

Лекція № 5
з курсу «Фізіологічні механізми
гомеостазу» на тему:
«Характеристика механізмів
гомеостазу, що забезпечують
структурну та функціональну
єдність організму»

Викладач курсу: доцент кафедри
фізіології, імунології і біохімії
з курсом цивільного захисту
та медицини

Григорова Наталя Володимирівна

ПЛАН

1. Спадковість.
2. Репарація.
3. Регенерація.
4. Імунобіологічна реактивність.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Белан С. М., Карвацький І. М., Шевчук В. Г. Фізіологія : навч. посіб. Київ : Книга плюс, 2021. 172 с.
2. Ганонг В. Ф. Фізіологія людини / пер. з англ.; наук. ред.: М. Гжегоцький, В. Шевчук, О. Заячківська. Львів : БаК, 2002. 784 с.
3. Голл Дж. Е., Голл М. Е. Медична фізіологія за Ґайтоном і Голлом / пер. з англ. Київ : Медицина, 2022. 648 с.
4. Клінічна фізіологія : підручник / за заг. ред. К. В. Тарасової. 2-е вид., перероб. і доп. Київ : Медицина, 2022. 776 с.
5. Медична фізіологія за Ґайтоном і Голлом : підручник : пер. з англ. 14-го вид. : у 2 т. / Дж. Е. Голл, М. Е. Голл; наук. ред. пер.: К. Тарасова, І. Міщенко. Київ : ВСВ Медицина, 2022. Т. 1. 634 с.
6. Фізіологія : підручник / за ред. В. Г. Шевчука. 5-те вид. Вінниця : Нова книга, 2021. 448 с.
7. Філімонов В. І. Фізіологія людини : підручник. 4-е вид. Київ : Медицина, 2021. 488 с.
8. Яремко Є. О., Вовканич Л. С., Бергтраум Д. І., Коритко З. І., Музика Ф. В. Фізіологія людини : навч. посіб. 2-ге вид., допов. Львів : ЛДУФК, 2013. 207 с.

1. Спадковість. Генетичні механізми гомеостазу організму

Генетичний аспект загальної проблеми гомеостазу можна розглядати мінімум з трьох різних точок зору:

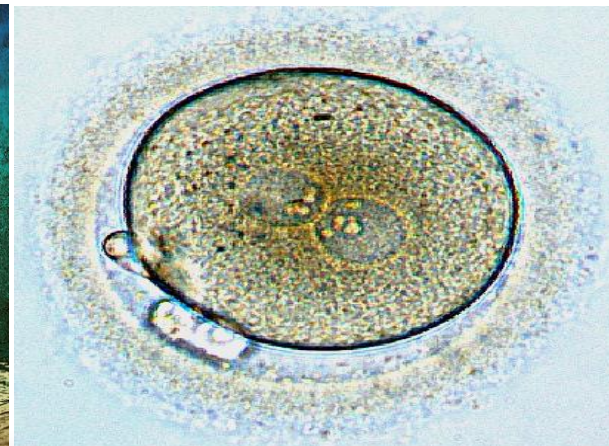
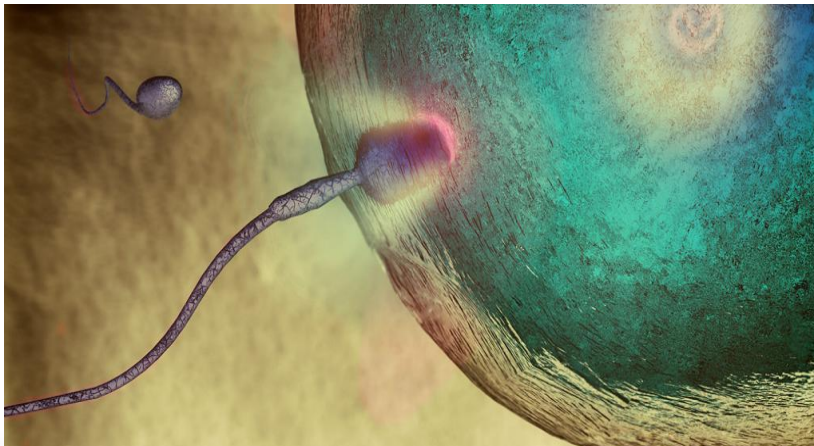
- 1) особливості організації генетичного матеріалу, що забезпечують його власну структурно-функціональну стабільність, тобто гомеостаз генотипу;
- 2) генетичний контроль гомеостазу організму в цілому;
- 3) механізми тривалої підтримки в поколіннях відносної сталості генетичних характеристик, тобто механізми генетичного гомеостазу популяцій.

У вищих багатоклітинних організмів, що розмножуються статевим шляхом індивідуальний розвиток організмів кожного чергового покоління починається зі стадії однієї клітини – заплідненої яйцеклітини, або **ЗИГОТИ**. У свою чергу зигота утворюється в результаті злиття при заплідненні жіночої і чоловічої статевих клітин (гамет). Зигота містить в собі код спадкової інформації, що передається від покоління до покоління. Таким чином, процес індивідуального розвитку організму, з точки зору генетики, являє собою реалізацію в певних умовах середовища коду спадкової інформації, закладеної в зиготі.

