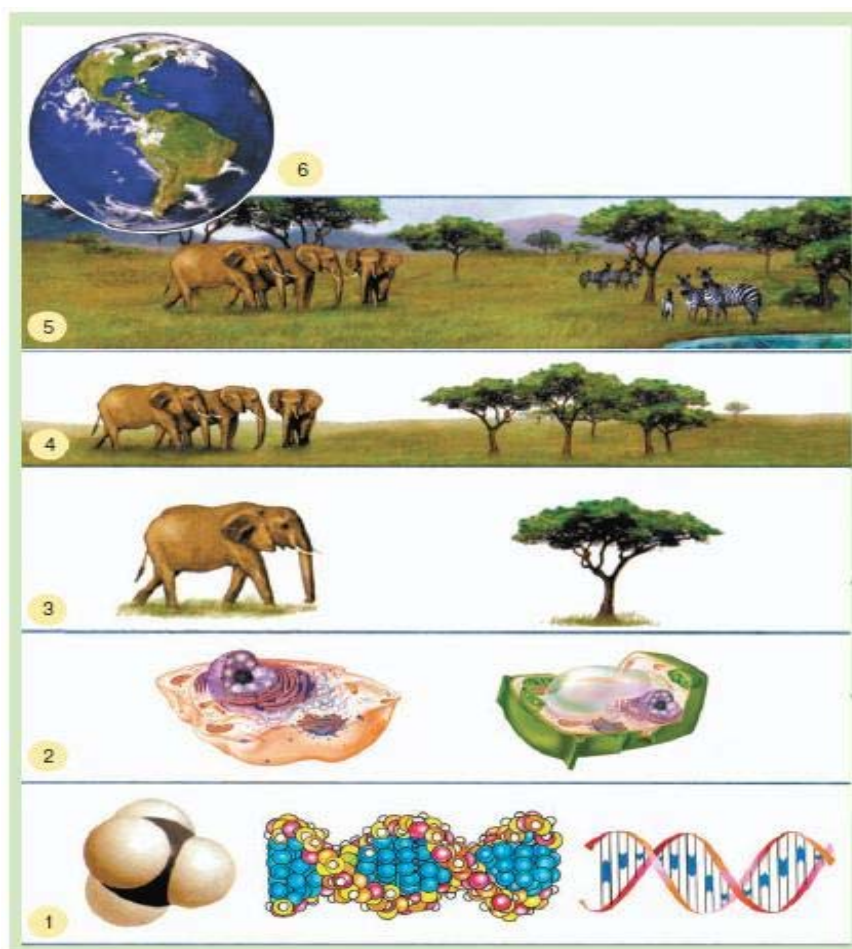


МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
МИКОЛАЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ АГРАРНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

М. І. Гиль, Ю. В. Грициєнко

*Теорія генетичної інформації та
молекулярна біологія гена*

Курс лекцій



МИКОЛАЇВ
2015

УДК 577.212
ББК 28.041.10
Г 47

Автори:

- М. І. Гиль** – д-р с.-г. наук, професор, академік АН ВО України, декан факультету ТВППТСБ Миколаївського національного аграрного університету;
- Ю. В. Грицієнко** – аспірантка зі спеціальності 03.00.15 – генетика (сільськогосподарські науки) Миколаївського національного аграрного університету, магістр зі спеціальності 8.09010201 – «ТВППТ».

Друкується за рішенням науково-методичної комісії факультету технології виробництва і переробки продукції тваринництва, стандартизації та біотехнології Миколаївського національного аграрного університету від 28 травня 2015 р., протокол № 9.

Рецензенти:

- А. А. Гетья** – д-р с.-г. наук, с.н.с., завідувач кафедри генетики, розведення і біотехнологій тваринництва НУБіП України;
- В. М. Іовенко** – д-р с.-г. наук, професор, завідувач відділу генетики Інституту тваринництва степових районів ім. М. Ф. Іванова «Асканія-Нова» НААН України.

Гиль М. І. Теорія генетичної інформації та молекулярна біологія гена : курс лекцій / М. І. Гиль, Ю. В. Грицієнко. — Миколаїв : МНАУ, 2015. — 65 с.

В курсі лекцій висвітлено питання з теорії виникнення і розповсюдження, функціонування генетичної інформації в живій матерії планети, молекулярні особливості біології гена.

Курс лекцій розрахований на студентів спеціальності 8.09010203 – «Розведення та селекція тварин».

УДК 577.212
ББК 28.041.10

© Миколаївський національний аграрний університет, 2015
© Гиль М. І., Грицієнко Ю. В., 2015

ЗМІСТ

Передмова	4
Загальні методичні поради з вивчення дисципліни	5
Розділ 1. Молекулярна біологія гена	6
Тема 1.1. Біологічні і хімічні характеристики клітин.....	6
Тема 1.2. Організація спадкової інформації на рівні гена хромосом.....	14
Тема 1.3. Синтез і властивості нуклеїнових кислот у клітинних і неклітинних форм життя.....	22
Тема 1.4. Трансляція і регуляція її в нуклеїнових кислотах, процесинг пептидів.....	27
Розділ 2. Корпускулярна генетика	38
Тема 2.1. Ген і життя.....	38
Тема 2.2. Ген в хромосомах і мутаціях.....	40
Тема 2.3. Ген і код спадковості.....	47
Тема 2.4. Сучасність гену і селекція.....	51
Розділ 3. Теорія генетичної інформації	57
Тема 3.1. Загальні аспекти теорії генетичної інформації.....	57
Тема 3.2. Спеціальні аспекти теорії генетичної інформації.....	62
Список рекомендованої літератури	65

Передмова

Теорія генетичної інформації та молекулярна біологія гена – це наука про механізми зберігання, відтворення, передачі і реалізації генетичної інформації, про міжмолекулярні взаємодії, які лежать в основі біологічних процесів, про структуру і функції нерегулярних біополімерів – нуклеїнових кислот і білків.

Теорія генетичної інформації та молекулярна біологія гена – основа сучасних технологій генетики та селекції тварин, оскільки універсальні закони спадковості й мінливості справедливі для всіх організмів, а генетичні методи можуть застосовуватися в будь-яких біологічних дослідженнях. Ця навчальна дисципліна є основою розведення в напрямі широкого й змістовного запровадження молекулярно-генетичних методик, законів спадковості й мінливості в створенні, удосконаленні та розмноженні штамів мікроорганізмів, сортів рослин і порід тварин та вивчення процесу успадкування ознак організмів. Вона необхідна для розуміння важливості захисту спадковості людини, тварин, рослин, мікроорганізмів від шкідливої дії абіотичних та біотичних факторів зовнішнього середовища. Знання будови спадкових факторів та шляхів їх прояву в онтогенезі допоможуть створити кращі умови реалізації корисних властивостей мікроорганізмів, рослин і тварин, підвищення їх продуктивності.

У системі підготовки фахівців з «Розведення та селекції тварин» «Теорія генетичної інформації та молекулярна біологія гена» є теоретичною основою для розв'язання практичних задач з цього напрямку.

Загальні методичні поради з вивчення дисципліни

Метою курсу «Теорія генетичної інформації та молекулярна біологія гена» є освоєння студентами знань з теорії виникнення і розповсюдження, функціонування генетичної інформації в живій матерії планети, оволодіння молекулярними особливостями біології гена. Студенти повинні вивчити існуючу теорію генетичної інформації, досягнення генетики: на рівні гена, органели, клітини, організму, а також існуючі концепції існування й дії гена.

На підставі вивчення цих матеріалів студенти повинні усвідомити роль спадкової інформації, гена в існуванні живої матерії, її значення під час розведення і селекції тварин.

Курс «Теорія генетичної інформації та молекулярна біологія гена» виступає теоретичною основою для навчальних модулів циклу професійної та практичної підготовки і ґрунтується на знанні теоретичних основ і ведучих питань з навчальних планів підготовки або освітньої спеціальності 6.090102 – «ТВППТ», або освітньої спеціальності 6.051401 – «Біотехнологія».

Бажано цей конспект лекцій вивчати до початку лекції і далі – під час лекції – вступати в фахову дискусію з викладачем по складним питанням, які потребують уточнення чи роз'яснення. Вивчення спеціальної літератури рекомендується здійснювати після завершення певної лекційної теми. Також, одержання консультації або в реальному (аудиторному) спілкуванні з лектором чи його асистентом по дисципліні (аспірантом), або за допомогою мережі Internet з використанням програм Skype, Moodle чи подібними програмними продуктами є бажаним заходом.

Розділ 1. Молекулярна біологія гена

Тема 1.1. Біологічні і хімічні характеристики клітин

Клітина – основна структурно-функціональна одиниця живих вищих організмів, елементарна біологічна система (рис. 1, 2).

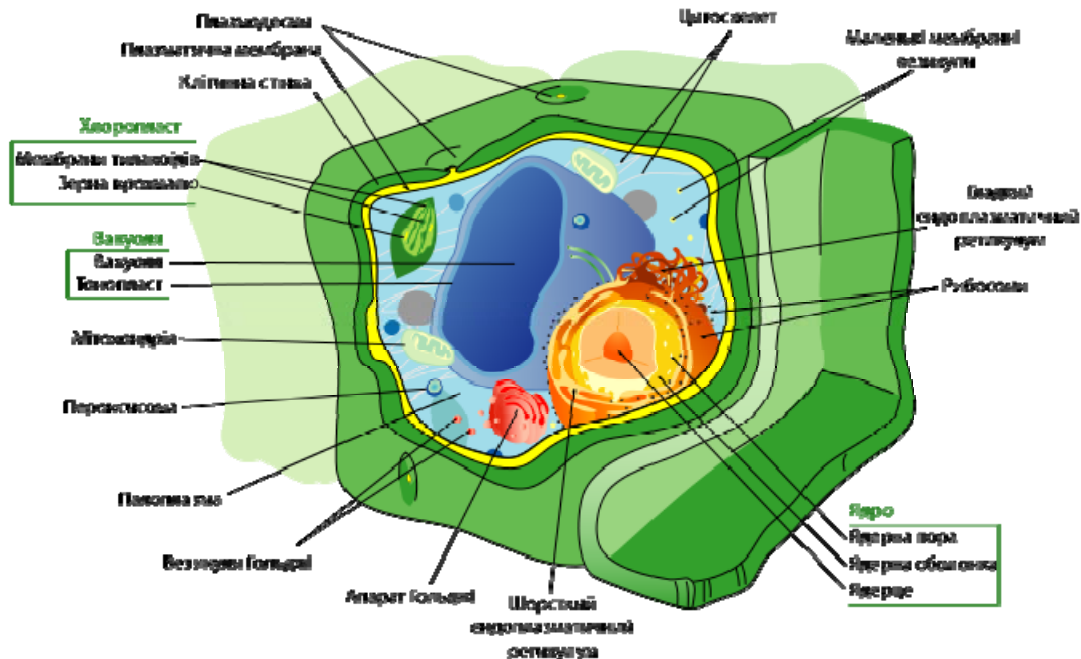


Рис. 1. Будова типової рослинної клітини

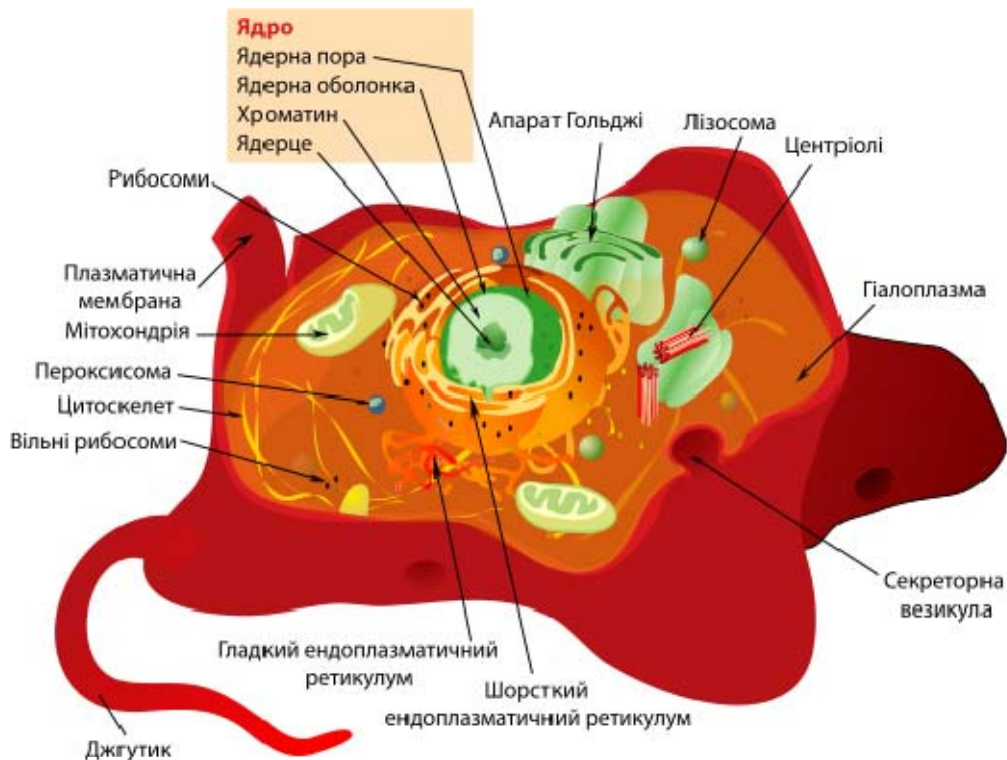


Рис. 2. Будова типової тваринної клітини

Структурними компонентами еукаріотичної клітини є (рис. 3):

→ *клітинна оболонка (плазмалема)*, в основі будови якої – цитоплазматична мембрана – вибірково проникний бар'єр, що регулює обмін між клітиною і середовищем; ліпопротеїнова структура; вкрита зовні шаром глікокалікса завдовжки 10-20 нм. Основними складовими *глікокалікса* служать комплекси полісахаридів з білками (глікопротеїни) і жирами (гліколіпіди).

→ *протоплазма*, в якій розрізняють *цитоплазму* та *ядро з каріоплазмою*. У цитоплазмі розрізняють *гіалоплазму* (цитоплазматичний матрикс), органели і включення.

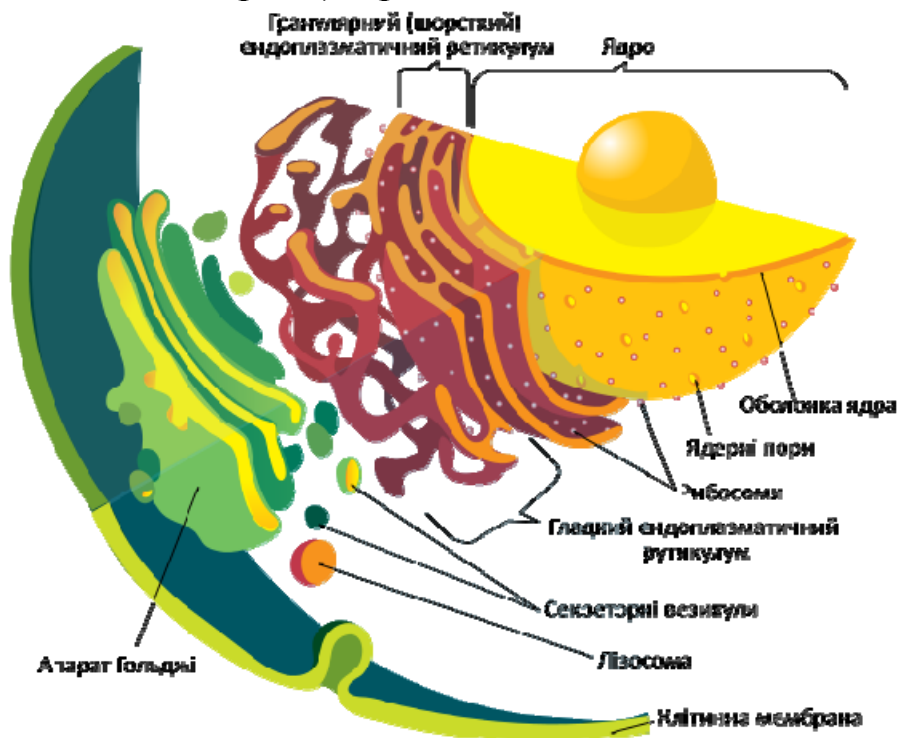


Рис. 3. Ендомембранна система клітини

Цитоплазматичний матрикс утворений переважно білками, забезпечує колоїдні властивості цитоплазми, її в'язкість, еластичність, скоротливість, внутрішній рух. Функціонально є внутрішнім середовищем клітини, місцем здійснення внутрішньоклітинного метаболізму.

Ендоплазматична сітка утворена системою ущільнених мембранних мішечків (цистерн) у вигляді трубочок і пластинок. Зерниста (гранулярна) ендоплазматична сітка утворює комплекс із рибосомами і виконує функції синтезу білків, а також в ділянках гранулярної ендоплазматичної сітки відбувається синтез білків і ліпідів цитоплазматичних мембран і їх збирання. Гладенька (агранулярна) ендоплазматична сітка функціонально пов'язана з

обміном вуглеводів, жирів та інших речовин небілкової природи, наприклад, стероїдних гормонів (у статевих залозах, корковому шарі надниркових залоз). У гепатоцитах на гладенькій ендоплазматичній сітці руйнуються і знешкоджуються токсичні речовини. В пухирцях і каналцях гладенької ендоплазматичної сітки поперечно-смугастих м'язів депонуються іони кальцію і вона приймає участь в підтриманні гомеостазу кальцію.

Мітохондрії – органели двомембранної будови; внутрішня мембрана утворює кристи та простір, ними обмежений, який складає мітохондриальний матрикс (рис. 4). Під час аеробного дихання на кристах відбувається окисне фосфорилування і перенесення електронів, а у матриксі працюють ферменти циклу Кребса. Основна функція мітохондрій – синтез АТФ. У матриксі є також кільцева молекула ДНК і власні білок-синтезуючі системи, що за основними властивостями подібні до апарату синтезу білка прокаріотів, і в цьому підтверджується симбіотична гіпотеза походження мітохондрій. Серед інших функцій мітохондрій можна назвати участь в синтезі стероїдних гормонів і деяких амінокислот (глутамінової).

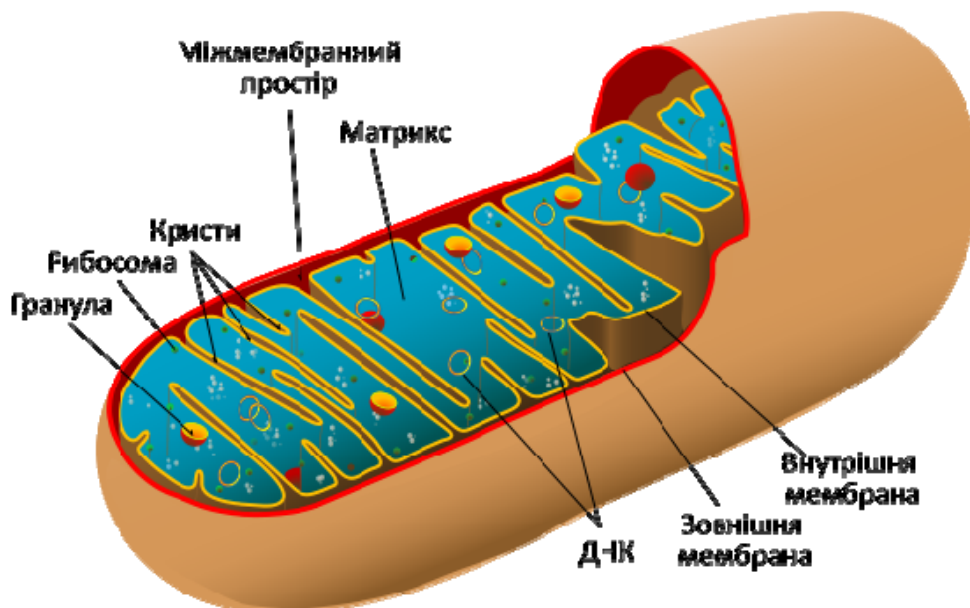


Рис. 4. Схема будови мітохондрії

Пластинчастий комплекс утворений сукупністю диктіосом.

Диктіосоми (апарат Гольджі) – система 3-12 плоских мембранних дископодібних цистерн, від країв яких відшнуровуються пухирці (везикули). Розташований переважно в навколоядерній зоні в диференційованих клітинах хребетних, бере участь в концентрації, зневодненні і ущільненні продуктів внутрішньоклітинної секреції та

речовин, що надходять ззовні і призначені для виведення з клітини. З ним пов'язаний також синтез полісахаридів, ліпідів, формування лізосом.

Лізосоми – органели одномембранної будови, що містять набір ферментів кислих фосфатаз, які каталізують при низьких значеннях рН гідролітичне розщеплення нуклеїнових кислот, білків, жирів, полісахаридів (первинні лізосоми); в процесі ендоцитозу первинні лізосоми з'єднуються з фагоцитуючими вакуолями (прелізосоми) і утворюють вторинні лізосоми. Вони поділяються на гетерофагосоми (перетравлюють субстрат, що надійшов до клітини ззовні) і аутофагосоми (руйнують власні структури клітини, які завершили свою функцію). Продукти розпаду поглинаються і засвоюються цитоплазмою, а неперетравлені рештки залишаються в постлізосомі.

