 1980-х років, частково через зміну підходів до діагностики; поки неясно, чи підвищилася реальна поширеність розладу.

Більшість недавніх оглядів сходяться на тому, що рівень захворюваності становить 1-2 людини на 1000 для аутизму і близько 6 чоловік на 1000 для розладів аутистичного спектру, хоча через недостатність даних в останньому випадку реальна кількість може бути вищою. Неуточнене глибоке порушення розвитку відзначається у 3,7 чоловік з 1000, синдром Аспергера - приблизно у 0,6, дитячий дезінтегративний розлад - у 0,02 на 1000. У 1990-х і початку 2000-х кількість повідомлень про нові випадки аутизму значно зросла. У 2011-2012 роках розлади аутистичного спектру були в кожного 50-го школяра в США та в кожного 38-го школяра в Південній Кореї. Це зростання багато в чому обумовлене змінами в діагностичних процедурах, правилах видачі направлень, доступності відповідних служб, віком діагностування та рівнем обізнаності населення про проблему аутизму, хоча не можна виключати появи деяких додаткових факторів зовнішнього середовища. Наявні свідчення не виключають зростання реальної поширеності розладу; в такому випадку слід було б приділяти більше уваги мінливим зовнішнім факторам, не зациклюючись на генетичних механізмах.

Розлади аутистичного спектру зустрічаються частіше у хлопчиків, ніж у дівчаток. Кількість нових випадків становить 4,3:1 на користь чоловічої статі, причому воно значно коливається при обліку когнітивних показників: так, за приблизними даними одного дослідження, аутизм в поєднанні з розумовою відсталістю в хлопчиків зустрічається лише в два рази частіше (2:1), а без розумової відсталості - в п'ять з половиною разів частіше (5,5:1), ніж у дівчаток. Розвиток аутизму асоційований також з декількома пре- і перинатальними факторами ризику. В огляді 2007 року вказуються такі чинники, як підвищений вік матері або батька, місце пологів за межами країн Європи і Північної Америки, низька вага при народженні, коротка вагітність, гіпоксія при пологах. Більшість професіоналів дотримуються думки про те, що расова або етнічна приналежність і соціоекономічні умови не впливають на розвиток аутизму.

Виявлена асоціація аутизму з декількома станами:

- 1) *генетичні захворювання*. Приблизно в 10-15% випадків можна виявити стан, пов'язаний з одним геном та успадкованість ознаки за Менделем, або хромосомну аберацію чи інший генетичний синдром. Низка генетичних захворювань асоційована з розладами аутистичного спектру;
- 2) *розумова відсталість*. Частка аутистів, чиї симптоми відповідають критеріям розумової відсталості, становить, за різними оцінками, від 25% до 70%, і такий розкид свідчить про труднощі оцінки інтелекту при

аутизмі. Інші форми розладів аутистичного спектру супроводжуються відсталістю набагато рідше;

- 3) *тривожні розлади* поширені серед дітей аутистичного спектру, однак невідомо точно, наскільки. У різних дослідженнях вказуються значення від 11% до 84%. При цьому прояви, властиві багатьом тривожним розладам, часом важко відрізнити від аутистичних симптомів;
- 4) *епілепсія*, причому ризик епілепсії варіює залежно від віку, когнітивного рівня і характеру мовленнєвих порушень;
- 5) *метаболичні захворювання*, такі, як фенілкетонурія, асоційована з симптомами аутизму;
- 6) *легкі фізичні аномалії* зустрічаються у аутистів значно частіше, ніж у загальній популяції.

## **12.2. Синдром дефіциту уваги та гіперактивності (гіперкінетичний синдром)**

Синдром дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ) - нозологічна категорія, що описує хронічний розлад поведінки в дитячому віці. Характерні риси синдрому - рухове занепокоєння, неможливість всидіти на одному місці, підвищена активність і схильність відволікатися, імпульсивність поведінки і думки, нездатність вчитися на досвіді та на зроблених помилках, брак уваги, легке переключення з одного завдання на інше без доведення розпочатого до кінця, балакучість, неуважність, брак почуття небезпеки і т.д. СДУГ - відносно новий термін, який використовується при описі названих поведінкових особливостей. У більш ранніх класифікаціях для позначення тих самих клінічних проявів використовувалися терміни «гіперактивний синдром», «гіперкінетичний синдром», «мінімальна мозкова дисфункція». Вперше описаний лікарями Німеччини понад 100 років тому.