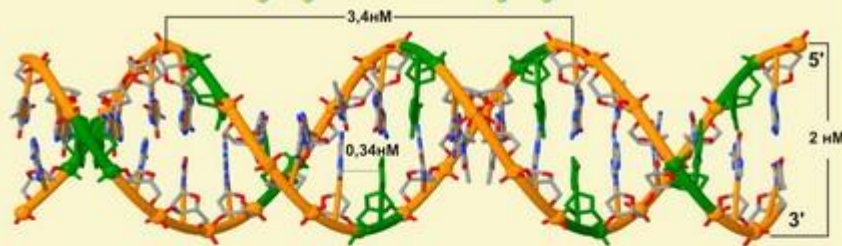
Спадкова інформація (**генотип**) організму може реалізуватися в його конкретні форми і функції (в його **фенотип**) лише у взаємодії з умовами середовища, в якій розвивається організм.

Отже, **спадковість** – властивість організмів зберігати і забезпечувати передачу ознак нащадкам, а також визначати особливості їх індивідуального розвитку в конкретних умовах середовища.

Яйцеклітина і сперматозоїд приносять в зиготу однакові набори хромосом, причому кожній хромосомі яйцеклітини строго відповідає гомологічна парна їй хромосома сперматозоїда. Об'єднання хромосомних наборів при заплідненні веде до того, що як зигота, так і всі клітини, що виникають з неї шляхом мітозів, містять подвійний (диплоїдний) набір хромосом. І лише при розподілах дозрілих статевих клітин в результаті мейозу відбувається редукція (зменшення вдвічі) числа хромосом, так що кожна зріла статеві клітина містить одинарний (гаплоїдний) набір хромосом.



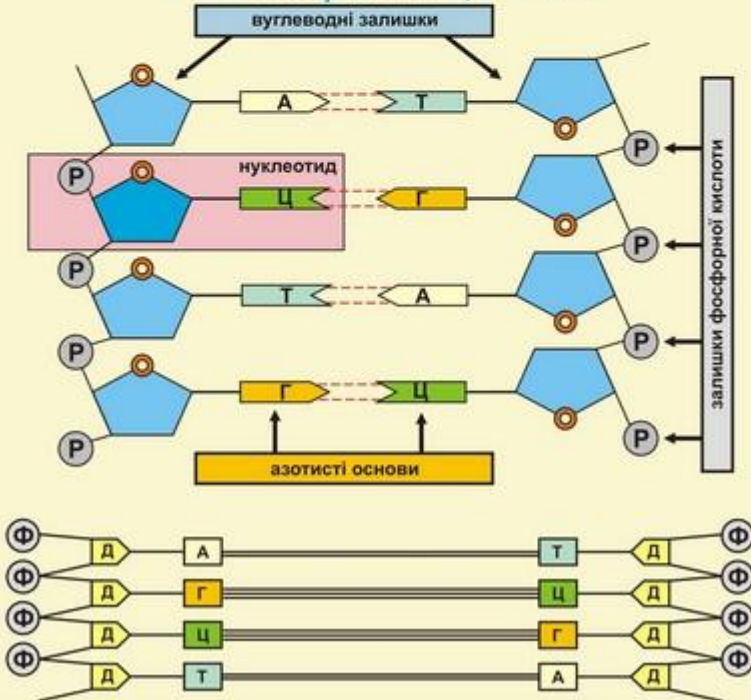
БУДОВА ДНК



Дволанцюжкова праворучзакручена спіраль
Ланцюги різноспрямовані 3 і 5 хвилин
Діаметр 2 нм
Біополімер, мономерами є нуклеотиди

Крок спіралі 3,4 нм
Кожен виток спіралі 10 пар нуклеотидів, кожен нуклеотид 0,34 нм по довжині в ланцюзі ДНК
Розташована в ядрі, хлоропластах, мітохондріях