Клітинний центр (центросома) утворений двома *центріолями*, що оточені ущільненою цитоплазмою – *центросферою*. Кожна центріоля утворена 9 триплетами мікротрубочок (побудовані із полімеризованого білка тубуліну). Відома наявність нуклеїнової кислоти в складі центросоми. Функція – утворення ахроматинового веретена під час поділу клітини.

Рибосоми – дрібні органели немембранної будови (рибонуклеопротейн), утворені малою і великою субчастками, об'єднання яких відбувається в присутності мРНК. Це є рибонуклеопротейнові структури, що виконують функцію активного синтезу білка. Здебільшого одна молекула мРНК об'єднує кілька рибосом і утворює полісому. Полісоми вільно розташовані в цитоплазмі або прикріплені до мембран гранулярної ендоплазматичної сітки. Доведено, що на полісомах цитоплазматичного матриксу утворюються білки для власних потреб клітини, а на полісомах гранулярної ендоплазматичної сітки синтезуються білки, які виводяться з клітини і використовуються для потреб організму (наприклад, травні ферменти, білки грудного молока).

Мікротільця – група одномембранних органел з дрібнозернистим матриксом. До цієї групи належать пероксисоми, що містять оксидази, які каталізують утворення пероксиду водню. В подальшому пероксид водню розкладається під дією фермента пероксидази. Ці реакції включені до різних метаболічних циклів, зокрема в обмін сечової кислоти в клітинах печінки і нирок. У гепатоциті кількість пероксисом досягає 70-100.

Включення – відносно непостійні компоненти цитоплазми, що виконують функцію запасання поживних речовин (жир, глікоген), продуктів, що підлягають виведенню з клітини (гранули секрету), баластних речовин (деякі пігменти).

Клітини відрізняються одна від одної:

- розміром (сперматозоїди в 2-4 мкм та яйцеклітини птахів до кількох сантиметрів);
- формою (дископодібні еритроцити, кулясті яйцеклітини тощо);
- функціями (еритроцити – транспорт газів, гамети – статеве розмноження).

Клітини мають спільні ознаки (табл. 1): єдність структурних систем цитоплазми і ядра; універсальна мембранна будова; подібність процесів обміну речовин й енергії, поділу клітин; єдність хімічного складу (рис. 5) та ін. Спільні ознаки між різними клітинами свідчать про єдність походження.

Таблиця 1

Будова та функції органел клітини

Органели	Особливості будови	Функції
Пластиди	Двомембранні напівавтономні рослинні органели клітини. Три види: хлоропласти, хромопласти, лейкопласти.	Фотосинтезуюча, забарвлююча, запасуюча
Мітохондрії	Двомембранні напівавтономні еукаріотичні енергетичні органели клітини.	Синтез АТФ
Ендоплазматична сітка	Одномембранна система, що пронизує цитоплазму; розрізняють гладку і гранулярну ЕПС.	Синтез білків, вуглеводів, жирів. Транспорт речовин
Апарат Гольджі	Групи цистерн, які по краях розгалужуються на трубочки і систему дрібних пухирців.	Секреція речовин. Утворення лізосом
Лізосоми	Одномембранні пухирці, які містять ферменти.	Клітинне травлення
Вакуолі	Одномембранні пухирці, заповнені рідиною.	Запасаюча, видільна, травна
Клітинний центр	Дві центріолі, розташовані взаємоперпендикулярно в центросфері.	Участь в поділі клітин. Організація цитоскелету
Рибосоми	Сферичні тільця з великої і малої субодиниць.	Синтез білків
Органели руху	Вирости цитоплазми, вкриті плазматичною мембраною. Псевдоніжки, джгутики, війки.	Рухова, чутлива, захисна функції

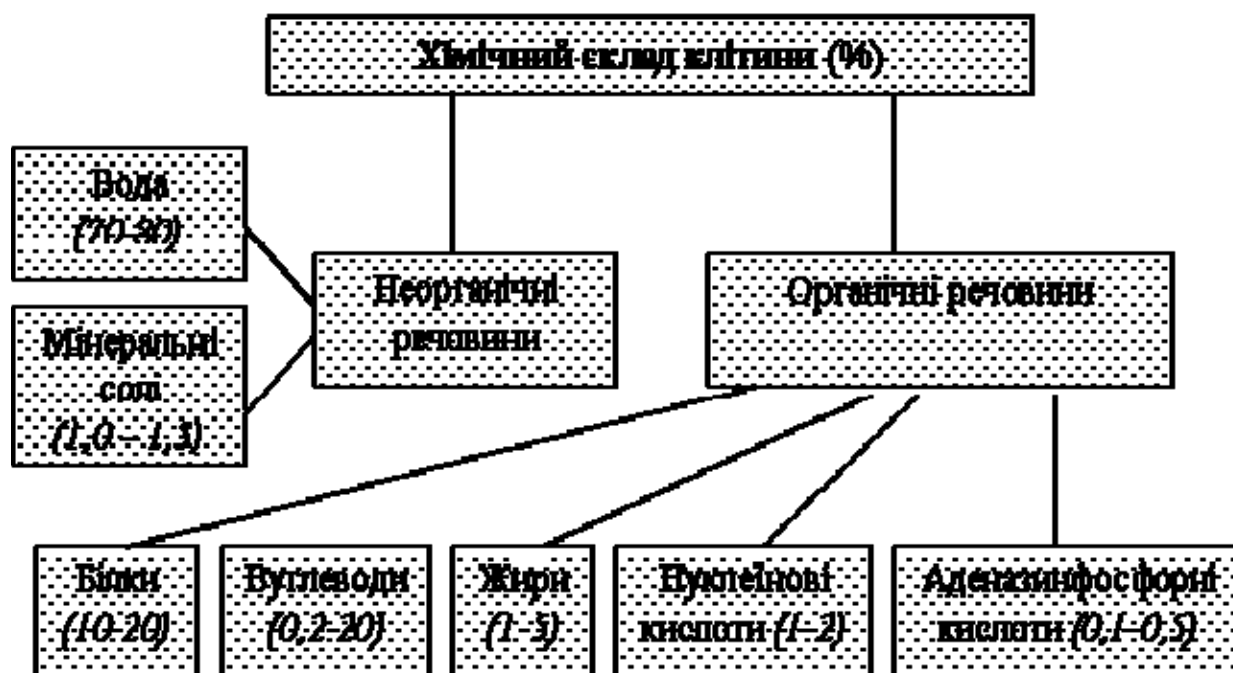


Рис. 5. Хімічний склад клітини, %

Ядро, особливості його будови та функцій.

Ядро – неодмінна частина еукаріотичних клітин (рис. 6):

- наявність в клітинах еукаріотів – рослин, грибів і тварин;
- у більшості клітин одне, є багатоядерні (клітини печінки) і без'ядерні (еритроцити);
- форма і розміри можуть бути різними (кулясте, еліпсоїдне, від 1 мкм до 1 мм);
- основними компонентами будови є: ядерна оболонка, ядерний сік (каріоплазма), ядерце, хроматин.

Основні функції ядра:

- 1) забезпечує зберігання і передачу спадкової інформації;
- 2) здійснює утворення рибосом;
- 3) виконує регуляцію процесів в клітині.

Будова ядра:

- ядерна оболонка утворена двома мембранами і має ядерні пори, що забезпечують додатковий захист спадкового матеріалу і взаємодію з цитоплазмою для регуляції процесів;
- *ядерце* становить собою комплекс РНК з білками, хроматину на певних ділянках хромосом; забезпечує синтез рибосом;
- *хроматин* – це ниткоподібні структури ядра, побудовані з білків та ДНК. З хроматину під час поділу клітин формуються *хромосоми*, які є носіями спадкової інформації;

- *ядерний сік* за будовою і властивостями нагадує цитоплазму і забезпечує взаємодію між ядерними структурами.

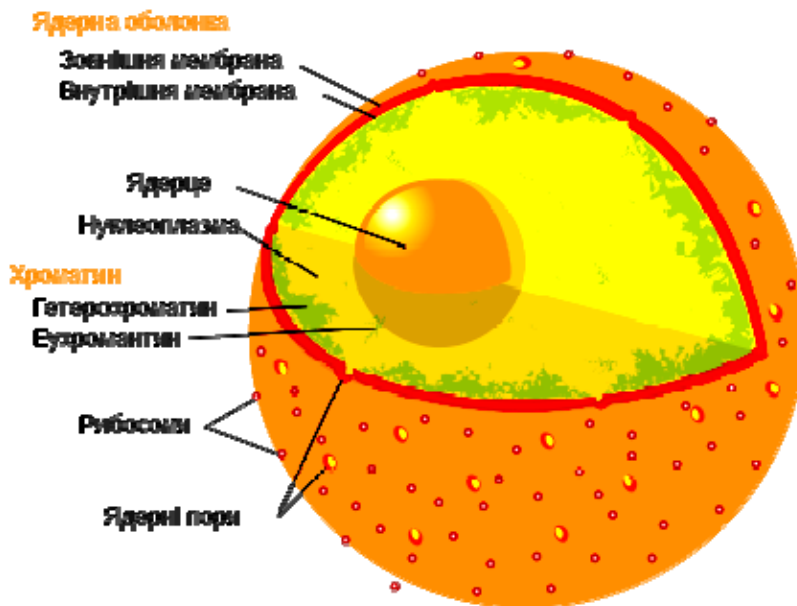


Рис. 6. Будова клітинного ядра

Хроматин – це комплекс ДНК із білками-гістонами та негістонними білками. Утворення хроматину є засобом компактизації ДНК (довжина ДНК кожної клітини людини становить близько 1 м, тому вона має бути впорядкована належним чином). Слово *хроматин* дослівно означає «зафарбований матеріал»; таку назву він отримав, через те, що дуже легко зв'язується із барвниками, особливо основними. Залежно від інтенсивності зафарбовування виділяють два типи хроматину:

- *Гетерохроматин* – щільніший, має форму темних плям, розташованих поблизу ядерної оболонки. Формується із компактизованої ДНК, яка не виявляє метаболічної активності (тобто на ній не відбуваються процеси транскрипції).
- *Еухроматин* – світліші ділянки хроматину, в якому розташована менш компактизована метаболічно активна ДНК.

Під час клітинного поділу хроматин клітини найщільніше упакований у формі окремих хромосом.

Ядерце. В ядрі може бути одне або більше ядерця, їх кількість залежить від виду організму і стадії клітинного циклу. Ядерця мають вигляд темних округлих структур не оточених окремою мембраною. У них відбувається утворення субодиниць рибосом: синтезуються

рРНК і формується їх комплекс із рибосомальними білками. Великі і малі субодиниці транспортуються через ядерні пори до цитоплазми, де з них утворюються функціональні рибосоми. Ядерця розміщуються на спеціальних ділянках ДНК однієї або кількох хромосом, що називаються ядерцевими організаторами – саме у цих ділянках розташовано гени рРНК.

Цитоскелет клітини – це система тонких білкових ниток, розташованих у цитоплазмі. Складається з трьох основних типів елементів: мікротрубочок, актинових філаментів (мікрофіламентів) та проміжних філаментів. Основною функцією цитоскелету є опора та підтримання форми клітини. Окрім цього елементи цитоскелету разом із моторними білками забезпечують різні типи руху: локомоцію самої клітини (як за допомогою джгутиків чи війок, так і за допомогою псевдоподій), скорочення клітини, зокрема м'язових волокон, руху окремих органел у цитоплазмі (наприклад транспорт везикул ендомембранної системи). Цитоскелет є динамічною структурою: його нитки можуть збиратись або розбиратись на кінцях.

Література:

1. Жуков-Вережников Н. И. Теория генетической информации / Н. И. Жуков-Вережников. — М. : Мысль, 1966. — 320 с.
2. Уотсон Дж. Молекулярная биология гена / Дж. Уотсон ; пер. с англ. М. И. Лермана. — М. : Мир, 1967. — 461 с.
3. Фейгинсон Н. И. Корпускулярная генетика / Н. И. Фейгинсон. — М. : Сельхозиздат, 1963. — 544 с.
4. Загальна і молекулярна генетика : практикум / С. В. Демідов, В. Ф. Безруков, А. В. Сиволоб [та ін.]. — К. : Фітосоціоцентр, 2005. — 239 с.
5. Ларцева С. Х. Практикум по генетике / С. Х. Ларцева, М. К. Муксинов. — М. : Агропромиздат, 1985. — 288 с.

Питання для самоперевірки:

1. Визначте поняття «клітина».
2. Яка будова прокаріотичної клітини?
3. Яка є цитоплазматична мембрана; її структура та функції.
4. Які органели одномембранної будови; їх характеристика.
5. Які органели двомембранної будови; їх функції.
6. Які органели немембранної будови; їх функціональне призначення.

7. Які загальні риси та відмінності в будові про- та еукаріотичних клітин?
8. Схарактеризуйте будову поверхневого апарату про- та еукаріотичних клітин.
9. Які процеси відбуваються у гіалоплазмі клітин: а) окислення субстратів за участю рибосом; б) гліколіз; в) синтез білків; г) синтез РНК; д) синтез ДНК?
10. Із яких компонентів складається цитоскелет і яка його роль у клітині?
11. Фотосинтез відбувається в: а) мітохондріях; б) лізосомах; в) хлоропластах; г) рибосомах; д) клітинному центрі.
12. Ферменти, що розщеплюють макромолекули до мономерів, містяться в: а) мітохондріях; б) лізосомах; в) хлоропластах; г) рибосомах; д) клітинному центрі.
13. Синтез білків відбувається в: а) мітохондріях; б) лізосомах; в) хлоропластах; г) рибосомах; д) клітинному центрі.
14. За формування мікротрубочок відповідають: а) мітохондрії; б) лізосоми; в) хлоропласти; г) рибосоми; д) клітинний центр.
15. Власна ДНК є в: а) мітохондріях; б) лізосомах; в) хлоропластах; г) рибосомах; д) клітинному центрі.
16. Які ви знаєте одномембранні органели клітини?
17. Де в клітині міститься ДНК?
18. Де в клітині міститься РНК?

Тема 1.2. Організація спадкової інформації на рівні гена хромосом

Під терміном *ген* розуміють послідовність нуклеотидів у ДНК, яка зумовлює певну функцію в організмі або забезпечує транскрипцію іншого гена. Отже, одна і та ж ДНК-послідовність може кодувати не один, а декілька різних поліпептидів. Більшість генів мають до 50000 пар нуклеотидів.

Ген – одиниця спадкового матеріалу, що відповідає за формування певної елементарної ознаки. Ген є ділянкою молекули ДНК, що містить інформацію для синтезу РНК. Процес зчитування гену і синтезу РНК називається *транскрипцією*. У деяких вірусів геном може вважатись також ділянкою РНК. Існують різноманітні типи РНК, найвідоміші з яких матрична рибонуклеїнова кислота (мРНК), з якої в процесі *трансляції* зчитується інформація амінокислотної

послідовності білку. Білки відіграють в організмі специфічну роль, яка може проявлятися в характерній ознаці. З цієї точки зору гени розглядаються як носії спадкової інформації, яка передається в результаті розмноження від батьків до нащадків. *Експресія генів* – це прояв активного стану гену в окремій клітині.

Хімічна структура. У переважній більшості живих організмів гени закодовані в ланцюгах ДНК. ДНК (дезоксирибонуклеїнова кислота) є полімером з чотирьох типів нуклеотидів, кожен з яких складається з моносахариду класу пентоз (2'-дезоксирибози), фосфатної групи, і одного з чотирьох азотистих основ: аденіну (А), цитозину (Ц), гуаніну (Г) і тиміну (Т).

Найпоширенішою формою ДНК в клітині є структура у формі правої подвійної спіралі з двох окремих ниток ДНК (рис. 7). Азотисті основи одного з ланцюгів сполучені з азотистими основами іншого ланцюга водневими зв'язками згідно з *принципом комплементарності*: аденін з'єднується тільки з тиміном (два водневих зв'язки), гуанін – тільки з цитозином (три водневих зв'язки).

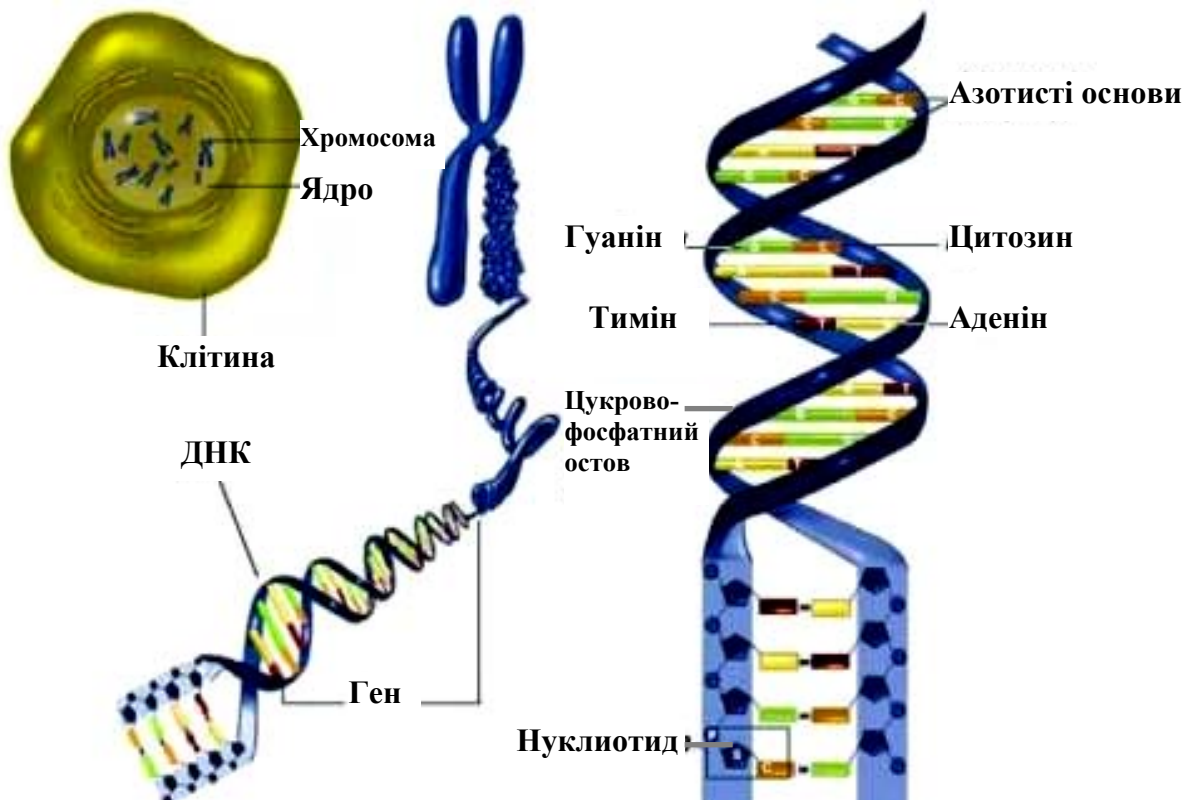


Рис. 7. Хімічна будова нуклеотидів ДНК та їх локалізація в клітині

Завдяки хімічним особливостям зв'язку між пентозними залишками нуклеотидів, ДНК мають полярність. Один кінець ДНК-полімеру закінчується 3-гідроксильною (3-ОН) групою

дезоксирибози і називається 3' (*три-прайм*), а інший – 5-фосфатною групою (5-PO₃) і називається 5' (*п'ять-прайм*). Полярність ланцюжка грає важливу роль в клітинних процесах. Наприклад, при синтезі ДНК подовження ланцюжка можливе тільки шляхом приєднання нових нуклеотидів до вільного 3'-кінця.

Ген як одиниця генетичної інформації забезпечує такі функції:

- зберігання спадкової інформації;
- керування біосинтезом білків та інших сполук у клітині;
- редуплікації ДНК і РНК (подвоєння генів під час поділу);
- репарації (відновлення) пошкоджених ДНК і РНК;
- забезпечення спадкової мінливості клітин і організмів;
- контроль за індивідуальним розвитком клітин і організмів;
- явище рекомбінації.

Клітини функціонують завдяки скоординованій дії генів. Так, у геномі людини у виконанні функцій бере участь різна кількість генів: синтез РНК і білків – 22%, обмін (метаболізм) – 17%, клітинний поділ – 12%, клітинні сигнали – 12%, захист клітини – 12%; клітинні структури – 8%.

Гени утворюють функціональні групи, які забезпечують синтез первинного продукту: ферментів, модуляторів функцій білків, рецепторів, транскрипційних факторів, внутрішньоклітинного матриксу, позаклітинного матриксу, трансмембранних переносників, гормонів, імуноглобулінів.

Найбільшу функціональну категорію складають гени, які кодують утворення ферментів (31% загального числа), на частку модуляторів функції білків припадає 13,6% генів, на інші категорії – менше 10% загального числа генів.