Клінічні прояви СДУГ поділяються на три великі групи: симптоми дефіциту уваги; симптоми імпульсивності; симптоми гіперактивності. Центральним для діагнозу СДУГ вважається розлад уваги; серед супутніх проявів СДУГ часто називають нездатність до навчання, тривожність. У більшості випадків встановлення діагнозу СДУГ можливо до 7-8 років, проте в деяких випадках симптоми СДУГ формуються значно раніше (в дитинстві) або значно пізніше (в підлітковому віці СДУГ часто супроводжується симптомами асоціальності).

Гіперкінетичний синдром - найпоширеніший серед нейроповедінкових розладів дитячого віку. Відзначається, що хлопчики страждають цим порушенням приблизно в 4 рази частіше, ніж дівчатка (частота 4:1 - 9:1). Причому третина або половина батьків таких дітей страждають психічними хворобами (алкоголізм, психотичні розлади, істерія).

За даними різних досліджень, приблизно 50% дітей, які страждають СДУГ, мають симптоми цього захворювання і в дорослому віці. Доросла симптоматика зазвичай не включає гіперактивність, але труднощі концентрації уваги, думки та імпульсивність і надалі залишаються складовими розладу.

Серед етіологічних причин в якості основної називається розлад діяльності ЦНС, який, в свою чергу, може бути результатом впливу генетичних або середовищних факторів (мозкових інфекцій, травм, перинатальної патології, неправильної дієти при формуванні та розвитку мозку, отруєння важкими металами). Результати близнюкових робіт показали, що нормальний рівень активності дитини контролюється генетично. Вивчалися і генетичні впливи на СДУГ. У близнюковому дослідженні, в якому брали участь 91 пара монозиготних і 105 пар дизиготних близнюків, отримана оцінка успадкованості СДУГ, яка дорівнює 0,76.

Гіпотезу про те, що СДУГ передається в спадок, підтверджують сімейні дослідження. В цілому поширеність гіперактивності значно вище серед рідних і двоюрідних родичів хворих на СДУГ. В іншому репрезентативному дослідженні регресійний аналіз показав, що СДУГ є сімейним захворюванням і передається в спадок. Родичі пробандів, у порівнянні з родичами контрольної групи, частіше мають СДУГ, депресії, асоціальну поведінку, тривожність, частіше вживають наркотичні речовини. На підставі цих досліджень висловлені припущення про те, що, по-перше, СДУГ і депресії можуть мати загальні генетичні корені, по-друге, прояв СДУГ в сукупності з розладами поведінки може являти собою синдром, який передається у спадок у цих сім'ях як єдине ціле.

СДУГ може бути генетично пов'язаний з дислексією. Клініко-нейрофізіологічне дослідження двох етіологічно різних форм дитячої гіперактивності - синдрому ламкої Х-хромосоми (СЛХ) і СДУГ показало, що ці два захворювання перекриваються фенотипно - в спектр обох синдромів входить дитяча гіперактивність, але в разі ламкої Х-хромосоми спостерігається і зниження інтелекту. Дослідження продемонструвало достовірні відмінності спектральних характеристик ЕЕГ між СДУГ і СЛХ, дозволяючи сформулювати гіпотезу про відмінності в мозкових механізмах цих двох захворювань.

Способи лікування СДУГ визначаються віком дитини і ступенем розладу. Дітям із слабковираженим СДУГ надається психологічна та педагогічна допомога; при сильно вираженому розладі необхідне медикаментозне лікування в поєднанні зі спеціалізованими педагогічними та психологічними прийомами.

### ***12.3. Нездатність до навчання та її форми***

Нездатністю до навчання позначається клас специфічних особливостей розвитку, коли в умовах нормального шкільного навчання дитина не може

опанувати певними навичками та вміннями (читання, правопису, математики, спілкування). Це поняття не повинно ототожнюватися ані з поняттям неуспішності, ані з більш загальним поняттям синдрому розладів навчання. Більшість дітей не встигають в школі з причин, не пов'язаних з синдромом розладів навчання. Шкільна неуспішність може бути лише першою ознакою синдрому розладів навчання в певній його формі.