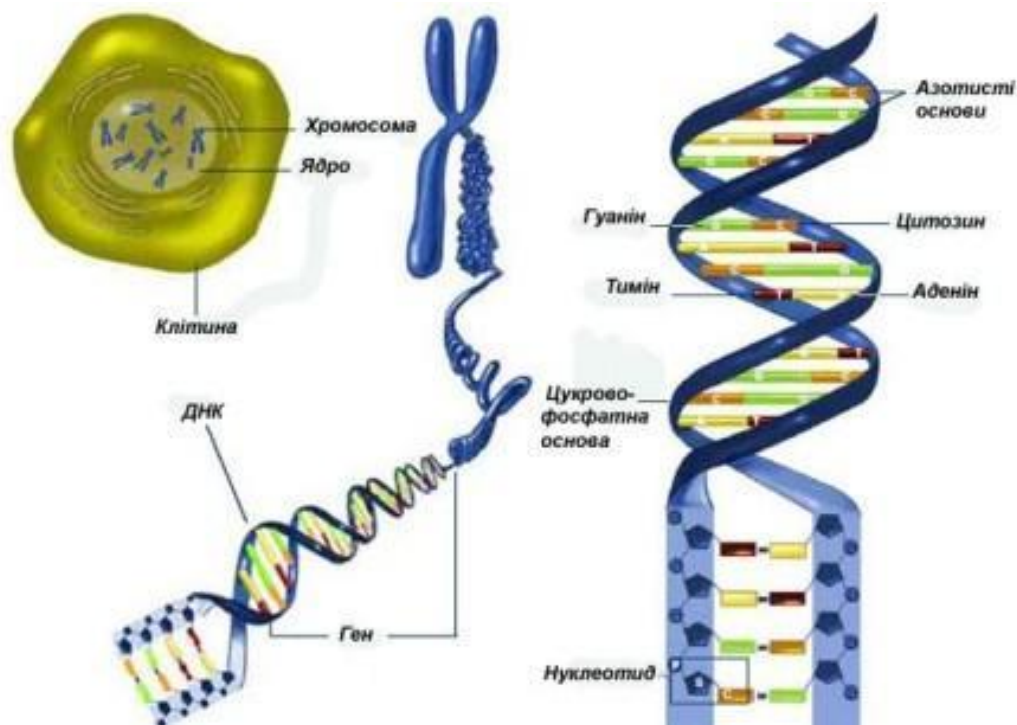
Компліментарність ланцюгів в ДНК



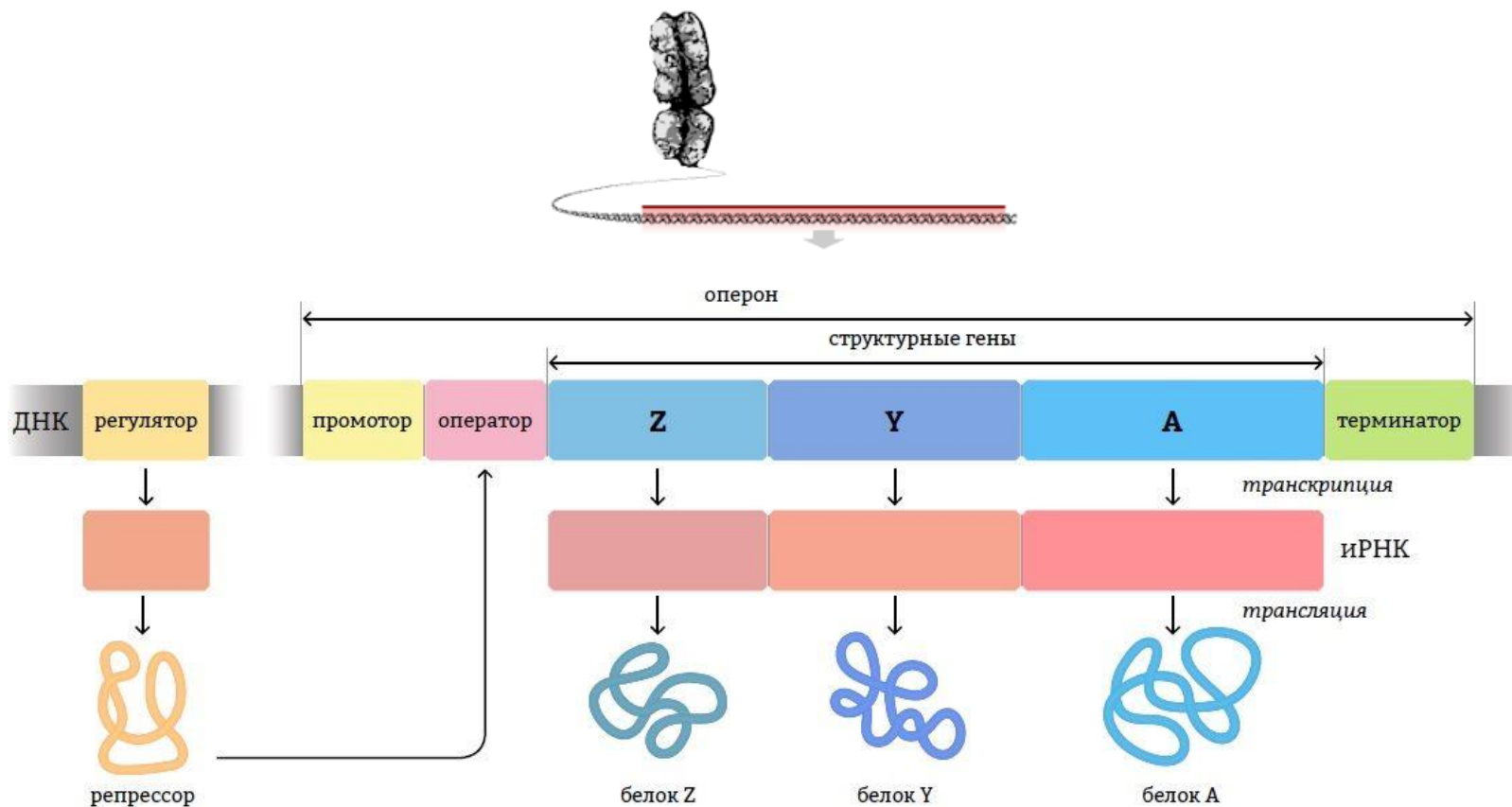
Розподіл членів гомологічних пар хромосом у мейозі відбувається випадково, так що кожна статеві клітина може містити в будь-якому можливому співвідношенні хромосоми материнського і батьківського походження.