Носієм спадкової інформації є дезоксирибонуклеїнова кислота (ДНК), що входить до хімічного складу хромосом. Полімерна молекула ДНК складається з мономерних одиниць – дезоксирибонуклеотидів. У складі кожного нуклеотиду містяться залишки азотистої основи (пуринової або піримідинової), цукру (дезоксирибози) і фосфорної кислоти. Залишків азотистих основ у молекулі чотири: дві пуринові – аденін (А) і гуанін (Г) та дві піримідинові – тимін (Т) і цитозин (Ц). До складу нуклеотидів РНК, крім залишків рибози і H₃PO₄ входить залишок однієї із чотирьох азотистих основ (А, Ц, Г, У), тобто РНК замість тиміну містить урацил. Дуже часто у складі нуклеїнових кислот виявляються

залишки так званих мінорних азотистих основ, мінорних вуглеводів або мінорних нуклеозидів – дещо незвичайні та модифіковані компоненти нуклеотидів.

Молекулярна вага кожного нуклеотиду дорівнює 345 а.о.м., а всієї молекули ДНК може досягати 4-8 млн. і більше. Будова мономерних залишків, хімічна природа міжнуклеотидних ковалентних зв'язків і послідовність розташування мономерних ланок у полінуклеотидному ланцюгу входять у поняття первинної структури ДНК і РНК. Просторова організація ДНК і РНК визначається їх нуклеотидними послідовностями через структури двох рівнів – вторинну і третинну. Вторинна структура (певний ступінь спіральності) створюється взаємодією в полінуклеотидному ланцюгу сусідніх нуклеотидів, а у випадку двоспіральних молекул (або зведеного в просторі ланцюга однієї молекули) також взаємодією нуклеотидних залишків, що знаходяться один проти одного у подвійній спіралі.

Першу модель вторинної структури ДНК в 1953 році збудували Дж. Уотсон і Ф. Крік, згідно з якою ця молекула являє собою праву спіраль, утворену двома полінуклеотидними ланцюгами, закрученими один на одного і навколо спільної осі. Автори знайшли, що це правило виконується в тому випадку, якщо залишок аденіну (А) одного ланцюга утворює стабілізовану водневими зв'язками пару із залишком тиміну (Т), а залишок гуаніну (Г) – із залишком цитозину (Ц). Ці взаємодіючі пари (А – Т і Г – Ц) отримали назву *комплементарних*. Отже, в основі структури ДНК лежить *принцип комплементарності* (доповнюваності), тобто парного сполучення нуклеотидів: залишок аденіну завжди сполучається із залишком тиміну, а залишок гуаніну – із залишком цитозину. Якщо відомий порядок розміщення нуклеотидних залишків у одному ланцюгу, то за цим принципом нуклеотидні залишки розміщуються і в другому ланцюгу.

Наприклад, на якійсь ділянці одного ланцюга порядок розміщення нуклеотидів такий: АЦГАТАГЦЦТГАТЦ; тоді на протилежній ділянці іншого ланцюга розміщуються доповнювальні до них нуклеотиди ТГЦТАТЦГГАЦТАГ. Крім подвійних спіралей, зустрічаються і одноланцюгові ДНК; приклади – ДНК фагів фХ174, М13 та ін. Переважна більшість РНК живих істот є одноланцюговими.

Однак, у деяких вірусів зустрічаються дволанцюгові РНК, які виконують роль носіїв генетичної інформації. Третинна структура нуклеїнових кислот (форма молекул) виникає завдяки взаємодії нуклеотидних залишків, що належать різним фрагментам вторинної структури. Таку структуру ДНК можна спостерігати при розгляді лінійних і кільцевих молекул ДНК.

Лінійна молекула в ядрах еукаріот упакована в компактну структуру і займає всього 1/5 об'єму клітини. Наприклад, довжина ДНК хромосоми людини може досягати 8 см, але компактизована так, що вміщується у хромосомі довжиною ~ 10 мкм.

Отже, спіралізована молекула ДНК у подальшому може утворювати більш компактні структури, в тому числі кільцеву форму і суперспіраль. Надспіралізація ДНК властива хромосомам вірусів, бактерій, еукаріотів. Молекули ДНК мітохондрій, хлоропластів, хромосом і плазмід бактерій, а також ДНК багатьох вірусів мають кільцеву форму, майже вільні від білків і надспіралізовані.

Молекулам ДНК властива здатність до редуплікації (самоподвоєння або ауторепродукції). Згідно із сьогоденними уявленнями редуплікація ДНК відбувається за *напівконсервативним механізмом*. Відповідно до нього ланцюги молекули ДНК розкручуються, розходяться і біля кожного з них точно за принципом комплементарності будується новий ланцюг. Внаслідок цього виникає дві молекули ДНК, ідентичні вихідній. *Ауторепродукція ДНК* відбувається перед поділом клітини за участю ферменту ДНК-полімерази. Властивість дезоксирибонуклеїнової кислоти до самоподвоєння лежить в основі передавання спадкових ознак від материнських клітин до дочірніх.

Інша дуже важлива особливість ДНК полягає в тому, що послідовність розміщення залишків нуклеотидів у ній зумовлює генетичну інформацію, яка втілюється в структурі білків-ферментів, що діють у живій клітині. Ферменти в свою чергу визначають синтез специфічних речовин, з якими пов'язані ознаки й властивості клітини. ДНК не бере безпосередньої участі у синтезі білка-ферменту. Вона контролює утворення білків за допомогою рибонуклеїнової кислоти (РНК). Відомо декілька видів РНК: інформаційна, або РНК-посередник (іРНК, mРНК – messenger), транспортна, або розчинна (тРНК, sРНК – soluble), рибосомальна (рРНК), мала ядерна (мяРНК) та інші.

Інформаційна РНК синтезується на ДНК і є своєрідною копією її будови. Після *процесингу* (дозрівання) вона відокремлюється від ДНК (хромосоми) і виходить з ядра в цитоплазму, де разом з рибосомами утворює *систему білкового синтезу*. Мала ядерна РНК бере участь у *сплайсингу* – за її участю вирізаються інтрони під час процесингу РНК. Транспортна РНК міститься в цитоплазмі клітини і її функція полягає в доставці активованих форм амінокислот у вигляді аміноацил-тРНК до місця збирання поліпептидів, тобто до рибосом. Рибосомні РНК разом із специфічними білками входять до складу рибосом – субклітинних структур, яких іноді ще називають фабриками збирання білкових молекул. Білки різних організмів побудовані з 20 амінокислот. Різноманітність білків зумовлена різним співвідношенням і порядком розміщення амінокислот у полімерному ланцюгу. Порядок розміщення амінокислот у білковій молекулі визначається послідовністю розміщення нуклеотидів відповідного відрізка іРНК, утвореній комплементарно до ДНК. Кожній амінокислоті відповідає ділянка з трьох нуклеотидів – триплет (кодон). Так, триплет ГУЦ визначає положення в молекулі білка амінокислоти валіну; триплет ААА – лізину тощо. Установлено триплети для всіх 20 амінокислот (табл. 2).

Послідовність розміщення триплетів у іРНК зумовлює відповідне розміщення амінокислот у молекулі білка. Літерами УЦАГ у стовпці ліворуч і праворуч та у рядку зверху позначено нуклеотиди. Перший нуклеотид у триплеті з лівого стовпця, другий – з верхнього рядка і третій – з правого стовпця – відповідають амінокислоті, що знаходиться на перехрещенні всіх трьох нуклеотидів.

У багатьох випадках та сама амінокислота кодується не одним триплетом, а кількома – двома, чотирма, шістьма. У цих випадках перші два нуклеотиди таких триплетів однакові, а третій змінюється. Із 64 триплетів 61 є значущим, тобто кодує амінокислоту. Два значущих кодони у складі інформаційної РНК – АУГ і ГУГ (лише у певних організмів планети) – називають *ініціюючими* чи *кодонами-ініціаторами*, бо саме з них рибосома розпочинає синтез генного продукту, тобто поліпептиду. Три триплети у складі інформаційної РНК – УАА, УАГ і УГА, – називають *нонсенс-кодонами* або беззмистовними чи *стоп-кодонами*, бо вони не кодують амінокислот. Ці кодони визначають закінчення синтезу поліпептидного ланцюга, отже несуть дуже важливе смислове навантаження. Тому більш коректно їх називати *термінуючими триплетами*.

**Послідовність нуклеотидів у кодонах мРНК
для 20-ти амінокислот білків ***

Перший нуклеотид (на 5'-кінці кодону)	Другий нуклеотид	Третій нуклеотид (на 3'-кінці кодону)			
		U	C	A	G
U	U	Фенілаланін Phe (F)	Фенілаланін Phe (F)	Лейцин Leu (L)	Лейцин Leu (L)
	C	Серин Ser (S)	Серин Ser (S)	Серин Ser (S)	Серин Ser (S)
	A	Тирозин Tyr (Y)	Тирозин Tyr (Y)	Стоп-кодон	Стоп-кодон
	G	Цистеїн Cys (C)	Цистеїн Cys (C)	Стоп-кодон	Триптофан Trp (W)
C	U	Лейцин Leu (L)	Лейцин Leu (L)	Лейцин Leu (L)	Лейцин Leu (L)
	C	Пролін Pro (P)	Пролін Pro (P)	Пролін Pro (P)	Пролін Pro (P)
	A	Гістидин His (H)	Гістидин His (H)	Глутамін Gln (Q)	Глутамін Gln (Q)
	G	Аргінін Arg (R)	Аргінін Arg (R)	Аргінін Arg (R)	Аргінін Arg (R)
A	U	Ізолейцин Ile (I)	Ізолейцин Ile (I)	Ізолейцин Ile (I)	Метіонін Met (M)
	C	Треонін Thr (T)	Треонін Thr (T)	Треонін Thr (T)	Треонін Thr (T)
	A	Аспарагін Asn (N)	Аспарагін Asn (N)	Лізин Lys (K)	Лізин Lys (K)
	G	Серин Ser (S)	Серин Ser (S)	Аргінін Arg (R)	Аргінін Arg (R)
G	U	Валін Val (V)	Валін Val (V)	Валін Val (V)	Валін Val (V)
	C	Аланін Ala (A)	Аланін Ala (A)	Аланін Ala (A)	Аланін Ala (A)
	A	Аспарагінова кислота Asp (D)	Аспарагінова кислота Asp (D)	Глутамінова кислота Glu (E)	Глутамінова кислота Glu (E)
	G	Гліцин Gly (G)	Гліцин Gly (G)	Гліцин Gly (G)	Гліцин Gly (G)

*

неполярні	полярні	основні	кислотні
-----------	---------	---------	----------

Наявність і локалізацію нуклеїнових кислот у клітинах встановлюють гістохімічним методом – хімічними реакціями на ці речовини. Найточніша реакція на ДНК – це забарвлення клітин

основним фуксином за Фьольгеном. Як барвник для РНК використовують піронін з метиловим зеленим. Більшість основних барвників діє однаково на РНК і ДНК. Метиловий зелений і піронін забарвлюють вибірково: перший має спорідненість з ДНК і забарвлює її в зелений колір, а другий – з РНК і забарвлює її в червоний колір.

Реалізація генетичної інформації в клітині, експресія генів.

Генна експресія – це молекулярний механізм реалізації спадкової інформації, завдяки якому ген виявляє свій потенціал конкретною фенотипною ознакою організму. Процес експресії гена (рис. 8):

1. Код гена ДНК перетворюється в код *про-іРНК*. Перший етап експресії називається *транскрипцією*.

2. Складна молекула про-іРНК зазнає *процесингу*, внаслідок чого значно зменшується за розмірами. Утворюється *зріла іРНК*, зчитування інформації з якої спрощується. Біологічний зміст процесингу – полегшення доступу до спадкової інформації.

3. Інформаційна РНК за участю тРНК вибирає необхідні амінокислоти і зв'язує їх на рибосомі відповідно до послідовності амінокислот у молекулі білка. Цей процес називається *трансляцією*.

4. Синтезований поліпептид зазнає модифікації і впливає на морфологічну або функціональну ознаку (фенотип) клітини або організму. Цей процес називається *експресією*.

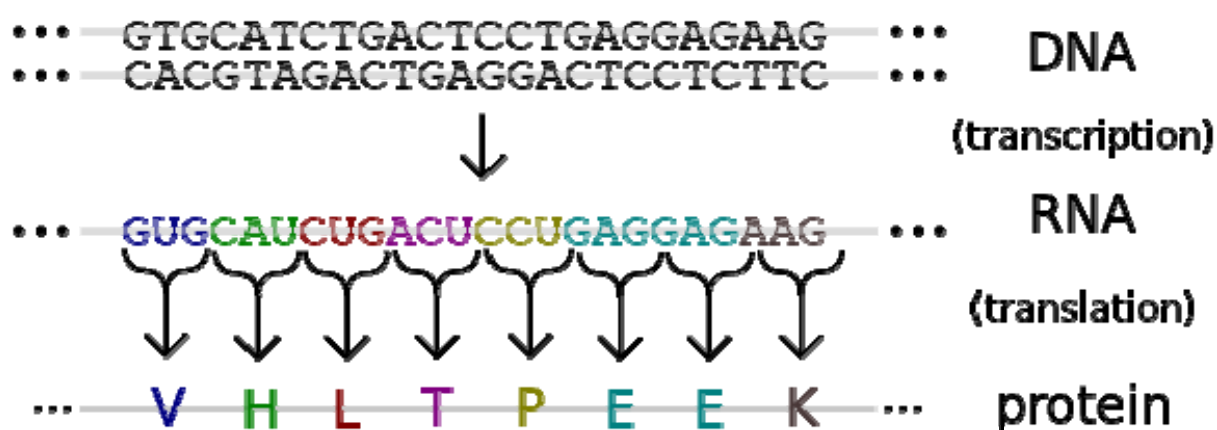


Рис. 8. Експресія генів та з подальшою транскрипцією в РНК, з якої відбувається синтез білка

Всі етапи експресії генів відбуваються з використанням енергії під впливом десятків ферментів. Основою експресії генів є молекулярні процеси транскрипції, процесингу, трансляції і модифікації.

Література:

1. Жуков-Вережников Н. И. Теория генетической информации / Н. И. Жуков-Вережников. — М. : Мысль, 1966. — 320 с.
2. Уотсон Дж. Молекулярная биология гена / Дж. Уотсон ; пер. с англ. М. И. Лермана. — М. : Мир, 1967. — 461 с.
3. Фейгинсон Н. И. Корпускулярная генетика / Н. И. Фейгинсон. — М. : Сельхозиздат, 1963. — 544 с.
4. Загальна і молекулярна генетика : практикум / С. В. Демідов, В. Ф. Безруков, А. В. Сиволоб [та ін.]. — К. : Фітосоціоцентр, 2005. — 239 с.
5. Ларцева С. Х. Практикум по генетике / С. Х. Ларцева, М. К. Муксинов. — М. : Агропромиздат, 1985. — 288 с.

Питання для самоперевірки:

1. Які структурні рівні характерні для нуклеїнових кислот?
2. В яких органелах еукаріотичних клітин присутні РНК, ДНК?
3. Які існують види РНК?
4. Що таке трансляція та транскрипція?
5. Що таке кодон і антикодон?
6. Які властивості генетичного коду?
7. Назвіть основні етапи біосинтезу білка.
8. Яке біологічне значення того, що більшість амінокислот у коді ДНК закодовані не одним, а декількома триплетами?
9. Яка зміна молекули ДНК сильніше впливає на будову білка: випадання одного нуклеотида з триплету чи цілого триплету? Чому?

Тема 1.3. Синтез і властивості нуклеїнових кислот у клітинних і неклітинних форм життя

Нуклеїнові кислоти – складні високомолекулярні біополімери, мономерами яких є нуклеотиди (рис. 9). Природні нуклеїнові кислоти – ДНК і РНК – виконують у всіх живих організмах *роль передачі і експресії генетичної інформації*. Цей термін був введений Рихардом Альтманом.

Вперше їх виявлено в ядрі клітини, звідки й походить назва цих сполук (від лат. *нуклеус* – ядро). Молекула нуклеотиду складається із залишків нітрогенвмісного гетероциклу (азотистої основи), п'ятиуглецевого моносахариду (пентози) і фосфатної кислоти.

Розрізняють два типи нуклеїнових кислот: дезоксирибонуклеїнову (ДНК) і рибонуклеїнову (РНК). До складу ДНК входить залишок пентози дезоксирибози, до складу РНК – рибози.

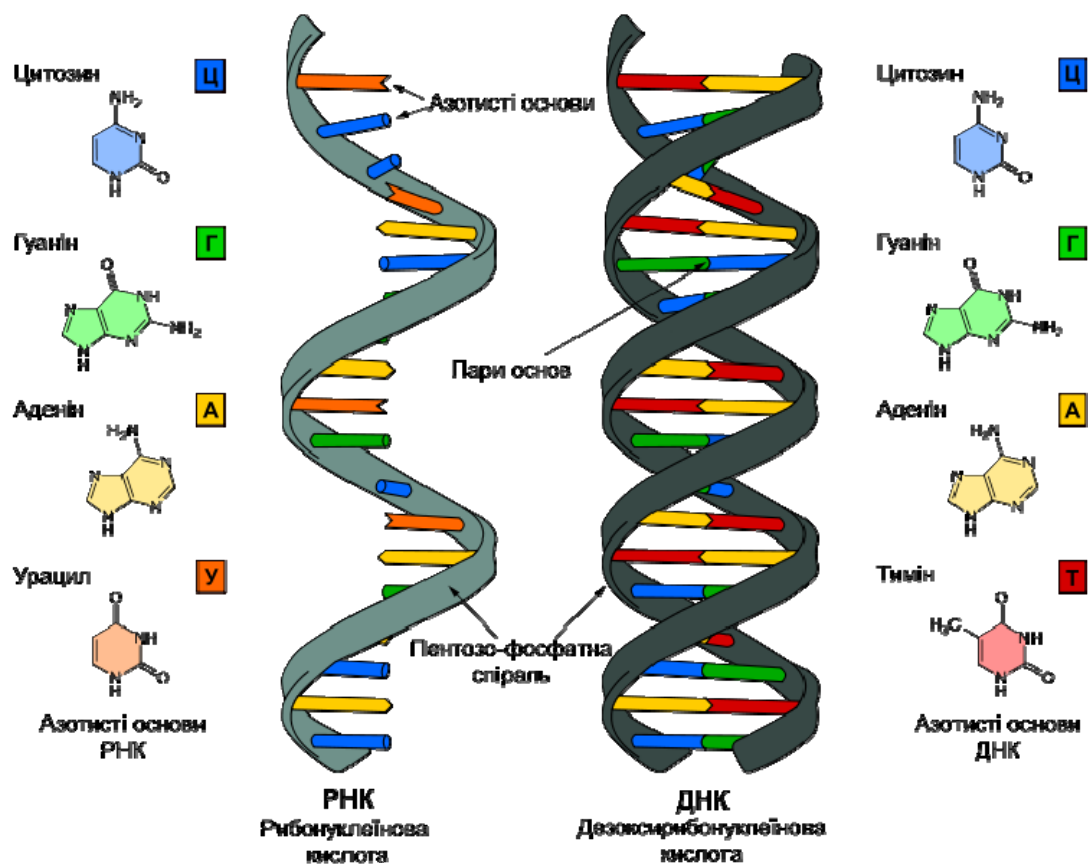


Рис. 9. Порівняння структури дволанцюгової ДНК і одноланцюгової РНК та азотистих основ, що входять до їх складу

Синтез нуклеїнових кислот. У даний час методи синтезу оліго- і полінуклеотидів настільки розвинені, що за короткі терміни можливо отримати штучні фрагменти ДНК великої довжини і практично будь-якого складу. Загальна стратегія синтезу полінуклеотидів і нуклеїнових кислот полягає в комбінованому використанні хімічних та ферментативних методів. Невеликі олігонуклеотиди синтезують хімічно, а потім «з'єднують» в довгі ланцюги за допомогою відповідних ферментів.

Синтетичні оліго- і полінуклеотиди, а також отримані синтетичним шляхом гени і *регуляторні області* (*промотори*, *термінатори* і т.ін.) широко використовуються в дослідженні структури та функції нуклеїнових кислот, генетичній та білковій інженерії, біотехнології. Синтез оліго- і полінуклеотидів – це важливий розділ біоорганічної хімії, який сьогодні має велике теоретичне і прикладне значення.

Ферменти біосинтезу нуклеїнових кислот. У цьому розділі розглядаються основні ферменти біосинтезу нуклеїнових кислот, оскільки багато із них широко використовуються в хіміко-ферментативному синтезі полінуклеотидів. Серед цих ферментів особливий інтерес представляють *полімерази* і *лігази*.

ДНК-полімерази. *ДНК-полімерази* відносяться до типу ферментів, що утворюють фосфодиефірні зв'язки і використовують в якості субстрату дезоксинуклеозидтрифосфати (dNTP). Необхідною умовою роботи таких ферментів, як правило, є наявність *матриці* і *затравки*. Матрицею служить одноланцюгова ДНК, і ДНК-полімерази її копіюють, синтезуючи комплементарний полідезоксирибонуклеотидний ланцюг. Синтез не може початися без затравки. Затравка – це оліго- або полінуклеотид, комплементарний матриці і має вільну 3'-ОН-групу, з якої починається приєднання першого нуклеотиду новосинтезованого ланцюга.