Синдром розладів навчання включає неспецифічну нездатність до навчання або специфічну нездатність дитини до навчання. У першому випадку причинами розладів можуть бути:

1. Пошкодження, травми мозку або розлади його функціональних здібностей при народженні дитини через нестачу кисню або в результаті кровотечі.
2. Пошкодження певних ділянок мозку в період внутрішньоутробного розвитку, що викликає нездатність до розвитку мовлення, слуху, аномальний рух тіла.
3. Спадковий вплив, що перешкоджає розвитку здатності до сприйняття, а також такий, який може розвиватися в результаті психічного захворювання, наприклад, аутизму.

Кількість дітей, які з різних причин (не рахуючи мотиваційних або поганої якості викладання) зазнають труднощів в навчанні або навіть виявляють нездатність до засвоєння шкільної програми, коливається, за оцінками різних дослідників, від 20 до 30%. Частота народження дітей з нездатністю до навчання у вибірках серед дітей, які страждають розладом уваги та гіперактивністю або емоційними розладами, значно вище, ніж в нормальних популяціях.

Частота синдрому розладів навчання нині складає 1:10 дорослих людей, тобто 15% населення західних країн.

Специфічну нездатність до навчання мають діти, які виявляють академічну відсталість у певній сфері, незважаючи на збережений інтелект. Ця специфічна неуспішність не може бути пояснена ушкодженнями слухового, зорового або моторного апарату, розумовою відсталістю, емоційним розладом, а також культурною чи соціальною депривацією.

Рання діагностика нездатності до навчання та застосування спеціалізованої педагогічної допомоги, як і при синдромі аутизму, є вирішальними для корекції і сприятливого прогнозу. Специфічна нездатність до навчання часто супроводжується ознаками шкільної дезадаптації, розвитком вторинних емоційних і поведінкових проблем. Згідно з американською статистикою, специфічна нездатність до навчання - основний привід для того, щоб кинути школу, і, крім того, частота її зустрічальності дуже висока серед неповнолітніх правопорушників.

Більшість емпіричних і теоретичних робіт із нездатності до навчання

концентрується навколо її двох основних видів - *вербальної* (специфічної нездатності до читання - дислексії) і *невербальної* (специфічної нездатності до математики - дискалькулії, до письма та правопису - дисграфії).

Особливим предметом уваги професіоналів, які працюють з дітьми, що страждають цим розладом, є часті супутні емоційні та поведінкові розлади. Поширеність вторинних розладів серед дітей, які страждають нездатністю до навчання, становить приблизно 50%. Одним з частих вторинних симптомів серед дітей із нездатністю до навчання є синдром асоціальної поведінки. Причому більшість дітей із цим розладом проявляють поведінкові та емоційні розлади до початку шкільного навчання. Питання про причини виникнення розладу та його зв'язку з асоціальною поведінкою залишається відкритим.

Основними способами лікування специфічної нездатності до навчання є спеціалізовані форми навчання, сімейне консультування, поведінкові модифікації.

Одним з найбільш частих розладів з порушенням здатності вчитися є *дислексія* - специфічна нездатність до читання (СНЧ). Діагноз дислексії ставиться тоді, коли дитина не навчається читати при збереженому інтелекті; відсутності будь-яких психічних захворювань, які могли б пояснити цей дефект; за відсутності в анамнезі падінь або ударів, які могли б призвести до травми головного мозку; за наявності адекватної її віку системи шкільного (індивідуального) навчання.

Зазвичай наявність дислексії стає очевидною в молодшому шкільному віці, коли дітей навчають читанню та письму. Ці навички вимагають засвоєння спеціального фонематичного коду, що поєднує написані слова та їх розмовні аналогії. Дитина відчуває труднощі при декодуванні написаних слів і при пошуку їх розмовних аналогів.

Термін «дислексія» походить від латинського слова *dys* - «важкий» і грецького *lexis* - «мова». Оскільки дислексія проявляється в процесі навчання, її вважають специфічною формою нездатності до навчання. При цьому дуже важливо розрізняти дислексію та просте відставання в читанні, пов'язане з нелюбов'ю до читання, відсутністю мотивації до нього або недостатньою майстерністю педагога.

Дислексія - розлад, що проявляється протягом усього життя. Однак читання дислексиків може бути покращено в результаті кропіткої педагогічної роботи, спрямованої на розвиток і тренування когнітивних процесів, включених в процес читання.