Спадкові ознаки передаються з покоління в покоління за допомогою **ДНК**, яка кодує генетичну інформацію. ДНК є полімером, мономерами якого є чотири нуклеотиди. Послідовність нуклеотидів кодує генетичну інформацію, так само як послідовність букв у реченні визначає його зміст.

Ділянки молекули ДНК, які формують функціональну одиницю, називаються **генами**; різні гени мають різну послідовність нуклеотидів. В еукаріотичних клітинах ланцюги ДНК формують конденсовані структури, які називаються **хромосомами**. Місцезнаходження певного гена на генетичній карті хромосоми називається **локусом**.



Останні можна грубо поділити на дві групи – **структурні гени**, кожен з яких несе інформацію про первинну структуру одного поліпептидного ланцюга, і **регуляторні гени**, що визначають час, місце і тривалість «включення» в онтогенезі структурних генів. Таким чином, в структурних генах закодована інформація про всі білки, що входять до складу організму, а регуляторні гени виконують роль координатора функціонування структурних генів.



Один ген може впливати на велику кількість ознак (так зване **явище плейотропії**), а з іншого – одна і та сама ознака може перебувати під контролем кількох різних генів, що займають в хромосомах самотійні локуси (так звані **гетерогенні групи**, або **копії гена**).

Таким чином, між генами, що входять до складу генотипу, є взаємодії різних типів. Кожен ген впливає на всі ознаки організму, а кожна ознака контролюється усім генотипом. Складне переплетення ефектів окремих генів при формуванні кінцевого фенотипу забезпечує стабільність і в той же час адаптивність функціонування організму в різних умовах середовища, тобто його гомеостаз. Іншими словами, будь-які явища гомеостазу організму можна розглядати як частину його фенотипу, що знаходиться, як і фенотип, в цілому під генетичним контролем.

У спадковій програмі індивідуального розвитку організму, тобто в його генотипі, передбачено формування видоспецифічних характеристик не в постійних, а в мінливих умовах середовища, причому організми кожного біологічного виду реагують на зміни умов середовища, в яких протікає їх розвиток, цілком певним чином у межах певної спадково обумовленої норми – так званої **норми реакції**.

Комплексні морфологічні або фізіологічні ознаки, які передаються від батьків до дітей у вигляді спадкових задатків, визначають межі їх норми реакції на мінливі умови середовища.

Наявність такої пластичності і дозволяє зберігати відносну сталість видоспецифічних характеристик, тобто підтримувати гомеостаз, незважаючи на неминучі відмінності (температурні, тропічні або інші), в яких протікає розвиток окремих особин.

Будь-який конкретний прояв гомеостазу організму, будучи одним з елементів фенотипу, знаходиться під генетичним контролем.

Разом з тим лише в окремих випадках відомі механізми генетичного контролю гомеостазу, коли справа стосується його проявів на рівні елементарних біохімічних процесів, тобто не дуже віддалених від первинної дії і взаємодії генів (наприклад, згортання крові, імунні реакції та ін.).

У більшості ж комплексних проявів гомеостазу на системному рівні організації реєструються фізіологічні показники сталості внутрішнього середовища організму настільки віддалені від елементарних молекулярно-генетичних процесів і зумовлені дією та взаємодією такого великого числа спадкових і середовищних факторів, що про генетичний контроль таких проявів гомеостазу організму можна говорити лише в найзагальнішому сенсі.

Велике значення в підтримці онтогенетичного гомеостазу вищих організмів має, мабуть, об'єднання генів, що контролюють окремі етапи складних онтогенетичних процесів, в **коадаптовані генні комплекси**, в межах яких легше досягається координація активності окремих генів.

У стані активної життєдіяльності всі організми являють собою сильно обводнені колоїдні системи. Незважаючи на це, як окремі клітини, так і побудовані з них організми, відрізняються великою стабільністю форми, будови і складу. Підтримка такої стабільності забезпечується за рахунок ферментативних процесів метаболізму, кожний етап яких контролюється генетично.