ДНК і РНК-лігази. Існують ферменти, здатні з'єднувати між собою фосфодиефірним зв'язком цілі фрагменти ДНК або РНК. Такі ферменти називаються *лігазами*. З численної родини лігаз найбільше застосування отримали ДНК- і РНК-лігази, які синтезуються в клітинах, інфікованих бактеріофагом T4.

ДНК-лігаза широко використовується в генній інженерії для з'єднання фрагментів ДНК і при хіміко-ферментативному синтезі ДНК.

РНК-лігази широко використовують для введення мітки в 3'-кінцеві ланки РНК.

Хімічний синтез олігонуклеотидів. Ключовою стадією хімічного синтезу олігонуклеотидів є створення фосфодиефірних зв'язків між нуклеотидами. Є два підходи для вирішення цієї задачі. Один із них використовує як джерело фосфатної групи моноетерифіковані фосфати (фосфомоноєфіри), а другий – диетерифіковані фосфати (фосфодиефіри).

Хіміко-ферментативний синтез фрагментів ДНК. Комплекс сучасних методів синтезу нуклеїнових кислот дозволяє виходячи з мононуклеотидів отримувати гени, що кодують білки довжиною більше 100 амінокислотних залишків. Першим етапом роботи є хімічний синтез олігодезоксирибонуклеотидів, які потім за допомогою ферментів нуклеїнового обміну перетворюються у двохланцюгові фрагменти ДНК.

З розвитком методів синтезу олігонуклеотидів стало можливим отримувати чисто хімічними способами 30-, 60- і навіть 100-ланкові олігомери. З одного боку, це призвело до спрощення описаної методології (за рахунок істотного скорочення числа лігазних реакцій при збірці гена), а з іншого – створило основу для розробки принципово іншого підходу до отримання синтетичних дуплексів. Такий підхід, що запропонував К. Ітакура зі співробітниками, полягає у репаративній добудові за допомогою ДНК-полімерази *E. coli* часткового дуплексу, утвореного 3'-кінцевими послідовностями двох довгих олігонуклеотидів, в повністю дволанцюжковий фрагмент ДНК. Останній з'єднується в складі векторної молекули з іншим, аналогічно синтезованим дуплексом. Одним з прикладів застосування цього способу є синтез фрагменту гена людського лейкоцитарного інтерферону α_2 .

Функції нуклеїнових кислот. Нуклеїнові кислоти в організмі виконують різноманітні функції, але найважливішими серед них є участь у передачі спадкових ознак і процесах біосинтезу білка. Основними носіями генетичної інформації в більшості організмів є ДНК. Винятком є тільки окремі фаги, дрібні віруси тварин і більшість рослинних вірусів, в яких носіями генетичної інформації є молекули РНК.

Основна кількість ДНК зосереджена в ядрах. Ядра тваринних клітин містять близько 2 мг ДНК на 1 г сирової маси тканини. Вміст ДНК у клітинах залежить в основному від числа набору в них хромосом. Бактеріальні клітини містять в сотні разів менше ДНК, ніж тваринні.

Передача генетичної інформації від покоління до покоління здійснюється при самовідтворенні копій батьківських ДНК. Цей процес називається *реплікацією*. Так під час поділу клітин обидва полінуклеотидні ланцюги ДНК, які обвиті по спіралі навколо однієї спільної осі, розкручуються і розходяться. Після того як кожний із ланцюгів розкрутиться, він добудовує собі подібний полінуклеотидний ланцюг (за принципом комплементарності).

У результаті реплікації з однієї молекули утворюється дві нові цілком однакові молекули ДНК, одна з яких залишається в материнській клітині, а друга – переходить у дочірню. Якщо до цього додати, що в ДНК сконцентрована спадкова інформація (у вигляді триплетного коду), то стає зрозумілою та функція, яку відіграє ДНК у передачі спадкових ознак від покоління до покоління.

Реплікація так само, як і будь-який інший процес побудови і розкладання в організмі, відбувається за допомогою цілого ряду ферментів і тісно пов'язана з обміном речовин. Генетична роль ДНК встановлена після проведення дослідів на бактеріях різних типів з різними властивостями. Наприклад, з одного типу бактерій виділяли чисту ДНК і діяли нею на інший тип бактерій, при цьому останні набували властивостей, характерних для тих бактерій, з яких було виділено ДНК.

Отже, ДНК є субстратом, за допомогою якого здійснюється передача спадкових ознак. Спадкова інформація організму закладена і зберігається в самій молекулярній структурі ДНК, а реалізується (виявляється) у процесі біосинтезу білка. При ньому певну роль відіграють не тільки ДНК, а й різні види РНК. Встановлено, що РНК міститься в усіх клітинах організму. Однак, їх кількість залежить від типу клітин, виду тканини, віку і фізіологічного стану організму. У клітинах, які інтенсивно розмножуються і ростуть, вміст РНК високий. Після старіння організму і зниження темпів росту, концентрація РНК у клітинах зменшується. Оскільки процеси росту і розмноження передусім пов'язані із збільшенням маси білка цитоплазми, то це свідчить про тісний взаємозв'язок між РНК і біосинтезом білка в клітинах. У результаті досліджень було доведено, що клітини, в яких відбувається інтенсивний синтез білка, характеризуються високим вмістом РНК. Наприклад, велику кількість РНК знайдено в залозах, які продукують білки – гормони або ферменти (підшлункова, залози травного каналу).

Необхідно зауважити, що основна кількість клітинної РНК (до 80%) зосереджена в рибосомах, тобто в тих компонентах клітин, в яких відбувається біосинтез білка. У рибосомах міститься переважно рибосомальна РНК. Інші види зосереджені частково в ядрі, а частково в цитоплазмі.

Встановлено, що всі три види рибонуклеїнових кислот беруть участь у біосинтезі білка. При цьому кожний з них виконує свою функцію. Так, іРНК одержує інформацію про специфічність біосинтезу білка в ядрі від ДНК і переносить її до рибосом, тРНК переносить активовані амінокислоти до місця біосинтезу білка. Роль рибосомальних РНК в синтезі ще повністю не з'ясована. Вважають, що вони створюють клітинну структуру – рибосоми, на яких відбувається синтез білка. Не виключено, що рибосомальні РНК виконують і ряд інших функцій у процесі синтезу білка. ДНК, на

відміну від РНК, бере участь у цьому процесі не безпосередньо, а через іРНК. Вона відіграє основну роль у визначенні специфічності біосинтезу білка.

Література:

1. Жуков-Вережников Н. И. Теория генетической информации / Н. И. Жуков-Вережников. — М. : Мысль, 1966. — 320 с.
2. Уотсон Дж. Молекулярная биология гена / Дж. Уотсон ; пер. с англ. М. И. Лермана. — М. : Мир, 1967. — 461 с.
3. Фейгинсон Н. И. Корпускулярная генетика / Н. И. Фейгинсон. — М. : Сельхозиздат, 1963. — 544 с.
4. Загальна і молекулярна генетика : практикум / С. В. Демідов, В. Ф. Безруков, А. В. Сиволоб [та ін.]. — К. : Фітосоціоцентр, 2005. — 239 с.
5. Ларцева С. Х. Практикум по генетике / С. Х. Ларцева, М. К. Муксинов. — М. : Агропромиздат, 1985. — 288 с.

Питання для самоперевірки:

1. Які функції нуклеїнових кислот?
2. З чого складається молекула нуклеотиду?
3. Поясніть поняття «нуклеїнові кислоти».
4. Поясніть поняття «ДНК-полімерази».
5. Поясніть поняття «ДНК і РНК-лігази».

Тема 1.4. Трансляція і регуляція її в нуклеїнових кислотах, процесинг пептидів

Трансляція – процес синтезу білків з амінокислот, що каталізується рибосоною на матриці матричної (інформаційної) РНК (мРНК або іРНК). Трансляція є однією зі стадій процесу біосинтезу білків, у свою чергу частини процесу експресії генів.

Трансляція відбувається в цитоплазмі, де знаходяться рибосоми клітини. Під час трансляції, інформація, що міститься в мРНК, розшифровується згідно з правилами, відомими як *генетичний код*, та використовується для синтезу закодованої поліпептидної послідовності. Процес трансляції можна поділити на чотири фази: активацію, ініціацію, елонгацію й термінацію.

При активації, відповідна амінокислота (*aa*) приєднується до відповідної транспортної РНК (тРНК). Хоча ця стадія часто

розглядається окремо від трансляції, вона необхідна для її початку. Зв'язана з амінокислотою тРНК називається *аміноацил-тРНК* або *зарядженою тРНК*.

При *ініціації* мала субодиниця рибосоми зв'язується з 5'-кінцем мРНК за допомогою факторів ініціації (IF), інших білків, що допомагають процесу. *Елонгація* відбувається, коли чергова аміноацил-тРНК використовується для збільшення поліпептидного ланцюжка. *Термінація* відбувається, коли рибосома зустрічає стоп-кодон (UAA, UAG або UGA), для якого не існує відповідної тРНК, при цьому відбувається звільнення поліпептидного ланцюжка.

Механізм трансляції. Для здійснення процесу трансляції (рис. 10) в клітинах усіх без винятку організмів існують спеціальні органели – *рибосоми*. Вони є рибонуклеопротейдними комплексами, побудованими з 2 субодиниць: великої і малої. Функція рибосом полягає в розпізнаванні тринуклеотидних кодонів мРНК, підборі відповідних ним амінокислот і приєднанні цих амінокислот до білкового ланцюжка, що росте. Рухаючись уздовж молекули мРНК, рибосома розпізнає кодон за кодомом і синтезує білок відповідно інформації, закладеної в молекулі мРНК.

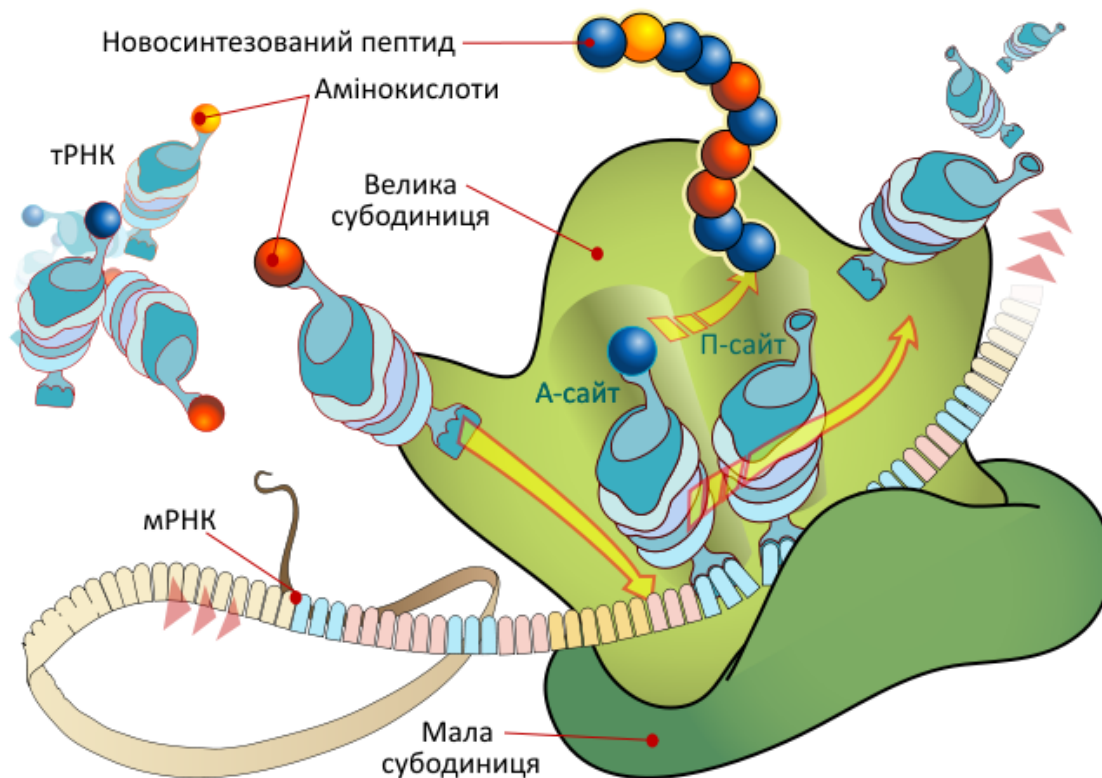


Рис. 10. Загальна схема трансляції

Для розпізнавання амінокислот в клітині існують спеціальні *адаптери*, молекули транспортної РНК (тРНК). Ці молекули, що

мають форму конюшинового листа, мають ділянку (*антикодон*), комплементарну *кодону* мРНК, та іншу ділянку – *акцептор*, до якої приєднується амінокислота, що відповідає цьому кодону. Приєднання амінокислот до тРНК здійснюється в екзоенергетичній реакції ферментами *аміноацил-тРНК-синтетазами*, а молекула, що утворюється в результаті, називається *аміноацил-тРНК*. Таким чином, специфічність трансляції (рис. 11) визначається взаємодією між кодоном мРНК і антикодоном тРНК, а також специфічністю *аміноацил-тРНК-синтетази*, що приєднують амінокислоти суворо до відповідних їм тРНК (наприклад, кодону GGU відповідатиме тРНК, що містить антикодон CCA, а до цієї тРНК приєднуюватиметься тільки амінокислота гліцин).

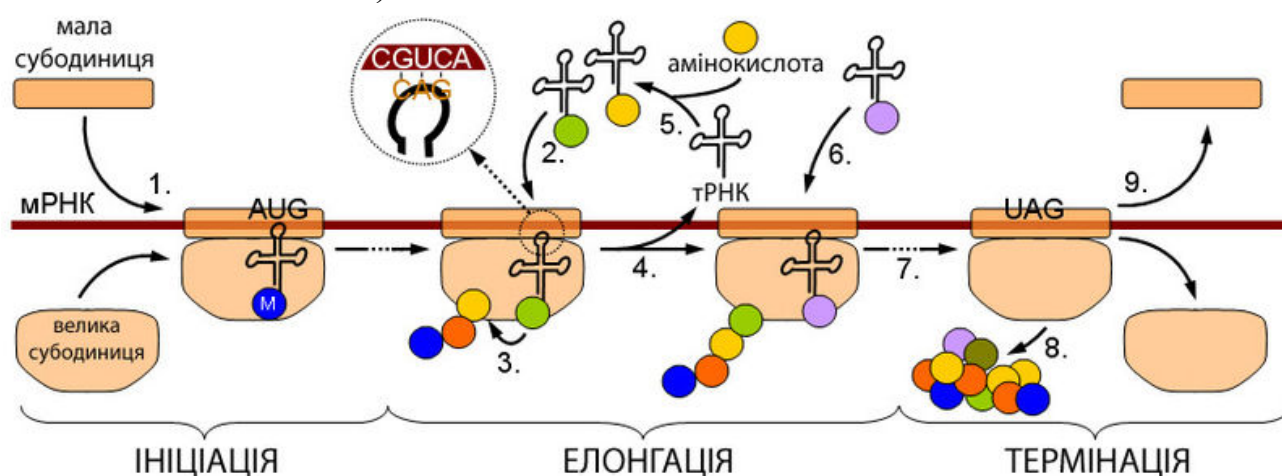


Рис. 11. Загальна схема трансляції

(Ініціація. 1. Розпізнавання стартового кодону (AUG), супроводжується зв'язуванням тРНК аміноацилированої метіоніном (М) і збіркою рибосоми з великої і малою субодинаць.

Елонгація. 2. Розпізнавання поточного кодону відповідною йому аміноацил-тРНК (комплементарна взаємодія кодону мРНК і антикодону тРНК збільшена). 3. Приєднання амінокислоти, принесеної тРНК, до кінця поліпептидного ланцюжка, що росте. 4. Просування рибосоми уздовж матриці, що супроводжується вивільненням молекули тРНК. 5. Аміноацилювання молекули тРНК, що вивільнилася, відповідній їй аміноацил-тРНК-синтетазою. 6. Приєднання наступної молекули аміноацил-тРНК, аналогічно стадії (2). 7. Рух рибосоми молекулою мРНК до стоп-кодона (в даному випадку UAG).

Термінація. Розпізнавання рибосомою стоп-кодона супроводжується (8) від'єднанням новосинтезованого білка і в деяких випадках (9) дисоціацією рибосоми).

Механізми трансляції прокариотів (бактерій та архей) і еукаріотів істотно відрізняються, тому багато речовин, що пригнічують прокариотичну трансляцію, в значно меншому ступені діють на трансляцію еукаріотичних організмів, що дозволяє використовувати їх у медичній практиці як антибактеріальні засоби, безпечні для організму ссавців.

Оскільки кожен кодон містить три нуклеотиди, один і той же генетичний «текст» можна прочитати трьома різними способами (починаючи з першого, другого і третього нуклеотидів), тобто в трьох різних *рамках зчитування*. За деякими цікавими винятками, значущою є інформація, закодована тільки в одній рамці зчитування. З цієї причини украй важливим для синтезу білка рибосоמוю є її правильне позиціонування на стартовому AUG-кодоні – під час ініціації трансляції.

Процесинг – дозрівання новосинтезованої молекули РНК до її функціонально активної форми (рис. 12).

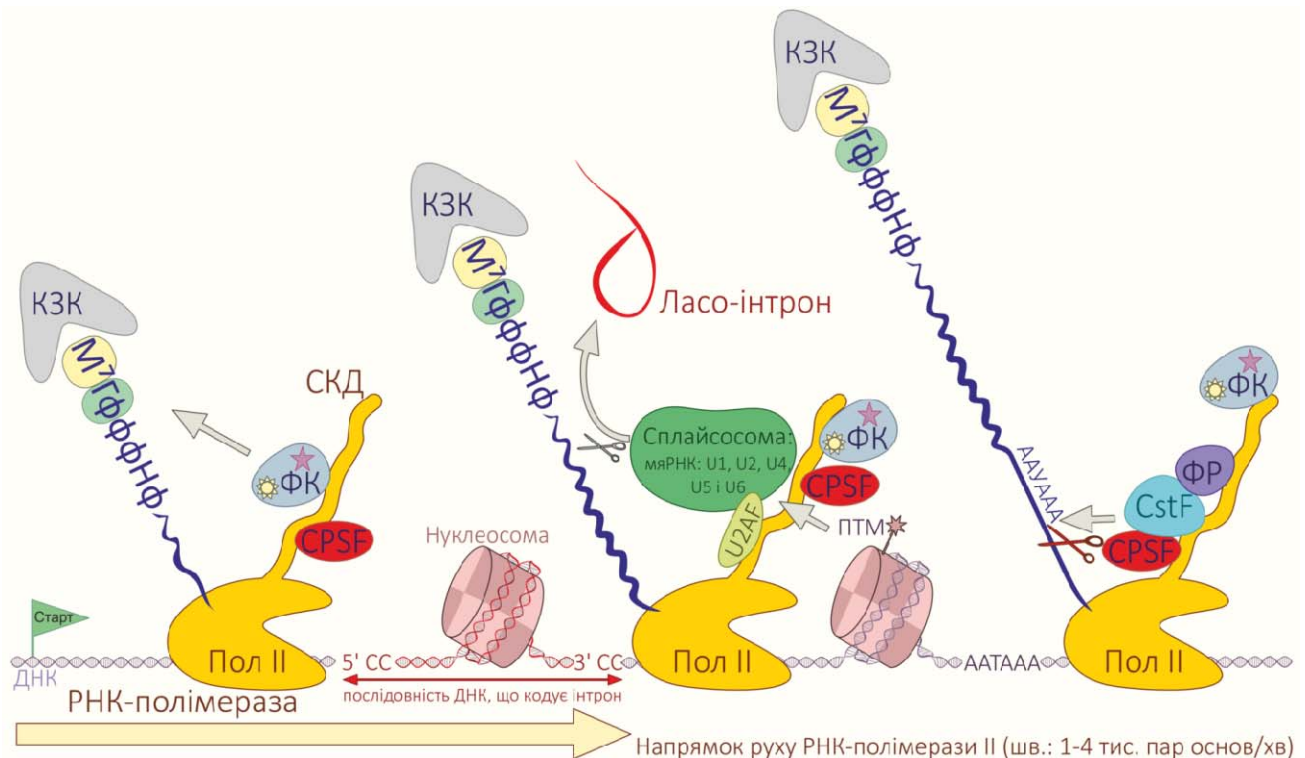


Рис. 12. Ко-транскрипційний процесинг пре-мРНК до зрілої мРНК

(Комплекс ДНК-залежної РНК-полімерази збирається на промоторній ділянці гену (не вказано на схемі) і починає рухатися вздовж молекули ДНК. РНК-полімераза II (Пол II) починає синтезувати РНК після розпізнавання стартової точки транскрипції (Старт). Синтезована пре-мРНК (синя хвиляста лінія) виходить з комплексу і розпізнається факторами кепування (ФК), що з'єднанні з С-кінцевим доменом РНК-полімерази II (СКД). До факторів кепування належать два ферменти: фермент, що приєднує кеп (англ. mRNA-capping enzyme), та гуаніл-N7-метилтрансфераза (зірочки). Вони модифікують 5'-кінець пре-мРНК, формуючи кеп, з яким з'єднується кеп-зв'язуючий комплекс (англ. cap binding complex, КЗК). Після зчитування ділянки, що кодує інтрон, сплайсосома вирізає його з пре-мРНК по 5' та 3' сплайс-сайтах (5'СС, 3'СС). Модифікації гістонових хвостів нуклеосоми (ПТМ) можуть впливати на сплайсинг (стрілочка). Вирізаний інтрон має форму ласо. Після зчитування сайту поліаденілування (ААТААА), пре-мРНК відрізається за допомогою роботи декількох білків: CPSF – фактор, що специфічно розрізає ділянку полі-А (англ. Cleavage and polyadenylation specificity factor), CstF (англ. Cleavage stimulation Factor) та інші фактори розрізання (ФР). Деякі фактори постійно з'єднані з С-кінцевим доменом РНК-полімерази II незважаючи на те, що вони вже виконали свою функцію).