Загальноприйнятого визначення цієї хвороби не існує. Згідно існуючим теоріям, в основі дислексії знаходяться два специфічних дефіцити - фонематичний (нездатність розчленовувати слово на фонемі) та дефіцит,



пов'язаний з нездатністю швидко переробляти інформацію, що надходить у візуальній формі (наприклад, швидко називати намальовані на папері предмети). У дислексиків обидва дефіцити часто спостерігаються одночасно, причому в цьому випадку дислексія піддається корекції важче, ніж інші її варіанти. Відомі окремі випадки розвитку тільки фонематичного дефіциту.

Частота народження дітей із дислексією точно не встановлена; її оцінки варіюють від 5-10 до 20-30% в залежності від того, наскільки суворі критерії встановлення діагнозу. Цікавим є той факт, що частота народження дислексії варіює в різних культурах: її оцінки найбільш високі в англomовних країнах, найбільш низькі в Японії. Причина цих відмінностей не встановлена. Передбачається, що вони можуть бути пояснені як специфічною структурою мов, так і своєрідністю соціальних «порогів» при встановленні діагнозу дислексії (те, що буде названо дислексією в США, в Японії буде вважатися відсутністю мотивації до навчання або результатом поганої педагогіки).

*Психогенетичні дослідження СНЧ.* Численними сімейними і близнюковими дослідженнями переконливо доведена гіпотеза про генетичний характер трансмісії цієї ознаки. Вже на початку нинішнього століття були опубліковані дослідження, в яких було показано, що діти-дислексики часто мали родичів із труднощами в навчанні читанню. Трохи пізніше були приведені додаткові докази концентрації дислексії у сім'ях. У 99% у дітей-дислексиків в родоводі зустрічався одна людина або кілька людей, що зазнавали труднощі при навчанні читанню. Виявилося також, що діти-дислексики зазвичай характеризуються нормальним рівнем інтелекту. Була запропонована гіпотеза аутомно-домінантного типу спадкування цієї ознаки зі статевою модифікацією ступеня вираженості. Доведено існування іншої форми дислексії, переданої через X-хромосому матері.

Додаткове підтвердження гіпотези про генетичний характер передачі досліджуваної ознаки отримано в рамках близнюкових досліджень. Коефіцієнти конкордантності МЗ і ДЗ близнюків склали відповідно 84 і 29%. Приблизно такі ж самі показники конкордантності МЗ і ДЗ близнюків (відповідно 67% і 30%) отримані в інших недавніх близнюкових дослідженнях. Найвищі показники успадкованості (>70%) отримані для правопису та здатності розрізняти фонемі. Крім того, виявлено, що фонологічна нездатність, тобто нездатність розрізняти фонемі поза контекстом слів, є генетично найбільш незалежний від інтелекту компонент дислексії.

Одна із серйозних проблем, які виникли на шляху дослідження генетики психічних порушень, полягає саме в гетерогенності досліджуваних ознак. Досліджуючи цю гетерогенність, вчені висунули гіпотезу, за якою в різних сім'ях успадковуються різні типи дислексії. Запропоновано розділити

дислексиків за помилками вимовляння та правопису на три групи: а) дислексиків предомінантно аудиторних, якщо результати тестування свідчили про фонетичні помилки, помилки правопису, серйозні пунктуаційні помилки; б) дислексиків предомінантно візуальних, якщо аналіз і результати тестування виявляли помилки правопису при відсутності пунктуаційних помилок та підвищену складність в засвоєнні матеріалу при використанні письмового або візуального способів її подання; в) дислексиків змішаного типу, якщо члени сім'ї підходили під характеристики обох попередніх типів.

Запропонована класифікація СНЧ, заснована на результатах нейропсихологічного тестування: а) мовна нездатність; б) артикулярна та графомоторна дискоординація; в) візуально-просторова перцептивна нездатність. Грунтуючись на сучасних моделях читання, розроблених в рамках когнітивної психології, Е. Григоренко та колеги запропонували таку класифікацію типів дислексії: а) дислексія, спричинена нездатністю розділяти слова на фонеми; б) дислексія, спричинена нездатністю декодувати слова; в) дислексія, спричинена нездатністю автоматизувати навички читання.