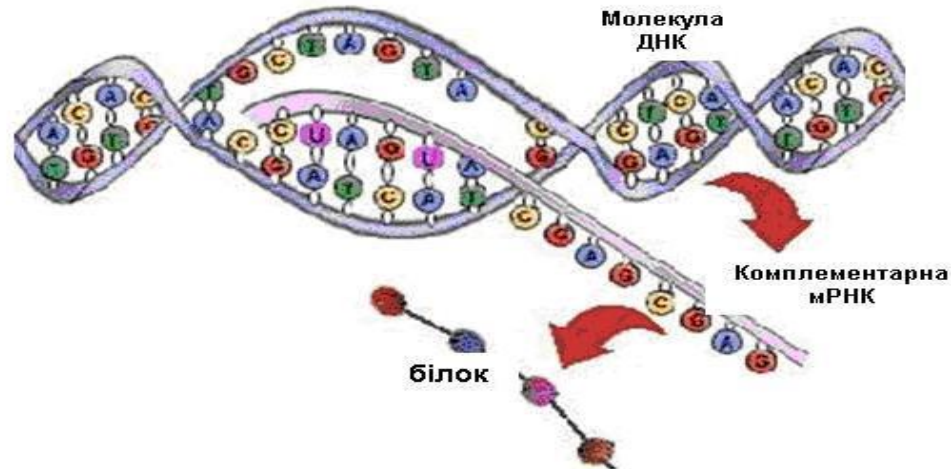
Іншою фундаментальною властивістю живого є здатність до розмноження, до ідентичного (або майже ідентичного) самовідтворення. Програма такого відтворення також укладена в генотипі.

Таким чином, функціонування генотипу має забезпечити відтворену стабільність життєвих процесів, що протікають в сильно обводнених колоїдних системах. Ясно, що це висуває підвищені вимоги до стабільності роботи самого генотипу.

Не розглядаючи детально будову та функціонування генотипу, зупинимося на деяких принципах і рисах його організації, особливо істотних з точки зору забезпечення стабільності його діяльності. Як уже зазначалося, у вищих організмів основна частина спадкової інформації укладена в хромосомах клітинних ядер. Для подальшого викладу досить прийняти, що окремий ген являє собою ділянку лінійного полімеру ДНК, з якого транскрибується (списується) одна молекула РНК.

У свою чергу інформація з молекули РНК може бути далі трансльована (переведена) на мову послідовності амінокислот або первинної структури поліпептидного ланцюга. Однозначна відповідність первинної структури ДНК, РНК і поліпептидів, яка забезпечується матричним принципом транскрипції і трансляції, є найважливішим механізмом гомеостазу генотипу. Матричний принцип лежить в основі і реплікації ДНК. Можливість гомеостазу генотипу пов'язана з іншою важливою особливістю молекулярної структури ДНК, а саме з будовою макромолекул ДНК у вигляді подвійної спіралі, що складається зі строго комплементарних одна одній по послідовності нуклеотидів ниток.

Двоспіральність ДНК має особливо важливе значення в процесах її реплікації і репарації. І те, і інше безпосередньо відноситься до забезпечення стабільності функціонування генетичного матеріалу. При реплікації, що забезпечує спадкоємність генетичного матеріалу, подвійна спіраль ДНК розплітається і біля кожної зі складових старих ниток по матричному принципу будується строго комплементарна їй друга нитка нової спіралі. В результаті такої так званої **напівконсервативної реплікації** кожна з двох дочірніх подвійних спіралей складається з однієї старої нитки і однієї нової. Такий спосіб реплікації є оптимальним для передачі без спотворень в ряду послідовних з'єднань всієї інформації, що містяться в молекулах ДНК. Реплікація ДНК здійснюється напівконсервативним способом у хромосомах клітин всіх вивчених в цьому відношенні організмів, включаючи людину.



На надмолекулярному і цитогенетичному рівні організації генотипу можна відзначити ряд структурних особливостей, істотних для забезпечення стабільності його функціонування. Перш за все це, як правило, **диплоїдний стан соматичних клітин** вищих організмів. Наявність двох геномів, одержуваних зиготою від батьківського і материнського організмів, має не тільки еволюційне значення в сенсі рекомбінації генетичного матеріалу, а й підвищує надійність роботи генотипу. Дефект якого-небудь генетичного локусу (або навіть декількох локусів) в одному з батьківських геномів може бути компенсований повноцінним гомологом цього локусу (локусів), отриманим від другого з батьків.

З диплоїдією (основним станом соматичних клітин) пов'язані **відносини домінантності – рецесивності між різними алелями** одних і тих же генів. Як відомо, в надмолекулярних (а іноді і в молекулярних) проявах дії генів різні алелі одних локусів зазвичай бувають нерівноправними. При поєднанні різних алелей у гетерозигот дію однієї з них більш-менш повно пригнічує дія іншого. Це слугує додатковим механізмом забезпечення стабільності функціонування навіть частково структурно неповноцінного генотипу.