Яскравим прикладом процесингу є дозрівання *пре-мРНК* до зрілої *мРНК* (рис. 13), з якої в цитоплазмі буде зчитуватися інформація про амінокислотну послідовність білків (*трансляція*). Утім, процесингу зазнають не лише *мРНК*, а й багато видів некодуючих РНК, транспортна РНК та рибосомна РНК.

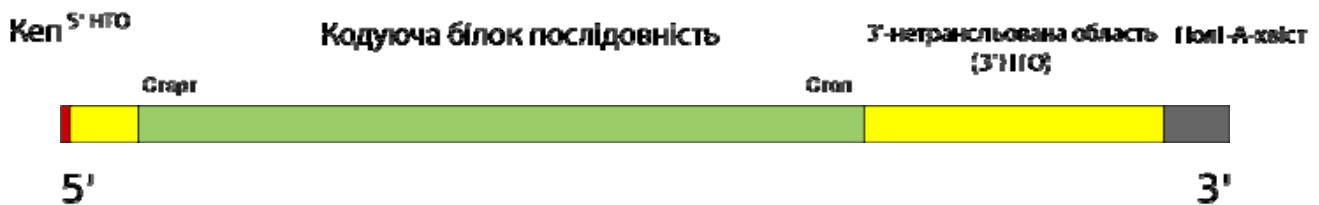


Рис. 13. Будова зрілої *мРНК*

(Послідовність, яка кодує білок, формується з декількох екзонів під час сплайсингу, кеп та полі-А хвіст формуються під час кепування та поліаденілування).

Процесинг *пре-мРНК* до зрілої *мРНК* відбувається безпосередньо в складі РНК-полімеразного комплексу в ядрі. Синтез *мРНК* виконує РНК-полімераза II. До її С-кінцевого домену приєднуються фактори, що діють на різних стадіях дозрівання транскрипту.

Оскільки процесинг відбувається безпосередньо під час синтезу молекули РНК, а сплайсинг відбувається одразу після синтезу сплайс-сайтів, то *пре-мРНК* транскрипт для більшості генів багатоклітинних організмів можна назвати умовною теоретичною молекулою, яка не існує як така *in vivo*. Однак можливі варіанти сплайсингу поза РНК-полімеразним комплексом.

Кепування – це додавання кепу до 5'-кінця *пре-мРНК*, що відбувається в декілька стадій за допомогою ферменту, що приєднує кеп (англ. *mRNA-capping enzyme*), та гуаніл-N7-метилтрансферази. Унаслідок цих реакцій на 5'-кінці *мРНК* формуються один чи два модифіковані нуклеотиди (найчастіше – метил-гуанідин), з'єднані з рештою *мРНК* незвичайним 5'-5' трифосфатним зв'язком. Кепування виконує такі функції:

- захист *мРНК* від деградації нуклеазами;
- участь у подальшому процесингу, сплайсингу;
- експорт *мРНК* у цитоплазму;
- участь у трансляції.

Сплайсинг – це механізм, завдяки якому вирізаються *інтрони* – некодуючі ділянки *пре-мРНК*, тобто послідовності, які потім не будуть використані як матриця для біосинтезу білків. Зріла *мРНК*

втрачає інтрони, залишаючи у своєму складі лише *екзони*. Сплайсинг відбувається за участі *сплайсосоми*, що містить *малі ядерні РНК* (мяРНК). У багатьох випадках пре-мРНК ще продовжує синтезуватися, проте як інтрони вже вирізаються. Інтрон, що вирізається, має форму *ласо* (англ. *lariat*).

Альтернативний сплайсинг. У багатьох еукаріотів кількість білків, що можуть формуватись у клітинах, значно перевищує кількість генів, закодованих в ядрі. Так, згідно з результатами проекту ENCODE (Енциклопедія елементів ДНК) 2012 року, у людини наявний 21061 ген, що кодує білки, проте як самих білків в клітинах людини – від 250000 до мільйона. Різноманіття білків порівняно з кількістю генів досягається в основному завдяки явищу альтернативного сплайсингу.

При альтернативному сплайсингу з молекули пре-мРНК вирізаються різні комбінації інтронів, а перекомбіновані екзони зшиваються та формують різні зрілі мРНК. Таким чином, з одного гена можна отримати одну пре-мРНК, але багато видів зрілої мРНК і, відповідно, багато різних білків.

Гени пивних дріжджів *Saccharomyces cerevisiae* містять невелику кількість коротких інтронів, а в інших одноклітинних еукаріот, наприклад, трипаносом, найчастіше їх зовсім немає. Тому альтернативний сплайсинг в одноклітинних ядерних відбувається рідко (рис. 14).

Натомість у багатоклітинних еукаріотів альтернативний сплайсинг – дуже поширене явище. Так, у людини близько 95% пре-мРНК підлягають цьому процесу. Варіанти мРНК, що утворилися з однієї пре-мРНК, називають сплайс-варіантами, і часто вони бувають тканинно-специфічними (тобто один сплайс-варіант існує в одній тканині, другий – в іншій). У плодової мухи *D.melanogaster* альтернативний сплайсинг спричинює детермінацію статі, а один ген *Dscam* (англ. *Down syndrome cell adhesion molecule*) кодує понад 38000 різних варіантів мРНК і, відповідно, білків (кількість, що більша за число генів у цього виду мух).

Основним регулятором вибору варіантів сплайсингу є модифікації гістонових хвостів та позиція нуклеосоми. Окрім участі альтернативного сплайсингу в нормальній життєдіяльності організму, це явище може призводити до хвороб.

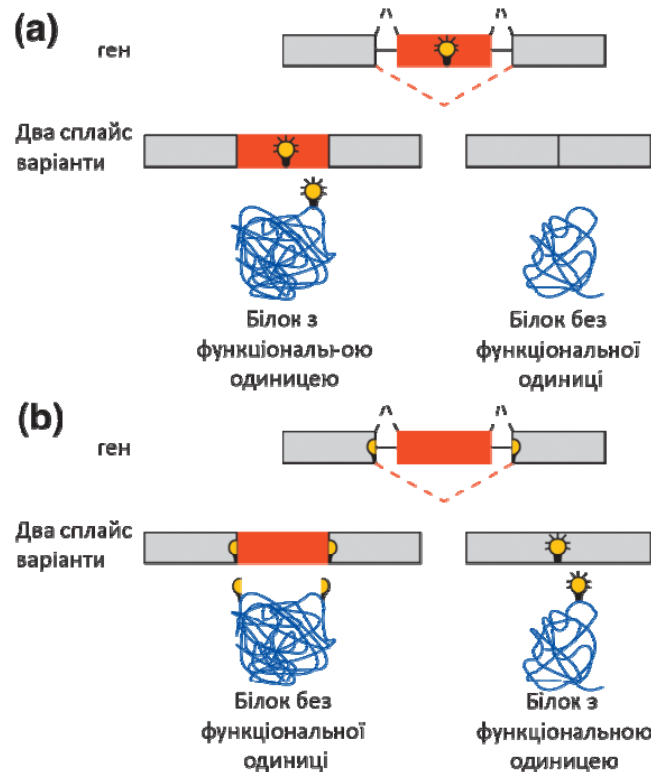


Рис. 14. Схематичне зображення альтернативного сплайсингу, пов'язане з функціями білка

(а. Випадок, коли функціональний елемент білкової молекули закодований в одному екзоні, який може ввійти до складу зрілої мРНК, а може бути вилучений сплайсосомою).

(б. Коли функціональний елемент білкової молекули закодований в двох несусідніх екзонах. На противагу попередньому механізму, в цьому випадку короткий сплайс-варіант, який втратив один екзон, буде кодувати білок, що має функціональну одиницю, проте як довгий – ні).

Поліаденілування. Після відрізання (англ. *cleavage*) транскрипту від РНК-полімеразного комплексу до молекули пре-мРНК з 3'-кінця додається хвіст з багатьох залишків аденіну, звідки походить і назва реакції. *Сигнал поліаденілування* (поліА- чи polyА-сигнал, іноді polyА-сайт), так само як і *стартовий сигнал*, закодований у гені, і, відповідно, зчитується РНК полімеразою II у пре-мРНК. PolyА-сигнал має дві компоненти: послідовність із 6 нуклеотидів AAUAAA (Т в ДНК замінюється на У в РНК), та У- або Г/У-збагачена послідовність, що розміщується на відстані 20 нуклеотидів від першого сигналу. Білки *CPSF* (англ. *Cleavage-Polyadenylation Specificity Factor*) та *CstF* (англ. *Cleavage stimulation Factor*) розпізнають ці сигнали.

PolyА-полімераза синтезує хвіст довжиною в 100-200 аденінових нуклеотидів. Довжина polyА-хвоста варіює між різними

видами. Так, у людини в середньому додається 250-300 аденінів, а у дріжджів – 70-80.

Поліаденілування відбувається одразу після розщеплення молекули РНК, тому сигнал для поліаденілування ще називають сигналом для розщеплення та поліаденілування (англ. *cleavage and polyadenylation*). Поліаденілування виконує такі функції:

- експортування мРНК з ядра;
- стабільність мРНК;
- участь у трансляції;
- пост-транскрипційна регуляція експресії генів.

Довжина polyA хвоста має важливе значення для контролю кількості білків, що будуть синтезовані з цієї РНК. Також у 3'-нетрансльованій ділянці містяться сайти розпізнавання молекулами РНК інтерференційного механізму, такими як мікроРНК (мкРНК).

Альтернативне поліаденілування. Наприкінці першого десятиріччя ХХІ ст. стало можливим робити секвенування РНК (англ. RNA-Seq) цілих транскриптомів. Це дало можливість встановити, що багато генів людини мають більше одного polyA-сигналу, що призводить до формування різних 3'-кінців однієї пре-мРНК.

До 2011 року стало зрозуміло, що багато білок-кодуючих генів мають не один, а декілька сайтів поліаденілування, між якими відбувається вибір під час синтезу мРНК. У людини 50% генів можуть кодувати різні транскрипти завдяки альтернативному поліаденілуванню.

У деяких випадках альтернативне поліаденілування призводить до зміни амінокислотної послідовності білків, проте як в інших варіації виникають в 3'-некодуючій ділянці мРНК, а кодуюча послідовність залишається незмінною. При виборі сайту поліаденілування може трапитись вкорочення 3'-нетрансльованої ділянки молекули мРНК, що призведе до втрати регуляторних елементів для взаємодії з мікроРНК, тоді, найімовірніше, мРНК буде менше пригнічуватися, і відповідно, з неї синтезуватиметься більше білків.

Вибір polyA-сайту залежить від багатьох умов, таких як ріст клітини, її розвиток та диференціація, а також патологічні процеси, зокрема розвиток пухлин.

Прикладом альтернативного поліаденілування є ген важкого ланцюга імуноглобуліну IgM, білок якого проходить зміну від

мембран-зв'язаної до вільної форми. Така зміна є результатом вибору одного з двох polyA-сайтів.

Регуляція процесингу мРНК. Паузи, які робить РНК-полімераза II, модифікації її С-кінцевого домену (фосфорилування), метилування ДНК, позиція нуклеосоми, модифікації гістонових хвостів (їх метилування, ацетилювання та деацетилювання), формування вторинних структур синтезованої РНК та редагування РНК – всі ці фактори, що, по-перше, можуть впливати один на одного, а по-друге регулюють процесинг, призводять до наявності чи відсутності кепу, вибору сайтів сплайсингу та polyA-сайтів для альтернативного сплайсингу та поліаденілування, відповідно. Таким чином ці зміни призводять до різноманіття мРНК та встановлюють долю транскрипту: чи буде мРНК одразу руйнуватися екзосомним комплексом в ядрі, чи буде експортована до цитоплазми і чи зможуть мікроРНК взаємодіяти з нею, пригнічуючи біосинтез білків та/або деградувати її в цитоплазмі.

Процесинг тРНК. Процес біосинтезу білків має необхідну ланку – молекулу транспортної РНК (тРНК), яка повинна розпізнати триплет – послідовність з трьох нуклеотидів матричної РНК (мРНК), що завантажена на рибосому, і відповідно до такого триплетного коду донести амінокислоту до поліпептидного ланцюга білку, що синтезується.

Але молекула тРНК (рис. 15) не синтезується в готовому вигляді – вона транскрибується РНК-полімеразою III з ДНК матриці, у вигляді пре-тРНК і проходить стадію дозрівання, в результаті якої набуває третинної структури L-подібної форми, завдовжки у 74-95 нуклеотидів (найчастіше 76). З одного кінця вона містить антикодонову послідовність, що буде комплементарною кодону мРНК, з іншого – амінокислоту (акцепторне стебло). Процесинг тРНК включає п'ять етапів:

1. Від'єднання 5'-послідовності (англ. *5'-leader*) РНКазою Р за участі рибонуклеопротейнового комплексу.
2. Від'єднання 3'-хвоста (англ. *3'-trailer*) комбінацією з декількох екзо- та ендонуклеаз.
3. Додавання послідовності трьох нуклеотидів ССА (цитозин-цитозин-аденін) до 3'-кінця молекули, які будуть неспареними і до яких буде приєднуватися амінокислота.
4. Вирізання інтрону (сплайсинг), яке відбувається в більшості еукаріотів та у деяких тРНК архей.

5. Модифікації тРНК в різних місцях включаючи редагування РНК, метилювання нуклеотидів.

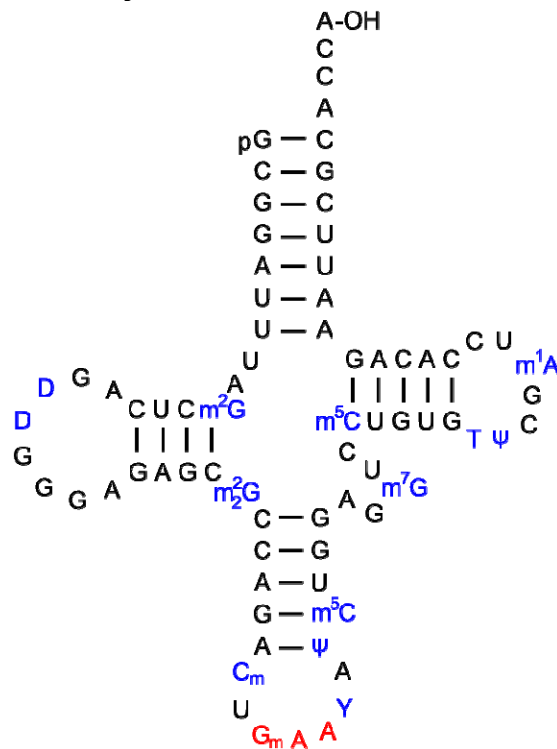


Рис. 15. Вторинна структура зрілої молекули тРНК, що відповідає амінокислоті фенілаланіну (антикодон позначений червоним кольором

(Всі модифіковані нуклеотиди (включаючи випадки метилювання та заміни нуклеотидів) позначні синім. 3'-кінець молекули містить послідовність з трьох нуклеотидів, ССА (цитозин-цитозин-аденін), що є дуже консервативною в організмів і до якої приєднується амінокислота).

Процесинг рРНК. Молекули рРНК формують коровий комплекс (серцевину) рибосоми. Утворення більшості варіантів пре-рРНК відбувається в ядерцях, де міститься кілька тандемних повторів генів рРНК. РНК-полімераза I синтезує з матриці ДНК довгий продукт, поліцистронну РНК (англ. *polycistronic RNA*), пре-рРНК. Потім вона розрізається на окремі молекули рРНК. На відміну від інших типів рРНК, 5S рРНК синтезуються в ядрі поза ядерцем і цей процес каталізує РНК-полімераза III.

Література:

1. Жуков-Вережников Н. И. Теория генетической информации / Н. И. Жуков-Вережников. — М. : Мысль, 1966. — 320 с.
2. Уотсон Дж. Молекулярная биология гена / Дж. Уотсон ; пер. с англ. М. И. Лермана. — М. : Мир, 1967. — 461 с.
3. Фейгинсон Н. И. Корпускулярная генетика / Н. И. Фейгинсон. — М. : Сельхозиздат, 1963. — 544 с.

4. Загальна і молекулярна генетика : практикум / С. В. Демідов, В. Ф. Безруков, А. В. Сиволоб [та ін.]. — К. : Фітосоціоцентр, 2005. — 239 с.
5. Ларцева С. Х. Практикум по генетике / С. Х. Ларцева, М. К. Муксинов. — М. : Агропромиздат, 1985. — 288 с.

Питання для самоперевірки:

1. Які біологічні функції виконують нуклеїнові кислоти?
2. Яку будову має нуклеотид? Які види нуклеотидів ви знаєте?
3. Яку будову має РНК? Які види РНК ви знаєте?
4. Яку будову має ДНК?
5. Які закономірності характерні для будови ДНК?
6. Що таке транскрипція? Охарактеризуйте цей процес та його біологічне значення.
7. Що таке ген? Які різновиди генів ви знаєте?
8. Що таке реплікація? Як відбувається цей процес?
9. Чому АТФ називають універсальним акумулятором енергії? Відповідь аргументуйте.
10. Порівняйте будову молекул РНК і ДНК.
11. Порівняйте процеси транскрипції і реплікації.
12. Фрагмент ланцюга і-РНК складається з послідовно розміщених нуклеотидів:
АУЦ – ГУГ – АУГ – УГЦ – УУУ – АУА – ЦАА – АУЦ – УАА .
Які амінокислоти повинні перенести т-РНК до місця синтезу білка, закодованого цією ділянкою і-РНК, і які антикодони повинні мати ці т-РНК?
13. Фрагмент одного з поліпептидних ланцюгів ферменту підшлункової залози – рибонуклеази – складається з 9 амінокислот:
Глі – Асп – Про – Тир – Вал – Про – Вал – Гіс – Фен.
Визначте будову ділянки і-РНК, яка кодує цей поліпептидний ланцюг, і типи т-РНК, що беруть участь у синтезі білка.
14. У систему для штучного синтезу білка внесли т-РНК із такими антикодонами: ГЦУ, УУА, АЦА, ЦУА.
Які амінокислоти братимуть участь у біосинтезі білка?
15. Фрагмент молекули білка міоглобіну містить амінокислоти в такому порядку: Ала – Глу – Тир – Сер – Глн. Визначте структуру ділянки ДНК, яка кодує цю послідовність амінокислотних залишків.

Розділ 2. Корпускулярна генетика

Тема 2.1. Ген і життя

Ріст, розвиток і розмноження організмів базується на *поділі клітин* (мітоз, мейоз, амітоз, ендомітоз), тобто процесі, під час якого одна клітина ділиться на дві зазвичай ідентичні дочірні клітини. Цьому передуює подвоєння кожного гена в геномі в процесі, що називається реплікацією ДНК. Копії створюються за допомогою ферментів ДНК-полімераз, які «читають» шаблонний ланцюг подвійної спіралі ДНК і синтезують новий комплементарний ланцюг. Оскільки подвійна спіраль ДНК тримається разом завдяки спаровуванню комплементарних нуклеотидів, послідовність одного ланцюга повністю визначає послідовність іншого, тому тільки один ланцюг повинен бути прочитаний ферментом, щоб створити точну копію. Процес *реплікації ДНК напівконсервативний*, тобто копії геному, який успадковує кожна дочірня клітина, містить один оригінал і один новосинтезований ланцюг ДНК.

Після того, як реплікація ДНК завершилась, клітина повинна фізично розділити дві копії геному і розподілити їх по двох клітинах. У прокариотів – бактерій і архей – це, як правило, відбувається за допомогою відносно простого *процесу бінарного поділу*, при якому кожен з кільцевих геномів чіпляється до клітинної мембрани і розподіляється по дочірнім клітинам в момент, коли мембрани вигинаються, щоб розділити цитоплазму на дві обмежені мембраною порції. Бінарний поділ відбувається дуже швидко в порівнянні з показниками клітинного поділу в еукаріотів. У останніх процес є складнішим, відомий як *клітинний цикл*. Реплікація ДНК відбувається під час S-фази цього циклу, в той час як процес поділу хромосом і розподілу цитоплазми відбувається під час фази М. У багатьох одноклітинних еукаріотів, таких як дріжджі, розмноження брунькуванням є звичайним явищем, що призводить до асиметричного поділу цитоплазми по двох дочірніх клітинах.