Дослідження, проведені з використанням великої кількості сімей дислексиків двома незалежними групами, дали результати, що дозволяють припускати існування зв'язків між фенотипом СНЧ і генетичними маркерами на хромосомі 15. Крім того, були знайдені нові, хоч і не дуже переконливі, свідчення зчеплення СНЧ і маркерів на хромосомах 6, 13 і 14. Були знайдені й інші свідчення того, що різні типи дислексії передаються в спадок у різних сім'ях. Наприклад сім'ї, в яких відзначене зчеплення з маркерами на 15-й хромосомі, характеризуються мовно-процесуальним дефіцитом, але виявляють хороші візуально-просторові навички. Навпаки, сім'ї, в яких зчеплення з цим маркером не виявлене, характеризувалися наявністю візуально-просторових проблем.

## СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бочков Н. П. Клиническая генетика: учебник / Н. П. Бочков, В. П. Пузырев, С. А. Смирнихина ; под ред. Н. П. Бочкова. — 4-е изд., доп. и перераб. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 592 с.
2. Бужієвська Т.І. Основи медичної генетики: навч.посіб. для ВМЗО / Т.І. Бужієвська. – К.: Здоров'я, 2001. - 234 с.
3. Гинтер Е.К. Наследственные болезни в популяциях человека / Е. К. Гинтер [и др.] ; ред. Е. К. Гинтер. - М.: Медицина, 2002. - 303 с.
4. Зорина З.А. Основы этологии и генетики поведения: учебник для студентов вузов / З.А.Зорина, И.И. Полетаева, Ж.И.Резникова. – М.: Высшая школа, 2002. – 383 с.
5. Козлова С.И. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Атлас-справочник / С.И. Козлова, Н.С. Демикова, Е. Семанова, О.Е. Блинникова. – М.: Практика, 1996. – 416 с.
6. Корочкин Л.И. Введение в нейрогенетику / Л.И. Корочкин, А.Т.Михайлов. – М.: Наука, 2000. – 274 с.
7. Мазер К. Биометрическая генетика / К.Мазер; пер. с англ. – М.: Мир, 1985. – 463 с.
8. МакКьюсик В. Генетика человека / В. МакКьюсик; пер. с англ. – М.: Мир, 1967. – 200 с.
9. Помогайбо В.М. Генетика людини: Навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів / В.М. Помогайбо, А.В. Петрушов. – К.: Академія, 2014. – 325 с.
10. Равич-Щербо И.В. Психогенетика. Учебник / И. В. Равич-Щербо, Т. М. Марютина, Е. Л. Григоренко. Под ред. И. В. Равич-Щербо. - М., 2000. - 447 с.
11. Фогель Ф. Генетика человека: в 3-х т. / Ф.Фогель, А. Мотульски / пер. с англ. – М.: Мир, 1989. – Т.1. – 312 с.
12. Фогель Ф. Генетика человека: в 3-х т. / Ф.Фогель, А. Мотульски / пер. с англ. – М.: Мир, 1990. – Т.2. – 378 с.
13. Фогель Ф. Генетика человека: в 3-х т. / Ф.Фогель, А. Мотульски / пер. с англ. – М.: Мир, 1989. – Т.3. – 366 с.
14. Шевченко В.А. Генетика человека: ученик для вузов / В.А. Шевченко, Н.А. Топорнина, С.С.Стволинская. – М.: Владос, 2004. – 240 с.
15. Эфроимсон В.П. Генетика гениальности / В.П.Эфроимсон. – М.: Тайдекс КО, 2002. – 376 с.
16. Эфроимсон В.П. Педагогическая генетика / В.П. Эфроимсон. - М.: Тайдекс Ко, 2003. — 240 с.

*ЕЛЕКТРОННЕ НАВЧАЛЬНЕ ВИДАННЯ*

*О. Г. Лановенко*

## **ГЕНЕТИКА ЛЮДИНИ**

**Курс лекцій**

для студентів біологічних спеціальностей університетів

***НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК***

**ISBN 978-617-7783-69-4**

***(електронне видання)***

Підписано до видання 12.11.2019 р. Формат 60×84/16.

Гарнітура Times New Roman.

Ум. друк. арк. 13,18. Обл.-вид. арк. 14,17.

Замовлення № 1460.

*Видано з готового оригінал-макету*

Книжкове видавництво ФОП Вишемирський В. С.

Свідоцтво про внесення до Державного реєстру суб'єктів видавничої справи: серія ХС № 48 від 14.04.2005 р.

видано Управлінням у справах преси та інформації.

Адреса: 73000, Україна, м. Херсон, вул. Соборна, 2,  
тел. (050) 133–10–13, e-mail: printvvs@gmail.com, vish\_sveta@rambler.ru