Іншим не менш важливим наслідком диплоїдії (у поєднанні з генетичною рекомбінацією при статевому розмноженні і мутаційним процесом) є **високий ступінь гетерозиготності організмів** по великому числу генетичних локусів. Так, кожна людина гетерозиготна в середньому по 20-30 % усіх локусів. Єдиним відомим джерелом нових мутацій є мутаційний процес, спонтанно протікає у всіх живих організмів. Відома частка новопосталих мутацій може мати адаптивне значення в тих чи інших умовах існування. Причому мутації, що знижують пристосованість своїх носіїв до одних умов існування, можуть підвищувати їх пристосованість до інших умов.

Наприклад, мутації по гемоглобіну підвищують стійкість індивідів до малярійного паразита. Не відзначені природним відбором нові мутації закріплюються в популяції і досягають в ній певної концентрації, що залежить від їх відносної «цінності». У мейозі в результаті менделевського розщеплення і кросинговеру вихідні генотипи, в складі яких виникли мутації, утворюють величезну кількість нових комбінацій.

Так, у людини, каріотип якого містить 23 пари хромосом, тільки за рахунок менделевського розщеплення кожен індивід потенційно може дати 2²³ типи гамет. Отже, ймовірність утворення двох однакових гамет (жіночої і чоловічої) мізерно мала. Тому що формуються при заплідненні нові диплоїдні особи, як правило, виявляються високогетерозиготними.

Значення гетерозиготності в розширенні онтогенетичної пластичності і відповідно гомеостатичних можливостей організму можна проілюструвати на прикладі білків мультимерної будови, макромолекули яких складаються з декількох агрегованих поліпептидних ланцюгів. Таких білків вже відомо досить багато, і число їх все зростає. У разі так званих **міссене** – мутацій структурних генів - поліпептидні ланцюги синтезуються як на вихідних, так і на мутантних матрицях і, об'єднуючись в мультимери, утворюють декілька типів білків, що містять в різних співвідношеннях поліпептидні субодиниці вихідної і мутантної будови.

Стабілізації функціонування генотипу як цілого сприяють також «спеціалізації» генів, наявність серед них не тільки структурних, а й регулюючих генів, які контролюють час і місце (в яких саме клітинах) включення окремих локусів. Обумовлена цим диференціальна і координована активність генів у різних клітинах і в різний час лежить в основі не тільки гомеостазу самого генотипу, але й упорядкованого протікання всього онтогенезу.

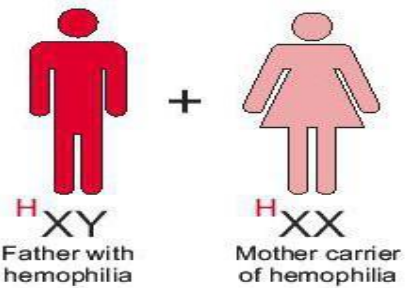
Коротко розглянуті деякі особливості організації генотипу, що забезпечують його структурно-функціональний гомеостаз, є результатом тривалої еволюції, окремі етапи якої можна простежити на примітивних і проміжних нині існуючих формах життя. Характерно, що більш примітивна організація генотипу, наприклад гаплоїдна, або відсутність нуклеопротеїдного хромосомного апарату не тільки позначається на нижчій структурно-функціональній стабільності самого генотипу, але й обмежує ступінь автономності організму від коливань факторів зовнішнього середовища. Ті ж особливості структурно-функціональної організації спадкового апарату, які підтримують його гомеостаз, мають безпосереднє відношення і до забезпечення гомеостазу під час онтогенетичного розвитку, тобто каналізованого відтворення видоспецифічних рис організації на тлі широкої індивідуальної спадкової мінливості.

З генетичної точки зору можна розрізнити (певною мірою умовно) елементарні і системні прояви гомеостазу. Прикладами **елементарних проявів гомеостазу** можуть слугувати згортання крові та імунні реакції, в тому числі гістонесумісність. Кваліфікація цих проявів гомеостазу як елементарних визначається тим, що їх здійснення можна простежити на молекулярно-біохімічному рівні, внаслідок чого вони відносно легко розчленовуються на дискретні складові чинники. Це полегшує в свою чергу виявлення і аналіз щодо простих генетичних механізмів, контролюючих формування кожного окремого фактора такого елементарного гомеостатичного процесу.

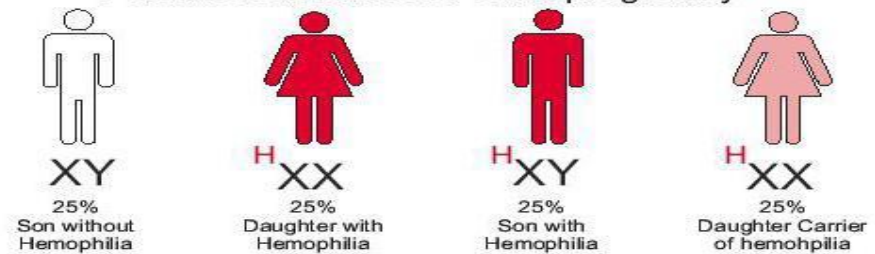
У даний час вже відомий ряд генів у людини, деяких ссавців і птахів, які контролюють утворення відповідних факторів системи згортання крові. Мутація в будь-якому гені, що контролює один з 13 факторів згортання крові у людини, може призводити до порушення цього процесу, і організм не може підтримувати гомеостаз. У цих випадках розвивається **гемофілія**. Найбільш добре вивчена генетична детермінація антигемофильного глобуліну (фактор VIII). Мутація в цьому локусі призводить до розвитку класичної гемофілії (тип А). Якщо ж мутація виникає в гені, який визначає синтез тромбoplastичного компонента згортання крові (фактор IX), то розвивається інший тип гемофілії (тип В). Таким чином, зміна первинної структури гена є основою порушення гомеостазу щодо зсідання крові.