В організмів, що розмножуються статевим шляхом, спеціалізована форма клітинного поділу – *мейоз* продукує клітини, які називаються *гаметами* або *зародковими клітинами*, які є *гаплоїдними*, або містять лише одну копію кожного гена. Гамети, що виробились в жіночих статевих органах, називаються *яйцеклітинами*, а ті, що виробляються в чоловічих – *сперміями*. Дві гамети

зливаються, утворюючи запліднену яйцеклітину – *зиготу*, що містить *диплоїдний набір генів*: одну копію від матері та одну від батька.

В процесі мейотичного поділу клітин, може інколи трапляється *генетична рекомбінація* або *кросинговер*, у якому ділянка ДНК на одній хроматиді міняється місцями з гомологічною ДНК ділянкою на сестринській хроматиді. Це не має жодного ефекту, якщо алелі на хроматидах ті самі, але в іншому випадку призводить до пересортування пов'язаних між собою різних алелів. Менделевський принцип незалежного розподілення стверджує, що кожен із двох батьківських генів для кожної ознаки сортується незалежно в гамети: ті алелі, які організм успадковує для однієї ознаки, не мають стосунку до алелів, які він успадковує для іншої ознаки. Це насправді вірно тільки для генів, які не розміщені на тій же хромосомі, або принаймні розташовані дуже далеко один від одного на одній хромосомі. Чим ближче два гени лежать на одній хромосомі, тим більше вони будуть пов'язані в гаметах і найчастіше вони успадковуються разом. Гени, які розташовані дуже близько на хромосомі успадковуються разом, тому що вкрай мало ймовірно, що точка перетину під час кросинговеру трапиться між ними. Це називається *зчепленим успадкуванням*.

Література:

1. Жуков-Вережников Н. И. Теория генетической информации / Н. И. Жуков-Вережников. — М. : Мысль, 1966. — 320 с.
2. Уотсон Дж. Молекулярная биология гена / Дж. Уотсон ; пер. с англ. М. И. Лермана. — М. : Мир, 1967. — 461 с.
3. Фейгинсон Н. И. Корпускулярная генетика / Н. И. Фейгинсон. — М. : Сельхозиздат, 1963. — 544 с.
4. Загальна і молекулярна генетика : практикум / С. В. Демідов, В. Ф. Безруков, А. В. Сиволоб [та ін.]. — К. : Фітосоціоцентр, 2005. — 239 с.
5. Ларцева С. Х. Практикум по генетике / С. Х. Ларцева, М. К. Муксинов. — М. : Агропромиздат, 1985. — 288 с.

Питання для самоперевірки:

1. Самець морської свинки що має довгу чорну кучеряву шерсть, схрещений з самицею, шерсть якої кучерява коротка та біла. В декількох приплодах від цієї пари отримали 15 кучерявих короткошерстих чорних тварин, 13 кучерявих довгошерстих чорних, 4 гладеньких короткошерстих чорних та 5 гладеньких довгошерстих

чорних. Якими є генотипи батьків? Яким в очікуване співвідношення рівних класів? Доведіть статистично, чи відповідає розщеплення очікуваному співвідношенню?

2. У собак чорне забарвлення шерсті визначається геном В, коричневе – в, суцільне – S, пістряве – s. А) Коричневий батько і чорно-пістрява мати мають 5 цуценят: 1 чорний, 1 коричневий, 1 чорно-пістрявий, 2 коричнево-пістряві. Які генотипи батьків? Б) У чорних батьків 6 цуценят – всі чорні. Якими є можливі генотипи батьків? Чи можна визначити це так само точно, як і в першому випадку?

3. Від схрещування двох сортів полуниці, один з яких має «вуса» та червоні ягоди, а у іншого ягоди білі і «вуса» відсутні, рослини F_1 мають «вуса» та рожеві ягоди. Чи можна вивести сорт з рожевими ягодами та безвусий?

4. У томатів червоне забарвлення плоду визначається домінантним геном R, жовте – r; нормальний зріст рослин – D, карликовий – d. Є сорти жовто-плідний нормальний та червоно-плідний карликовий. Як з цим вихідним матеріалом доцільніше отримати гомозиготні форми: червоно-плідну нормальну та жовто-плідну карликову? Яку легше отримати?

5. За даними шведських генетиків, деякі форми шизофренії успадковуються як домінантні ознаки. При цьому у гомозигот пенетрантність дорівнює 100%, у гетерозигот – 20%. Визначить ймовірність народження хворих дітей в родині, де один з батьків гетерозиготний, а інший нормальний у відношенні ознаки, що аналізується. Визначити ймовірність народження хворих дітей у шлюбі двох гетерозиготних батьків.

6. Здоровий чоловік-альбінос одружується зі здоровою жінкою, чийм батьком був гемофілік, а мати – альбіносом. Які діти можуть народитися в цьому шлюбі і в якій пропорції?

Тема 2.2. Ген в хромосомах і мутаціях

Гени в хромосомах розташовуються лінійно. Місце в хромосомі, де знаходиться даний ген, називається *локусом* цього гена. Певний локус може займати одна з форм одного й того ж гена – *домінантна*, *рецесивна* або інша. Такі різні стани гена називаються *алелями*. Для більшості генів відомі лише два алелі – домінантний та рецесивний.

Алелі гена, розташовані в тотожних локусах гомологічних хромосом, можуть бути однаковими – домінантними (AA) або рецесивними (aa). Таке сполучення пари алелей одного гена називається *гомозиготним*. Якщо ген представлений двома різними алелями (Aa), то такий стан буде *гетерозиготним*.

Існує хромосомна теорія спадковості, теорія, згідно якої хромосоми, укладені в ядрі клітки, є носіями генів і є матеріальною основою спадковості, тобто спадкоємність властивостей організмів у ряді поколінь визначається спадкоємністю їх хромосом. *Хромосомна теорія спадковості* сформульована у 1911-1926 рр. Т. Х. Морганом за результатами своїх досліджень. За її допомогою з'ясовано матеріальну основу законів спадковості, встановлених Г. Менделем, і те, чому в певних випадках успадкування тих чи інших ознак від них відхиляється. Основні положення хромосомної теорії спадковості такі:

- гени розташовані в хромосомах у лінійному порядку;
- різні хромосоми мають неоднакові набори генів, тобто кожна з негомологічних хромосом має свій унікальний набір генів;
- кожен ген займає в хромосомі певну ділянку; алельні гени займають у гомологічних хромосомах однакові ділянки;
- усі гени однієї хромосоми утворюють групу зчеплення, завдяки чому деякі ознаки успадковуються зчеплено; сила зчеплення між двома генами, розташованими в одній хромосомі, обернено пропорційна відстані між ними;
- зчеплення між генами однієї групи порушується внаслідок обміну ділянками гомологічних хромосом у профазі першого мейотичного поділу (процес кросинговеру);
- кожен біологічний вид характеризується певним набором хромосом (каріотипом) – кількістю та особливостями будови окремих хромосом.

Генні мутації. Хоча реплікація ДНК під час мейозу або мітозу відбуваються з досить великою точністю, час від часу трапляються помилки, які приводять до зміни послідовності нуклеотидів у ланцюжку ДНК. Таке явище називається *мутацією гена*. Мутація може бути спричинена заміною однієї пари основ на іншу, а також втратою нуклеотидів чи появою одного або кількох нових нуклеотидів. Більш суттєві наслідки будуть у випадку втрати або появи нуклеотидів. Тоді порядок прочитання триплетів неминуче зсуюється на одну-дві основи вправо або вліво, внаслідок чого

генетичний код зчитується неправильно. Якщо випали чи добавились одночасно три основи, то зміни торкнуться лише однієї амінокислоти, а решта ланцюжка залишиться нормальною.

Генні мутації, що виникають у гаметах, справляють на організм різноманітний вплив. Більшість із них є летальними, оскільки викликають дуже серйозні порушення розвитку. Відомо, наприклад, що у людини біля 20% вагітностей закінчуються природним викиднем протягом 12 тижнів з моменту зачаття, і близько половини цих випадків спричинені генними мутаціями.

Мутації – зміни генетичного матеріалу (звичайно ДНК або РНК; рис. 16). Мутації можуть бути викликані помилками копіювання генетичного матеріалу протягом поділу клітини, опроміненням жорсткою радіацією, хімічними речовинами (мутагенами), вірусами або можуть відбуватися свідомо під клітинним контролем протягом таких процесів як, наприклад, мейоз або гіпермутація. У багатоклітинних організмах мутації можуть бути підрозділені на *генеративні мутації*, які можуть бути передані нащадкам, і *соматичні мутації*. Останні не можуть передаватися до нащадків у тварин. Рослини іноді можуть передавати соматичні мутації своїм нащадкам безстатеву або статеву (у випадку, коли брунька розвивається в соматично зміненій частині рослини).

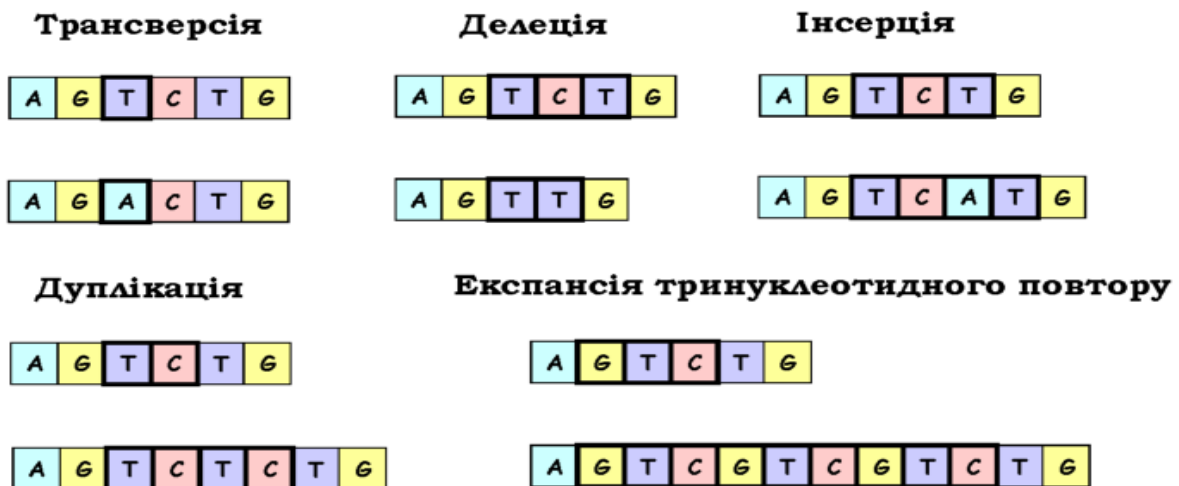


Рис. 16. Типи генних мутацій

Мутації розглядаються як рушійна сила еволюції, де менш сприятливі (або шкідливі) мутації видаляються з генофонду природним відбором, проте як сприятливі (вигідні) прагнуть накопичуватися. Нейтральні мутації визначаються як мутації, чий ефекти не впливають на виживання видів або індивідуумів, які

складають види. Вони також можуть накопичуватися. Переважна більшість мутацій не мають ніякого ефекту, тому що механізми репарації ДНК (ремонт ДНК) можуть виправити більшість змін перед тим, як вони стануть постійними мутаціями, і багато організмів мають механізми для усунення інакше постійно видозмінених соматичних клітин.

Мутації були відкриті де Фрізом у 1900 р., спостерігаючи за мінливістю енотери (*Oenothera*).

Послідовність ДНК гена може бути змінена безліччю шляхів. Генетичні мутації мають різні ефекти на здоров'я залежно від того, де вони відбуваються і чи змінюють вони функцію важливих білків. Структурно, мутації можуть бути класифіковані, як:

- Невеликі мутації, що охоплюють один або декілька нуклеотидів, зокрема:

- *Точкові мутації*, часто викликані хімічними речовинами або помилками при реплікації ДНК, являють собою заміну одного нуклеотиду іншим. Найбільші загальні – заміна пурину на пурин ($A \leftrightarrow G$) або піримідину на піримідин ($C \leftrightarrow T$). Така заміна може бути викликана азотистою кислотою, помилкою спарювання основ або мутагенними аналогами основ, наприклад, 5-бромо-2-дезоксидурином (BrdU). Менш загальний випадок – *трансверсія*, або заміна пурину на піримідин або піримідину на пурин ($C/T \leftrightarrow A/G$). Точкова мутація може бути нейтралізована іншою точковою мутацією, в якій нуклеотид змінюється назад до свого оригінального стану (дійсна реверсія) або додатковою мутацією де-небудь в іншому місці, яка приводить до відновлення функціональності гена (*додаткова реверсія*). Такі зміни класифікуються як переходи або трансверсії. Приклад трансверсії – аденін, що перетворюється на цитозин. Точкові мутації, які відбуваються в межах області гена що кодує білки, можуть бути класифіковані на три види, залежно від того, для чого використовуються помилкові кодони:

- *Безмовні мутації*: які кодують ту ж саму амінокислоту.
- *Міссенс-мутації*: які кодують іншу амінокислоту.
- *Нонсенс-мутації*: які кодують код зупинки (стоп-кодон) трансляції білка.

- *Вставки* додають один або більше нуклеотидів до ДНК. Вони звичайно викликані мобільними генетичними елементами, або

помилками протягом копіювання елементів, що повторюються (наприклад АТ повторення). Вставки в кодуючі області гена можуть змінювати сплайсинг мРНК або викликати зсув рамки зчитування (англ. *frameshift*), обидва типи мутацій можуть значно змінити продукт гена. Вставки можуть бути звернені делецією мобільного генетичного елемента.

- *Делеції* видаляють один або більше нуклеотидів із ДНК. Подібно до вставок, ці мутації можуть викликати зсув рамки зчитування гена. Вони незворотні.
- Великі мутації в хромосомній структурі, зокрема:
 - *Ампліфікації* (або *дублювання гена*) приводять до створення багатьох копій хромосомних областей, збільшуючи дозування генів, розміщених в їхніх межах.
 - Делеції великих хромосомних областей приводять до втрати генів в межах цих областей.
 - Мутації, чий ефект – зіставити разом окремі шматки ДНК, що може привести до створення гібридних генів з новою функціональністю (наприклад *bcg-abl*). Вони включають:
 - *Хромосомні транслокації*: обмін частинами генів між негомологічними хромосомами.
 - *Інтерстиціальні (проміжні) делеції*: видалення областей ДНК з єдиної хромосоми, таким чином сполучаючи наперед віддалені гени.
 - *Хромосомні інверсії*: зміна орієнтації хромосомного сегменту.
 - *Втрата гетерозиготності*: втрата одного алелю, шляхом делеції або рекомбінації, в організмах які перед тим мали два.

За ефектом на функції процеси виділяють такі:

- *Мутації втрати функції* приводять до виробу гена, що має зменшену або немає функції. Коли алель має повну втрату функції (нульовий алель), така мутація часто називається *аморфною мутацією*. Фенотипи, пов'язані з такими мутаціями, частіше всього рецесивні, але є винятки – коли організм гаплоїдний або коли зменшене дозування продукту гена мале для підтримання нормального фенотипу (*гаплонедостатність*).

- *Мутації отримання функції* замінюють продукт гена таким чином, що він набуває нової аномальної функції. Такі мутації звичайно мають домінантний фенотип.
- *Домінантні негативні мутації* (також відомі як *антиморфні мутації*) мають змінений продукт гену, який діє антагонічно до алелю дикого типу. Такі мутації звичайно приводять до зміненої молекулярної функції (часто недіючої) і характеризуються домінантним або напів-домінантним фенотипом. Синдром Марфана у людини – приклад домінантної негативної мутації, яка проявляється як аутосомна домінантна хвороба. За цими умовами, дефектний глікопротеїн що кодується зміненим геном фібріліну (FBN1) протидіє продукту алелю.

- *Смертельні (летальні) мутації* – зміни, які приводять до фенотипу, нездібному до ефективного відтворення.

За аспектом зміненого фенотипу процеси виділяють такі:

- *Морфологічні мутації* звичайно впливають на зовнішність індивідуума. Мутації можуть змінити висоту рослини або змінити вигляд її насіння від гладкого до грубого.
- *Біохімічні мутації* приводять до пошкоджень, що зупиняють ферментний шлях. Часто, морфологічні мутанти – прямий результат мутації завдяки ферментному шляху.

Спеціальні категорії є такими:

- *Умовна мутація* – зміна, яка має фенотип дикого типу за певними природними умовами і мутантний фенотип за певними умовами. Умовні мутації також можуть бути смертельними.

Причини мутацій: Два класи – спонтанні мутації (молекулярний розпад) і вимушені мутації, викликані мутагенами. Спонтанні мутації на молекулярному рівні включають:

- *таутомерію* – в основі замінюється розташування водневого атома;
- *депуринацію* – втрату пурину (А або G);
- *деамінацію* – заміну нормальної основи на нетипову; C → U, (може бути виправлений механізмами ремонту ДНК), або спонтанна деамінація 5-метилцитозину (непоправна), або A → HX (гіпоксантин);
- *транзицію* – зміни пурину на інший пурин, або піримідину на піримідин;
- *транс версію* – пурин стає піримідином або навпаки.

Вимушені мутації на молекулярному рівні можуть бути викликані:

- Хімічними речовинами –
 - Нітрозогуанадин (Nitrosoguanidine, NTG).
 - Аналоги основ (наприклад BrdU).
 - Прості хімічні речовини (наприклад кислоти).
 - Алкілюючі агенти (наприклад, N-етил-N-нітрососечовина, англ. N-ethyl-N-nitrosourea, ENU)). Ці агенти можуть діяти на ДНК як при реплікації, так і в інший час. На відміну, аналог основи може тільки видозмінити ДНК якщо він включається при реплікації ДНК. Кожний з цих класів хімічних мутагенів має певні ефекти, які приводять до транзицій, трансверсій або делецій.
 - Метилируючі агенти (наприклад етан-метил-сульфонат, англ. *ethane methyl sulfonate, EMS*)).
 - Поліциклічні вуглеводні (наприклад бензопірен, знайдений у вихлопах двигунів внутрішнього згорання).
 - Інтеркаляційні агенти (наприклад, бромистий етідій, англ. *ethidium bromide*).
 - Крослінкери або агенти поперечного зшивання ДНК (наприклад, платина).
 - Окислювальне пошкодження, викликане кисневими радикалами.
- Радіація або випромінювання –
 - Ультрафіолетове випромінювання (неіонізуюче випромінювання) – збуджує електрони до вищого рівня енергії та визиває хімічні реакції інакше неможливі. Дві нуклеотидні основи ДНК – цитозин та тимін – найуразливіші до збудження, яке може замінити властивості спаровування цих основ.
 - Іонізуюча радіація.

У ДНК існують так звані *гарячі точки*, де мутації відбуваються до 100 разів частіше, ніж у решті ДНК. Гаряча точка може знаходитися в незвичайній основі, наприклад, 5-метилцитозині.

Частота мутацій також відрізняється для різних видів. Еволюційні біологи запропонували, що вищі частоти мутації вигідні в деяких ситуаціях, тому що вони дозволяють організмам еволюціонувати і тому пристосувати швидше до своїх навколишніх середовищ. Наприклад, багатократна дія антибіотиків на бактерій і

відбір стійких мутантів може привести до відбору бактерій, які мають вищі частоти мутацій, ніж оригінальна популяція (мутаторна лінія).

Література:

1. Жуков-Вережников Н. И. Теория генетической информации / Н. И. Жуков-Вережников. — М. : Мысль, 1966. — 320 с.
2. Уотсон Дж. Молекулярная биология гена / Дж. Уотсон ; пер. с англ. М. И. Лермана. — М. : Мир, 1967. — 461 с.
3. Фейгинсон Н. И. Корпускулярная генетика / Н. И. Фейгинсон. — М. : Сельхозиздат, 1963. — 544 с.
4. Загальна і молекулярна генетика : практикум / С. В. Демідов, В. Ф. Безруков, А. В. Сиволоб [та ін.]. — К. : Фітосоціоцентр, 2005. — 239 с.
5. Ларцева С. Х. Практикум по генетике / С. Х. Ларцева, М. К. Муксинов. — М. : Агропромиздат, 1985. — 288 с.

Питання для самоперевірки:

1. Поясніть поняття «мутації», «генні мутації».
2. Яка класифікація мутацій за структурою?
3. Яка класифікація мутацій за аспектом зміненого фенотипу?
4. Яка класифікація мутацій за ефектом на функції?
5. Які причини мутацій?

Тема 2.3. Ген і код спадковості

Генетичний код – це сукупність знаків, символів та система правил, згідно з якими структурна інформація, що міститься в нуклеїнових кислотах, може бути трансформованою в специфічну первинну структуру поліпептидів, яка, в свою чергу, визначає всі біологічні властивості білкових молекул.