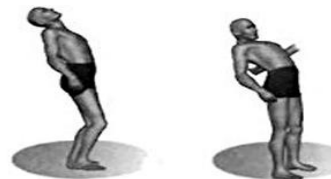
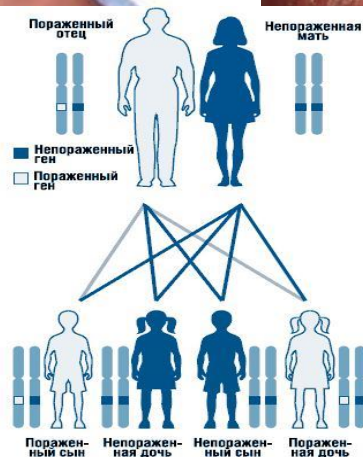
Гемофілія



Possible outcomes for each pregnancy



Мутації генів, які визначають різні типи гуморального імунітету, призводять до розвитку імунодефіцитних станів. Прикладами одиничних мутацій подібного роду є **агаммаглобулінемія**, **атаксія-телеангіектазія**. У таких осіб порушується гомеостаз організму у випадках розвитку імунологічної реакції. Найбільш повно проаналізовані генетичні механізми гістосумісності аж до розшифровки тонкої структури складних генів, що визначають ці реакції у людини та миші.



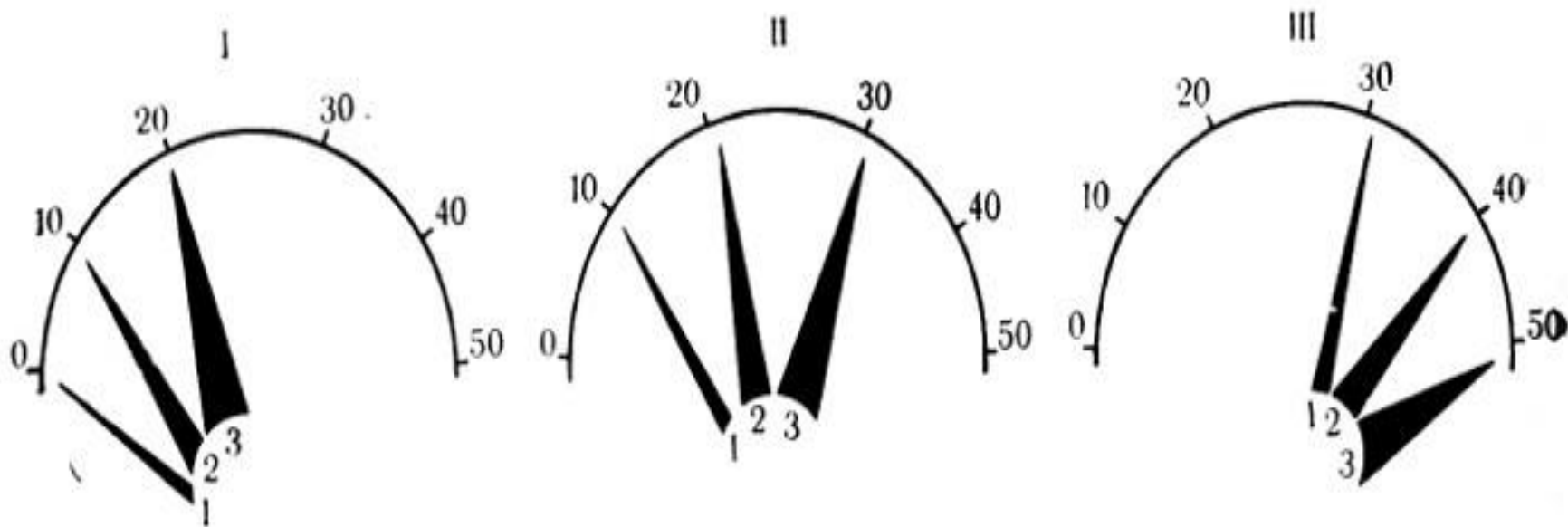
Атаксія -
телеангіектазія

Спадкові захворювання ендокринних залоз, обумовлені генними мутаціями, призводять до різкого порушення розвитку організму та відповідно гомеостазу. Таких мутацій відомо вже багато.