Виявлено такі особливості генетичного коду:

- 1) генетичний код *триплетний* (кожна амінокислота кодується трьома нуклеотидами);
- 2) *неперекривний* (сусідні триплети не мають спільних нуклеотидів);
- 3) *вироджений* (за винятком метіоніну і триптофану всі амінокислоти мають більше одного кодону);
- 4) *універсальний* (в основному однаковий для всіх живих організмів);

- 5) у кодонах для однієї амінокислоти перші два нуклеотиди, як правило, однакові, а третій – варіює;
- 6) має *лінійний порядок зчитування* і характеризується *колінеарністю*, тобто збігом порядку розташування кодонів в іРНК з порядком розташування амінокислот в синтезуючому поліпептидному ланцюзі.

ДНК – молекулярна основа спадковості (рис. 17). Кожна молекула ДНК є подвійною ланцюгом з нуклеотидів. Кожен нуклеотид складається з азотистої основи, цукру і фосфатної групи. Молекула ДНК складається з двох ланцюгів, орієнтованих азотистими основами один до одного. Ця двохланцюгова молекула спиралізована. В цілому структура молекули ДНК отримала назву *подвійної спіралі*.

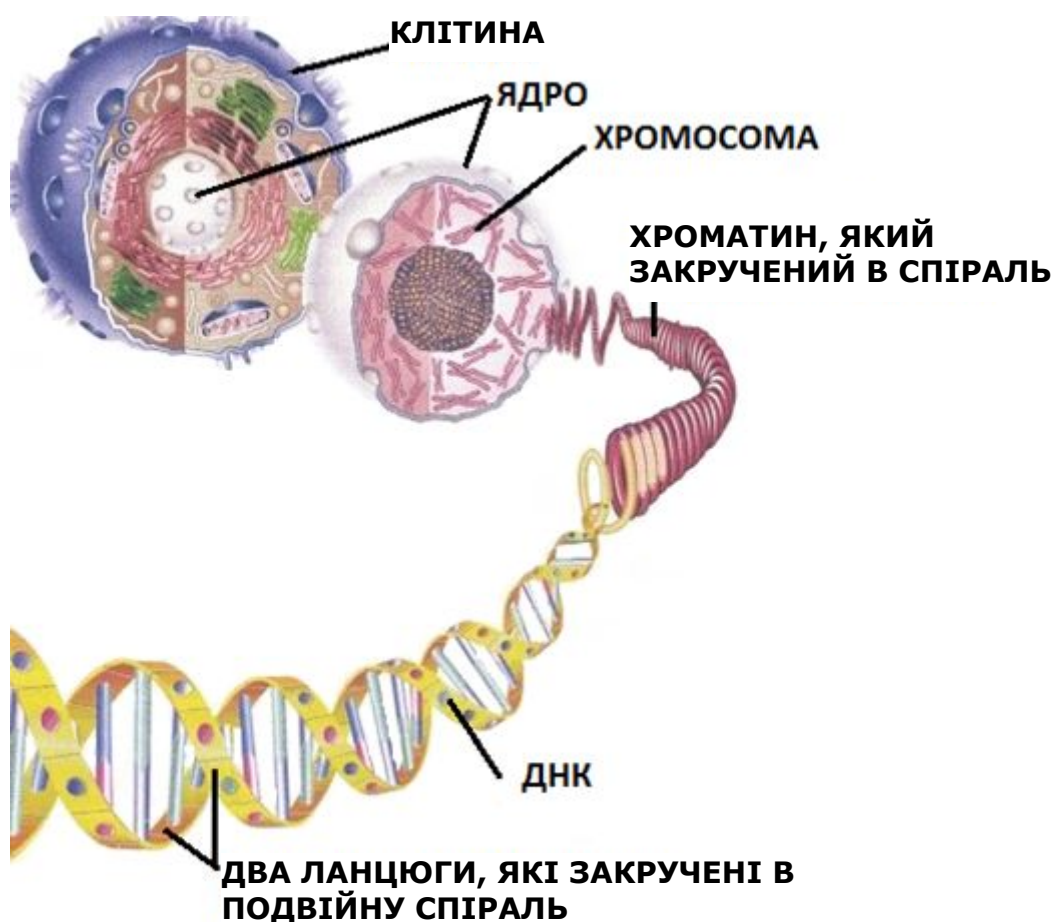


Рис. 17. Ланцюг ДНК і його спіралізація, упаковка в клітині

У ДНК зустрічається чотири види азотистих основ (аденін, гуанін, тимін і цитозин). Азотисті основи одного з ланцюгів з'єднані з азотистими підставами іншого ланцюга водневими зв'язками згідно з принципом комплементарності: аденін з'єднується тільки з

тиміном, а гуанін тільки з цитозином. Ген – це суворо конкретна ділянка ДНК, що складається з певної кількості нуклеотидів, розташованих в точній комбінації. Послідовність нуклеотидів дозволяє «кодувати» генетичну інформацію.

Послідовності нуклеотидів у генах транслюються клітинами для вироблення ланцюга амінокислот і синтезу білків – порядок амінокислот у білку відповідає порядку нуклеотидів в гені. Ця зв'язок між послідовністю нуклеотидів і послідовністю амінокислот називається *генетичним кодом*. Амінокислоти в білку визначають, яким чином вони складають тривимірну форму, яка, у свою чергу, відповідає за функцію білка. Білки виконують практично всі функції необхідні для життєдіяльності клітин. Зміна послідовності основ у тій ділянці молекули ДНК, яка несе генетичну інформацію (гені) може змінити послідовність амінокислот білка, змінивши його форму та функції, що часто призводить до негативного впливу на функціонування клітин і організму в цілому.

Поява нових методів аналізу ДНК, дозволяє більш детально вивчити структуру хромосом. Метод *цитогенетичного картування*, можна назвати поглядом з «висоти пташиного польоту» стосовно тих технік, які доступні зараз для генетичного дослідження. Так, основною метою проведення відомого проекту «Геном людини» є виявлення і визначення послідовності більш ніж 30000 генів ДНК людини.

Кожен організм характеризується певним набором хромосом – каріотипом (рис. 18). Сукупність генів індивідуума називається геномом. Природно, весь геном неможливо укласти в одну ДНК. Геном *Homo sapiens* розбитий на 23 пари молекул ДНК.

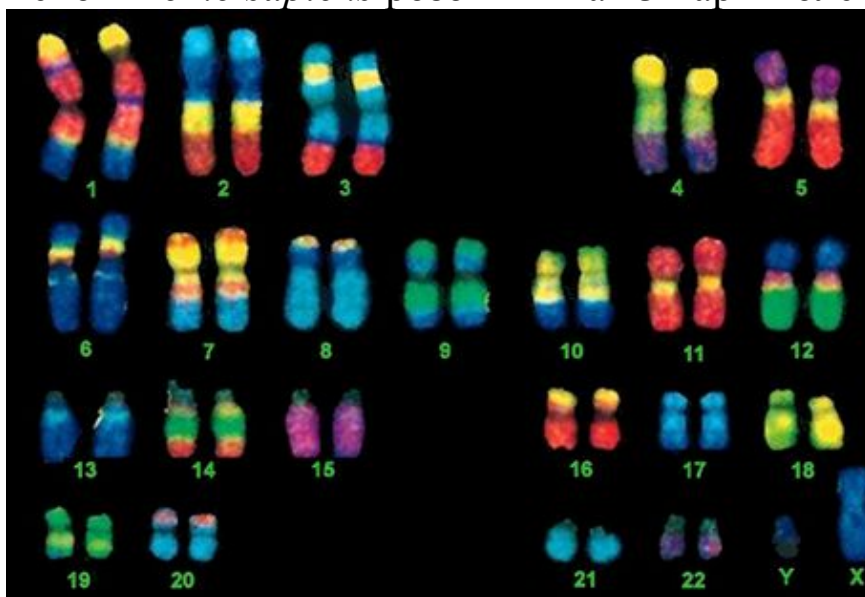


Рис. 18. Каріотип людини

Одна пара молекул ДНК називається *хромосомою* (рис. 19). Генетична інформація кожної людини зберігається в 23 пар хромосом, які дуже відрізняються розмірами і формою. Хромосома 1 – найбільша, її розмір більш ніж в три рази більше, ніж розмір 22 хромосоми (і часто таку хромосому обирають як тестер). Двадцять третя пара хромосом – це дві спеціальні хромосом, X і Y, які визначають нашу стать. Жінки мають пару X-хромосом (46, XX), в той час як у чоловіків ця пара складається з однієї X і однієї Y-хромосоми (46, XY).

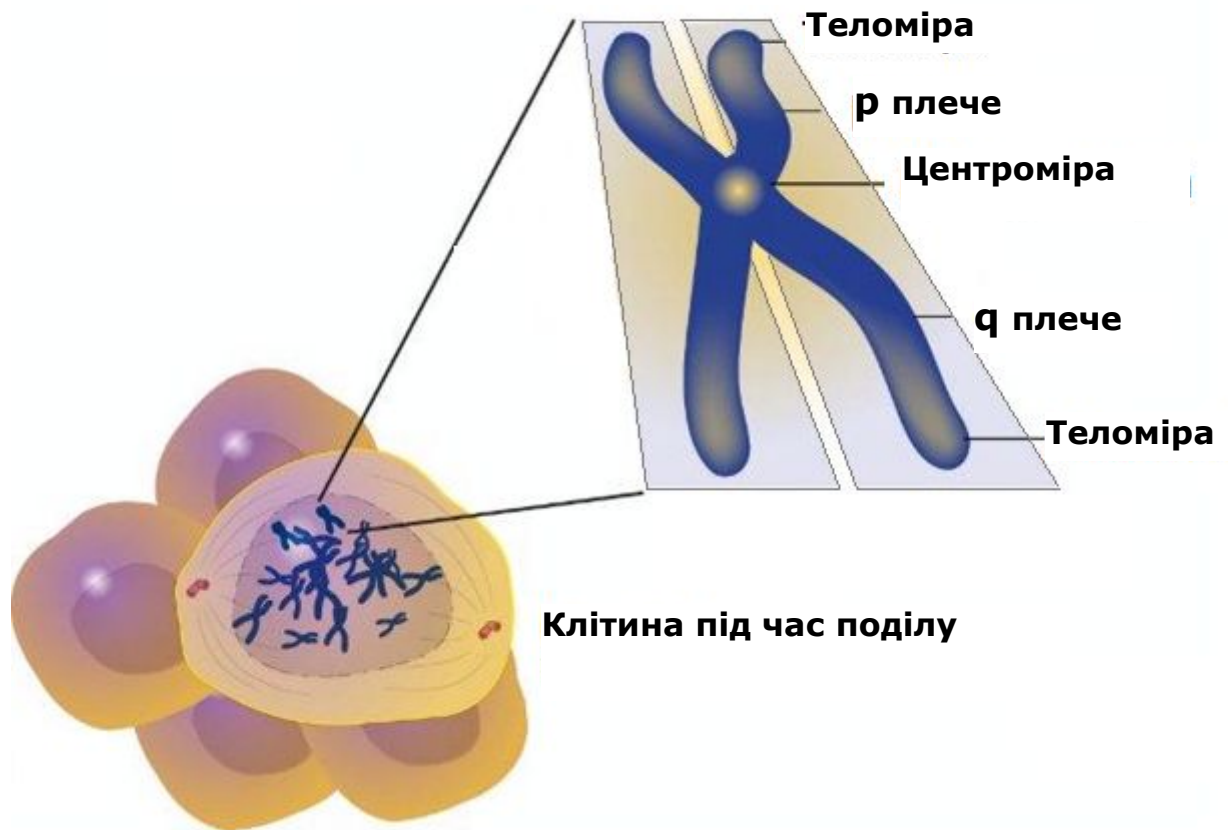


Рис. 19. Будова паличкоподібної хромосоми, її розміщення в еукаріоті

Число хромосом у каріотипі більшості видів живих організмів парне. Це пояснюється тим, що у соматичних клітинах знаходяться дві однакові за формою і розміром хромосоми – одна з батьківського організму, інша – з материнського. Хромосоми, які однакові за формою і розміром й несуть однакові гени, називають *гомологічними*. З кожної пари гомологічних хромосом у статеві клітини потрапляє лише одна, і тому хромосомний набір гамет називають *одинарним* або *гаплоїдним*.

Це зображення 23 пар людських хромосом. Вони пофарбовані і розміщені в міру зменшення розміру. Наявність в останній парі Y хромосоми, свідчить про те, що цей набір хромосом – чоловічий.

Література:

1. Жуков-Вережников Н. И. Теория генетической информации / Н. И. Жуков-Вережников. — М. : Мысль, 1966. — 320 с.
2. Уотсон Дж. Молекулярная биология гена / Дж. Уотсон ; пер. с англ. М. И. Лермана. — М. : Мир, 1967. — 461 с.
3. Фейгинсон Н. И. Корпускулярная генетика / Н. И. Фейгинсон. — М. : Сельхозиздат, 1963. — 544 с.
4. Загальна і молекулярна генетика : практикум / С. В. Демідов, В. Ф. Безруков, А. В. Сиволоб [та ін.]. — К. : Фітосоціоцентр, 2005. — 239 с.
5. Ларцева С. Х. Практикум по генетике / С. Х. Ларцева, М. К. Муксинов. — М. : Агропромиздат, 1985. — 288 с.

Питання для самоперевірки:

1. Ген. Визначення поняття.
2. Структура нуклеотиду ДНК.
3. Характеристика процесу реплікації ДНК.
4. Будова нуклеотиду РНК.
5. мРНК, структура і функції.
6. тРНК, будова, участь в процесі трансляції.
7. рРНК, будова та функції.
8. Відмінності в структурі і функції між ДНК і РНК.
9. Поняття генетичного коду.
10. Властивості генетичного коду.

Тема 2.4. Сучасність гену і селекція

Сучасний стан теорії гена. У результаті досліджень елементарних одиниць спадковості сформувалось уявлення, яке носить загальну назву *теорії гена*. Основні положення цієї теорії:

1. Ген займає певну ділянку (*локус*) у хромосомі.
2. *Ген (цистрон)* – частина молекули ДНК, яка має певну послідовність нуклеотидів, являє собою функціональну одиницю спадкової інформації. Кількість нуклеотидів, які входять до складу різних генів, різна.

3. Всередині гена можуть відбуватися рекомбінації (до неї здатні частини цистрона – *рекони*) і мутації (до них здатні частинки цистрона – *мутони*).

4. Існують *структурні* і *функціональні* гени.

5. *Структурні гени* кодують синтез білків, але ген не бере безпосередньої участі у синтезі білка. ДНК – матриця для молекул іРНК.

6. *Функціональні гени* контролюють і спрямовують діяльність структурних генів.

7. Розташування триплетів із нуклеотидів у структурних генах колінеарне до амінокислот у поліпептидному ланцюзі, який кодується даним геном.

8. Молекули ДНК, які входять до складу гена, здатні до репарації, тому не всі пошкодження гена ведуть до мутації.

9. Генотип складається з окремих генів (дискретний), але функціонує як єдине ціле. На функцію генів впливають фактори як внутрішнього, так і зовнішнього середовища.

Фенотипова різноманітність особин, що мають однакові генотипи, але розвиваються в різних умовах середовища, називаються *модифікаційною мінливістю*. Для розвитку будь-якої ознаки необхідними є наявність генів, що визначають можливість розвитку певних ознак, властивостей, і умови зовнішнього середовища. Наприклад, відсутність йоду в раціоні дитини може спричинити розвиток кретинизму (затримки фізичного та психічного розвитку); авітаміноз або гіповітаміноз вагітної жінки – до розвитку вовчої паці у немовляти тощо. Але навіть якщо ознака розвивається нормально, ступінь її вираженості може бути різним. Це пов'язане з тим, що незмінний генотип завжди має здатність визначати норму реакції організму за кожною ознакою (тобто варіювання фенотипів при наявності однакових генотипів).

Норма реакції – це генотипово визначена здатність організму контролювати ступінь вираженості ознак у певних межах залежно від умов зовнішнього середовища. Різні ознаки мають відмінний розмах модифікаційної мінливості. Норма реакції генотипу виражається у граничних позитивних та негативних модифікаціях кількісної ознаки та у модифікаційній присутності або відсутності якісної ознаки. Крайнім випадком є такі ознаки, які мають однозначну норму реакції, тобто певному генотипу відповідає тільки один певний фенотип (наприклад, групи крові у людини та тварин).

Існування норми реакції, яка зумовлює модифікаційну мінливість, має велике значення в еволюції та селекції. Ця властивість організмів дозволяє їм пристосовуватися до різноманітних умов середовища, що різко змінюються, витримувати несприятливі умови життя та залишати потомство.

Основними методами селекції є відбір, гібридизація з використанням гетерозису та цитоплазматичної чоловічої стерильності, поліплоїдія та мутагенез.

Завданням селекції тварин є виведення нових або удосконалення існуючих порід свійських тварин певного біологічного виду, які мають цінні для людини спільні ознаки і властивості й чітко відрізняють особин цієї породи від інших представників виду.

Модифікаційна мінливість є спадково зумовленою, тому що вона визначається існуванням норми реакції організму за кожною ознакою, а норма реакції, в свою чергу, чітко контролюється генотипом. Хоча якщо одержувати потомство від організмів з однаковим генотипом, але різною вираженістю ознаки, воно буде одноманітним, тобто нащадки у будь-якому випадку матимуть як малу, так і середню та високу ступінь вираженості ознаки. Отже, модифікаційні зміни не успадковуються.

Більшу частину всіх мутацій складають генні мутації. Зміна будови гена призводить до зміни будови й активності кодованого цим геном білка (ферменту), що, в свою чергу, призводить до зміни якогось-небудь ознаки.

Геномні мутації, виражені в кратному гаплоїдному збільшенні кількості хромосом, називаються *поліплоїдією*. Організми, що розвиваються з поліплоїдних клітин, називаються *поліплоїдами*. В залежності від кількості гаплоїдних наборів в каріотипі, поліплоїди поділяються на триплоїди ($3n$), тетраплоїди ($4n$), гексаплоїди ($6n$) тощо.

Мутації, як правило, шкідливі для організму і нерідко бувають причиною спадкових захворювань, каліцтв або загибелі особини ще на стадії зародкового розвитку. Разом із тим, постійно існуючий у природних популяціях мутаційний процес підвищує рівень генетичного різноманіття і створює резерв спадкової мінливості – основу для дії природного відбору та еволюції. Точно так само штучний мутагенез створює матеріал для штучного відбору і селекції.

Література:

1. Жуков-Вережников Н. И. Теория генетической информации / Н. И. Жуков-Вережников. — М. : Мысль, 1966. — 320 с.
2. Уотсон Дж. Молекулярная биология гена / Дж. Уотсон ; пер. с англ. М. И. Лермана. — М. : Мир, 1967. — 461 с.
3. Фейгинсон Н. И. Корпускулярная генетика / Н. И. Фейгинсон. — М. : Сельхозиздат, 1963. — 544 с.
4. Загальна і молекулярна генетика : практикум / С. В. Демідов, В. Ф. Безруков, А. В. Сиволоб [та ін.]. — К. : Фітосоціоцентр, 2005. — 239 с.
5. Ларцева С. Х. Практикум по генетике / С. Х. Ларцева, М. К. Муксинов. — М. : Агропромиздат, 1985. — 288 с.

Питання для самоперевірки:

1. У соматичних клітинах кішки міститься $6,6 \times 10^{-9}$ мг ДНК. Яка кількість ДНК буде в сперматозоїдах цього виду тварин?
2. У соматичних клітинах коропа міститься $3,0 \times 10^{-9}$ мг ДНК. Яка кількість ДНК міститься триплоїдних клітинах коропа?
3. Як багато амінокислот закодовано в ланцюжку ДНК, який складається з 1500 нуклеотидів, якщо в ньому немає неінформативних послідовностей?
4. Яку кількість амінокислот матиме поліпептид, синтезований з матриці РНК, що складається з 801-го нуклеотиду, якщо в неї немає неінформативних послідовностей?
5. Скільки амінокислот закодовано в ланцюжку ДНК, який складається з 189 нуклеотидів, якщо два триплети безглузді?
6. Яка кількість нуклеотидів міститься в ланцюжку ДНК, що кодує поліпептид з 250 амінокислот, якщо 25% триплетів входять до складу інтронів?
7. Напишіть послідовність нуклеотидів ДНК, комплементарну до: АГГЦЦТАГГЦТААТАГЦЦГТТАА....
8. Молекула ДНК розпалася на два ланцюги. Один має таку будову: ТАГАЦТГГТАЦАЦТГГГТГАГГГ. Яку будову має другий ланцюг?
9. Ділянка гена має таку будову: ЦГГЦГЦТЦААААТЦГ Яку послідовність нуклеотидів матиме і-РНК, що синтезуватиметься на цьому ланцюгу?

10. Визначте послідовність амінокислот, якщо вони закодовані такою послідовністю нуклеотидів ДНК: ТЦТЦЦЦАААГАТГГЦ.....? Які зміни виникнуть у складі білка, якщо вилучити з ДНК перші два нуклеотиди, другий і третій зліва нуклеотиди?
11. Які амінокислоти синтезуватимуться на іРНК з таким змістом нуклеотидів: УУУЦЦУУЦАААГГГАУГАГГУ?
12. Менший ланцюг мономерів у молекулі інсуліну (так званий «ланцюг А») закінчується такими амінокислотами: лейцин-тирозин-аспарагін-тирозин-цистеїн-аспарагін. Якою послідовністю нуклеотидів ДНК закінчується відповідний ген?
13. Якою послідовністю нуклеотидів ДНК кодується ділянка білка, якщо він має таку будову: пролін-валін-аргінін-пролін-лейцин-цистеїн-аспарагін?
14. У людини гормон глюкагон спричинює розпад глікогену і підвищення змісту глюкози в крові. Він містить таку послідовність амінокислот: треонін-серин-аспарагін-тирозин-серин-лізін-тирозин. Визначте відповідну послідовність нуклеотидів ДНК.
15. Вкажіть, які з перелічених амінокислотних замін виникли завдяки точковим мутаціям у ДНК: а) фенілаланін-лізін, б) гістодин-глутамін, в) лізін-аланін, г) пролін-серин, д) аланін-треонін, е) ізoleyцин-лейцин, є) фенілаланін-лейцин.
16. Довжина фрагмента ДНК 680 нм. Визначте кількість азотистих основ у даному фрагменті.
17. ДНК сперматозоїда людини містить 10^9 пар азотистих основ. Визначте довжину ДНК.
18. Молекула ДНК вірусу тютюнової мозаїки складається з 6500 нуклеотидів. Молекула одного з білків вірусу складається з 158 амінокислот. Визначте: а) довжину гена, який містить інформацію про структуру цього білка; б) скільки видів білка закодовано в РНК вірусу?
19. Альбумін сироватки крові людини має молекулярну масу 68400. Визначте: а) кількість нуклеотидів ДНК, які кодують цей білок; б) довжину гена. Молекулярна маса однієї амінокислоти – 100.
20. Один з ланцюгів ДНК має молекулярну масу 72450. Визначте кількість мономерів білка, закодованих у цій ДНК, якщо молекулярна маса одного нуклеотиду – 345.

21. Молекулярна маса білка 9000. Визначте довжину гена, який кодує цей білок, якщо молекулярна маса амінокислоти –100.
22. Ген має таку послідовність азотистих основ: АТАГЦАТЦГАЦЦЦЦЦАТ. Унаслідок мутації відбулося включення нуклеотиду з основою Ц після шостого нуклеотиду і втрата четвертого нуклеотиду одночасно. Як зміниться первинна структура білка, яку кодує цей ген, після такої мутації?

Розділ 3. Теорія генетичної інформації

Тема 3.1. Загальні аспекти теорії генетичної інформації

Генетична інформація – існування в клітинах організмів таких сукупностей генів, які зберігають відомості про послідовність процесів обміну речовин у періоди росту та розмноження, про склад, будову і функції білків та нуклеїнових кислот. Носієм генетичної інформації є нуклеїнові кислоти: ДНК та РНК.

Реалізація спадкової інформації знаходиться у прямій залежності від середовища, їхню взаємозалежність можна сформулювати у вигляді певних положень:

- Оскільки організми є відкритими системами, які існують як єдине ціле з умовами середовища, то і реалізація спадкової інформації відбувається під контролем середовища.
- Один і той же генотип здатний дати різні фенотипи, що визначається умовами, в яких реалізується генотип у процесі онтогенезу особини.
- У організмі можуть розвиватися тільки ті ознаки, які зумовлені генотипом (точніше – геномом). Фенотипова мінливість у межах норми реакції відбувається за кожною конкретною ознакою.
- Умови середовища можуть впливати на ступінь вираженості спадкової ознаки в організмів, які мають відповідний ген (*експресивність*), або на кількість особин, які проявляють відповідну ознаку (*пенетрантність*).

Живим організмам властива унікальна здатність до передачі генетичної інформації від покоління до покоління зі збереженням своїх спадкових властивостей. Матеріальним носієм відтворення спадкової інформації є нуклеїнова кислота, яка має для цього відповідну хімічну будову й біологічні властивості. У більшості організмів цю функцію виконує ДНК. Виняток становлять окремі віруси, в яких носієм інформації є РНК. За участю нуклеїнових кислот відбувається утворення всіх білків, які є матеріальною основою життєвих процесів. Кожний живий організм містить свої специфічні білки, якими він відрізняється від інших організмів. Інформація, що визначає особливості структури білків, закодована в ДНК і передається в ряді поколінь її молекулами.

Процес переносу генетичної інформації (однієї з форм біологічної пам'яті) є визначальним і дуже важливим для розвитку і

нормальної життєдіяльності клітин організму. Спрощено його можна зобразити такою схемою (рис. 20).



Рис. 20. Процес переносу генетичної інформації

Початкові знання з генетики пов'язані із такими процесами, як одомашнення та схрещування тварин і рослин ще у прадавні часи.

Фраза *закодувати* досить часто уживається, щоб позначити інформацію, яка міститься у генах, і необхідна для певної структури білка: «гени кодують білки». Найпростіша концепція: «один ген – один поліпептид (один білок)». Але один ген може кодувати і велику кількість різних поліпептидів залежно від регуляції його транскрипції (альтернативний сплайсинг). Гени кодують нуклеотидну послідовність мессенджер-РНК, або мРНК, транспортних РНК (тРНК) та рибосомальних РНК (рРНК). Усі ці види РНК необхідні для синтезу білків.

Гени впливають на зовнішність усіх організмів, у тому числі і людей, а також і на поведінку. На ці характеристики також впливають умови зовнішнього середовища та інші різні фактори. Ідентичні генетично близнята, які по суті є *клонами* унаслідок раннього поділу ембріону, мають однакову ДНК, але різні риси характеру, різні відбитки пальців тощо. Генетично ідентичні рослини накопичують

різні за розміром та насиченістю жирні кислоти у залежності від температури зовнішнього середовища.

Спадково зумовлені ознаки можуть не виявитися у фенотипі або через їх рецесивність, або під впливом тих або ін. чинників зовнішнього середовища. Якщо фенотип особи доступний безпосередньому спостереженню, то про її генотип з найбільшою повнотою можна судити на основі вивчення нащадків, отриманих у певних схрещуваннях. Індивідуальний розвиток організмів і формування їх ознак здійснюються на основі генотипу залежно від умов зовнішнього довкілля, одна з основоположних теорій Т. Моргана – хромосомна теорія спадковості. Наріжне положення цієї теорії полягає в тому, що за розвиток певних властивостей і ознак організму відповідальні суворо локалізовані ділянки – *гени*, розташовані в хромосомах в лінійному порядку. Процес подвоєння хромосом забезпечує також подвоєння генів і передачу їх в кожному знов виниклу клітину. Гени, локалізовані в межах однієї хромосоми, складають одну групу зчеплення і передаються спільно; число груп зчеплення дорівнює числу пар хромосом, постійному для кожного виду організмів. Ознаки, залежні від зчеплених (тобто розташованих в одній хромосомі) генів, також успадковуються спільно. Зчеплене спадкоємство ознак може порушуватися в результаті *кросинговера*, ведучого до перерозподілу під час мейозу генетичного матеріалу між гомологічними хромосомами. Чим ближче один до одного розташовані гени, тим менше вірогідність їх рекомбінації. На частоту рекомбінації впливають також вік особин, їх фізіологічний стан, а також зовнішні умови (температура й ін.). Частота рекомбінації може служити мірилом відстані між генами. На цій основі розроблені методи визначення положення генів в хромосомі і для ряду рослин і тварин складені т.з. *генетичні карти хромосом*. Для дрозофіли і кукурудзи складені також *цитологічні карти хромосом*, на яких гени локалізовані у визначених, видимих під мікроскопом ділянках хромосом. Генетичні і цитологічні карти доповнюють і підтверджують один одного.

Доведене, що один ген може впливати не на один, а на багато ознак організму (явище *плейотронії*), в той же час розвиток кожної ознаки залежить не від одного, а від багатьох генів (явище *полімерії*). Доведено також, що функції гена і його вплив на фенотип залежать від фізичного положення гена в генетичній системі (*ефект положення*), від сукупності останніх генів (*генотипічного*

середовища) і від зовнішніх умов. Фенотипічне вираження гена – *експресивність*, так само як і його прояв – *пенетрантність*, тобто наявність або відсутність контрольованого даним геном ознаки, можуть варіювати залежно як від зовнішніх умов, так і від генотипу. Під впливом різних зовнішніх дій гени можуть змінюватися – *мутувати*. До незалежної мутації здатні також елементарні одиниці, що входять до складу гена. Всі ці факти свідчать про складність матеріальної структури гена, життя, що еволюціонувало в процесі розвитку на Землі. Після того, як були розкриті молекулярні основи організації спадкових структур і процесів, які лежать в основі передачі спадкової інформації в клітині (і в організмі) і в поколіннях клітин (і організмів), з'ясувалося, що гени контролюють процеси синтезу білків в клітинах, і що генні мутації (зміни хімічної структури генів) ведуть до зміни хімічної структури білків (що у ряді випадків зводиться до заміни однієї амінокислоти інший). Матеріальним носієм генетичної інформації служить гігантський полімер – *дезоксирибонуклеїнова кислота* (ДНК), що входить в якості найважливішого компонента в структуру хромосом всіх організмів, за винятком деяких вірусів, що містять *рибонуклеїнову кислоту* (РНК).

При подвоєнні молекул ДНК в процесі клітинного ділення дочірні молекули за участю специфічних ферментів будуються, як на шаблоні, на материнських молекулах і точно комплементарно відтворюють їх. «Записаний» в молекулярних структурах (послідовності нуклеотидів) ДНК *генетичний код* визначає порядок розташування амінокислот у білковій молекулі. Передача інформації з ДНК на тих, що синтезуються – *білки* здійснюється за допомогою РНК. Молекули РНК будуються на основі ДНК і комплементарні до неї; внаслідок цього кодуєча структура ДНК відтворюється в молекулах РНК.

У клітині є декілька типів РНК: інформаційна (іРНК), транспортна (тРНК), рибосомна (рРНК). Вони розрізняються по величині молекул, структурі і функції. Порядок розташування амінокислот у білкових молекулах контролюється високополімерною іРНК; біосинтез білка відбувається в цитоплазматичних рибонуклеопротеїдних (білок + рРНК) структурах – *рибосомах* за допомогою ферментів – *аміноацил-рРНК-синтетаз* і енергії *аденозинтрифосфату* (АТФ), що запасується в мітохондріях. Транспортування амінокислот до рибосом здійснюється з допомогою порівняно нізкополімерної *тРНК*. Структура іРНК визначає місце і

порядок розташування амінокислот у молекулах білка – первинну структуру білкових молекул і їх основні властивості. Ген, тобто ділянка молекули ДНК, контролююча синтез поліпептидних ланцюгів того або іншого білка, називається *структурним геном*. В ряду мікроорганізмів (кишкова паличка, сальмонела), а також у фагів добре вивчені структура і функції багатьох *структурних генів (цистронів)*: встановлено, що структурні гени, контролюючі синтез ферментів певної послідовності реакцій, зчеплені в блоки (*оперони*). Є структури (т.з. *оператори*), що «включають» синтез іРНК структурними генами. Оператори, у свою чергу, знаходяться під контролем *генів-регуляторів*. Таким чином, гени складають складну систему, що забезпечує чітке узгодження процесів біосинтезу в клітині й організмі у цілому. В клітинах у функціонально активному стані знаходиться лише частина генів; активність останніх пригнічена (*репресована*). У зв'язку із закономірною зміною станів активності генів і їх депресії міняється і спектр білків, що синтезуються в клітині. Так, в людського плоду синтезується гемоглобін ембріонального типу; лише до 1 року у дитяти гемоглобін ембріонального типу поступово замінюється нормальним гемоглобіном дорослої людини.

Динаміку активного і репресованого станів генетичного апарату удалося спостерігати і безпосередньо – за допомогою мікроскопічних і цитохімічних методів – на гігантських хромосомах у клітинах слинних залоз личинок деяких двокрилих (дрозофіла, хирономус). Для кожної стадії розвитку організму характерна суворо певна картина синтетичної активності хромосом: деякі ділянки їх знаходяться в стані сильної активності і синтезують РНК, проте як інші ділянки на цих стадіях розвитку функціонально не активні, але стають активними на інших стадіях. Виявилось, що у ряді випадків регуляторними функціональної активності генетичного апарату є гормони. Проблема генетичних аспектів онтогенезу – одна з найбільш актуальних в сучасній біології.

Генетичний апарат функціонує в тісній взаємодії з позахромосомними, або позаядерними, компонентами клітини. Багато фактів свідчать про важливу роль цитоплазми в здійсненні розвитку організму, а у ряді випадків – в спадкоємстві. Наприклад, зумовлена загибеллю пилку чоловіча стерильність в кукурудзи і інших рослин – результат взаємодії певних цитоплазматичних і ядерних чинників. Давно відомі факти *пластидної спадковості*.

Властивості цитоплазми грають велику роль при міжвидових схрещуваннях, значною мірою визначаючи життєздатність і плодючість гібридів. У свою чергу, властивості цитоплазми знаходяться під контролем ядерного апарату, зміна якого в ході схрещувань веде до зміни властивостей цитоплазми.

Література:

1. Жуков-Вережников Н. И. Теория генетической информации / Н. И. Жуков-Вережников. — М. : Мысль, 1966. — 320 с.
2. Уотсон Дж. Молекулярная биология гена / Дж. Уотсон ; пер. с англ. М. И. Лермана. — М. : Мир, 1967. — 461 с.
3. Фейгинсон Н. И. Корпускулярная генетика / Н. И. Фейгинсон. — М. : Сельхозиздат, 1963. — 544 с.
4. Загальна і молекулярна генетика : практикум / С. В. Демідов, В. Ф. Безруков, А. В. Сиволоб [та ін.]. — К. : Фітосоціоцентр, 2005. — 239 с.
5. Ларцева С. Х. Практикум по генетике / С. Х. Ларцева, М. К. Муксинов. — М. : Агропромиздат, 1985. — 288 с.

Питання для самоперевірки:

1. Що являє собою генетична інформація?
2. Що можливо назвати формою біологічної пам'яті?
3. Яким є процес перенесення генетичної інформації?
4. Що називають генетичною картою хромосоми?
5. Що називають цитологічною картою хромосоми?
6. Що є плейотропією?
7. Що є полімерією?
8. Поясніть структуру цистрону.
9. Що являє собою оперон?
10. Які відмінності структурних генів від генів-регуляторів?

Тема 3.2. Спеціальні аспекти теорії генетичної інформації

Варто відзначити три види переносу генетичної інформації, які наявні на різних рівнях організації живої матерії:

1. *Реплікація* (самоподвоєння, копіювання). Це перенесення генетичної інформації в межах одного класу нуклеїнових кислот: в основному від ДНК до ДНК або в деяких вірусів від РНК до РНК. Має місце тільки під час ділення клітини (на S-стадії мітотичного

циклу) і розмноження вірусів, що супроводжується реплікацією всієї молекули ДНК чи РНК. Молекула ДНК розплітається, і на її одиночних ланцюгах у результаті реплікації утворюються точні копії вихідної ДНК, тобто синтезовані ДНК схожі одна на одну і на вихідну материнську; отже спадкова інформація зберігається.

Таким чином, унаслідок реплікації з однієї молекули утворюються дві нові цілком однакові молекули ДНК: одна з них залишається в материнській клітині, а інша переходить у дочірню.

Можлива також реплікація окремих фрагментів ДНК, яка називається *ампліфікацією*.

2. *Транскрипція* (переписування). Це перенесення генетичної інформації між різними класами нуклеїнових кислот: ДНК – РНК. На відміну від реплікації відбувається копіювання не всієї молекули ДНК, а тільки її окремих фрагментів (цистронів). Під час транскрипції утворюються різні види РНК (мРНК, тРНК, рРНК), які беруть участь у біосинтезі білка. Цистрони ДНК містять інформацію про структуру всіх типів РНК і про структуру всіх білків даного виду організму.

Розрізняють *транскрипцію пряму* (від ДНК до РНК) і *зворотну* (від РНК до ДНК). Зворотну транскрипцію вперше було встановлено для РНК-вмісних онкогенних вірусів, і забезпечується вона спеціальним ферментом – *зворотною транскриптазою* (або *ревертазою*). Спочатку до матриці РНК вірусу за допомогою цього ферменту приєднуються комплементарно дезоксирибонуклеозидтрифосфати і синтезується один ланцюг ДНК. При цьому утворюється гібридна об'єднана молекула РНК-ДНК. Потім фермент РНКазі II видаляє рибонуклеотидний ланцюг із гібридної молекули, а на ланцюзі ДНК комплементарно в присутності ферменту ДНК-полімерази здійснюється синтез іншого ланцюгу ДНК.

Утворена ДНК (копія вірусної РНК) вбудовується в ДНК клітини-хазяїна і викликає пухлинну трансформацію клітини.

3. *Трансляція* (переклад), здійснюється між різними класами макромолекул – генетична інформація передається від мРНК до білка, тобто відбувається переклад інформації з «мови» нуклеотидної послідовності нуклеїнових кислот на «мову» амінокислотної послідовності білка. Трансляція може бути тільки прямою.

Напрямок переносу генетичної інформації від ДНК через РНК до білка називається *центральним постулатом молекулярної*

генетики. Згідно з ним не може бути перенесення інформації від білка до РНК, але можливе від РНК до ДНК.

Література:

1. Жуков-Вережников Н. И. Теория генетической информации / Н. И. Жуков-Вережников. — М. : Мысль, 1966. — 320 с.
2. Уотсон Дж. Молекулярная биология гена / Дж. Уотсон ; пер. с англ. М. И. Лермана. — М. : Мир, 1967. — 461 с.
3. Фейгинсон Н. И. Корпускулярная генетика / Н. И. Фейгинсон. — М. : Сельхозиздат, 1963. — 544 с.
4. Загальна і молекулярна генетика : практикум / С. В. Демідов, В. Ф. Безруков, А. В. Сиволоб [та ін.]. — К. : Фітосоціоцентр, 2005. — 239 с.
5. Ларцева С. Х. Практикум по генетике / С. Х. Ларцева, М. К. Муксинов. — М. : Агропромиздат, 1985. — 288 с.

Питання для самоперевірки:

1. Назвіть основні риси структурної моделі ДНК.
2. Які функції виконують молекули ДНК?
3. Види та функції молекул РНК. Яка їх будова?
4. Яка структурна організація нуклеотидів? Які нуклеотиди відносяться до групи пуринів, а які до пірамідинів? Яке це має значення?
5. У чому полягає сутність принципу комплементарності?
6. Який зв'язок існує між хромосомами та ДНК? Які типи хромосом Ви знаєте?
7. Які показники та параметри можна застосувати, характеризуючи генетичний матеріал?

Список використаної літератури

Основна:

1. Жуков-Вережников Н. И. Теория генетической информации / Н. И. Жуков-Вережников. — М. : Мысль, 1966. — 320 с.
2. Уотсон Дж. Молекулярная биология гена / Дж. Уотсон ; пер. с англ. М. И. Лермана. — М. : Мир, 1967. — 461 с.
3. Фейгинсон Н. И. Корпускулярная генетика / Н. И. Фейгинсон. — М. : Сельхозиздат, 1963. — 544 с.
4. Загальна і молекулярна генетика : практикум / С. В. Демідов, В. Ф. Безруков, А. В. Сиволоб [та ін.]. — К. : Фітосоціоцентр, 2005. — 239 с.
5. Ларцева С. Х. Практикум по генетике / С. Х. Ларцева, М. К. Муксинов. — М. : Агропромиздат, 1985. — 288 с.

Додаткова:

1. Молекулярна генетика та технології дослідження генома / [М. І. Гиль, О. Ю. Сметана, О. І. Юлевич та ін.] ; за ред. професора М. І. Гиль. — Миколаїв : МНАУ, 2014. — 280 с.
2. Генетика / [Б. Гутман, Э. Гриффитс, Д. Сузуки, О. Куллист] ; пер. с англ. О. Перфилова. — М. : ФАИР-ПРЕСС, 2004. — 448 с.
3. Генетика сільськогосподарських тварин / В. С. Коновалов, В. П. Коваленко, М. М. Недвига [та ін.]. — К. : Урожай, 1996. — 432 с.
4. Гершензон С. М. Основы современной генетики / С. М. Гершензон. — К. : Наукова думка, 1983. — 558 с.
5. Генетика / Е. К. Меркурьева, З. В. Абрамова, А. В. Бакай [и др.]. — М. : Агропромиздат, 1991. — 446 с.
6. Дубинин Н. П. Общая генетика / Н. П. Дубинин. — М. : Наука, 1986. — 559 с.
7. Инге-Вечтомов С. Г. Генетика с основами селекции / С. Г. Инге-Вечтомов. — М. : Высш. шк., 1989. — 591 с.

Навчальне видання

ТЕОРІЯ ГЕНЕТИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ І МОЛЕКУЛЯРНА БІОЛОГІЯ ГЕНА

Курс лекцій

Автори: Гиль Михайло Іванович,
Грицієнко Юлія Вікторівна

Формат 60×84 1/16. Ум. друк. арк. 4,06.

Тираж ___ прим. Зам. № ____.

Надруковано у видавничому відділі
Миколаївського національного аграрного університету
54020, м. Миколаїв, вул. Паризької комуни, 9

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 4490 від 20.02.2013 р.