При **системних проявах гомеостазу** (наприклад, сталість температури тіла або АТ) встановлення генетичних механізмів, які містяться в їх основі, методично утруднено, так як відповідні інтегральні показники гомеостазу важко розкласти на дискретні менделеві ознаки. Це швидше пов'язано з тим, що системні прояви гомеостазу зумовлені не тільки координованою взаємодією великої кількості генів і їх первинних продуктів на молекулярно-біохімічному рівні, але і фізіологічними механізмами регуляції функцій на більш високих рівнях організації.

Про спадкову обумовленість регуляції артеріального тиску свідчать дослідження на близнюках. Конкордантність за рівнем артеріального тиску у однойцевих близнюків набагато вище, ніж у двояцевих.

Прикладом **порушення системного гомеостазу** за рахунок взаємодії середовищних та генетичних факторів є хвороби зі спадковою схильністю. Це велика група хвороб (атеросклероз, гіпертонічна хвороба, бронхіальна астма, виразка шлунка), яка виникає під впливом факторів зовнішнього середовища у осіб з особливим поєднанням спадкових ознак. Чим більше буде тих та інших чинників, тим вище ймовірність для індивіда захворіти. Схематично значення співвідношення середовищних і спадкових факторів у розвитку хвороб представлено на рис. Умовно взяті три ступеня середовищних впливів: слабкий, помірний та сильний, чому відповідають різні стрілки. При слабкій спадковій схильності і невеликих середовищних впливах організм підтримує гомеостаз і хвороба не розвивається. При посиленні впливів шкідливих факторів середовища певний відсоток осіб захворює. При збільшенні ступеня спадкової схильності одні й ті ж фактори середовища призводять до зростання кількості хворих.



Співвідносне значення спадковості та середовища у виникненні хвороб зі спадковою схильністю: I – слабка схильність; II – помірна; III – сильна; 1, 2, 3 – шкідливі фактори середовища. Цифри по колу – процент тих, хто захворів.

До **генетичних механізмів системних проявів гомеостазу**, мабуть, в першу чергу відноситься збалансована взаємодія генів у складі генотипу. На користь такого подання свідчить відома неспецифічність порушень гомеостазу організму при так званих хромосомних хворобах, зокрема при моно- і трисоміях. При цих формах хромосомної патології генний склад генотипу якісно не змінюється, а змінюються лише «доза» окремих генів і кількісний генний і хромосомний баланс.

Проте практично всі сумісні з життям форми хромосомних хвороб (переважна більшість можливих форм хромосомних хвороб взагалі детальні) ведуть до серйозних розладів онтогенетичного гомеостазу (множинні вади розвитку), важких порушень функцій багатьох органів і систем, ослаблення захисних механізмів організму і т. д.

Порушення системних проявів гомеостазу організму можуть виникати не тільки при кількісних змінах генотипу, але і в результаті окремих генних мутацій. Найбільш відомі приклади – мутації, що порушують обмін амінокислот, вуглеводів і ліпідів. Порушення системного гомеостазу при таких спадкових хворобах виражаються не тільки в специфічних проявах самої хвороби, а й в неспецифічному ослабленні опірності організму, підвищеній захворюваності (і навіть фатальній) супутніми формами неспадкової патології і т. д. Порушення гомеостазу при наявності генних мутацій призводить до виникнення хронічних захворювань.

Мутації або їх поєднання в більшості випадків зменшують здатність організму витримувати шкідливий вплив середовища. Порушення гомеостазу в осіб зі спадковими аномаліями настає швидше, а одужання затягується. Процес одужання в цих випадках здійснюється через імунну відповідь іншої інтенсивності, при зміні біохімічних реакцій, зміні гормонального профілю організму. Якщо ж будь-яка з цих реакцій порушена за рахунок мутації, то підтримання гомеостазу організму порушується. Так, при спадкових імунодефіцитних станах розвиваються хронічні запальні захворювання носоглотки, верхніх дихальних шляхів, а при відсутності каталази в крові – хронічні запалення слизових оболонок.

Гетерозиготні стани по рецесивним патологічним мутаціям, як відомо, не призводять до захворювання. Однак вони можуть сприяти переходу іншого, неспецифічного для даної мутації захворювання з гострої форми в хронічну, а при дії екстремальних факторів проявлятися як основне захворювання. Наприклад, у осіб, гетерозиготних по одній з аномалій гемоглобіну, при зменшенні вмісту кисню в повітрі розвиваються гемоліз еритроцитів і анемія, тоді як при нормальному вмісті кисню у них не спостерігається ніяких симптомів декомпенсації функції еритроцитів. При іншій формі гемоглобінопатії – **таласемії** – у гетерозигот анемії можуть виникати під час вагітності.

Елементарні та системні прояви гомеостазу організму є частиною фенотипу, в широкому сенсі слова можна розглядати як норму реакції генотипу на зміни умов середовища. Чим ширше спадкова норма реакції, тим більше можливостей у організму підтримувати гомеостаз. Навіть в разі захворювання в цих умовах не буде широкого клінічного поліморфізму.

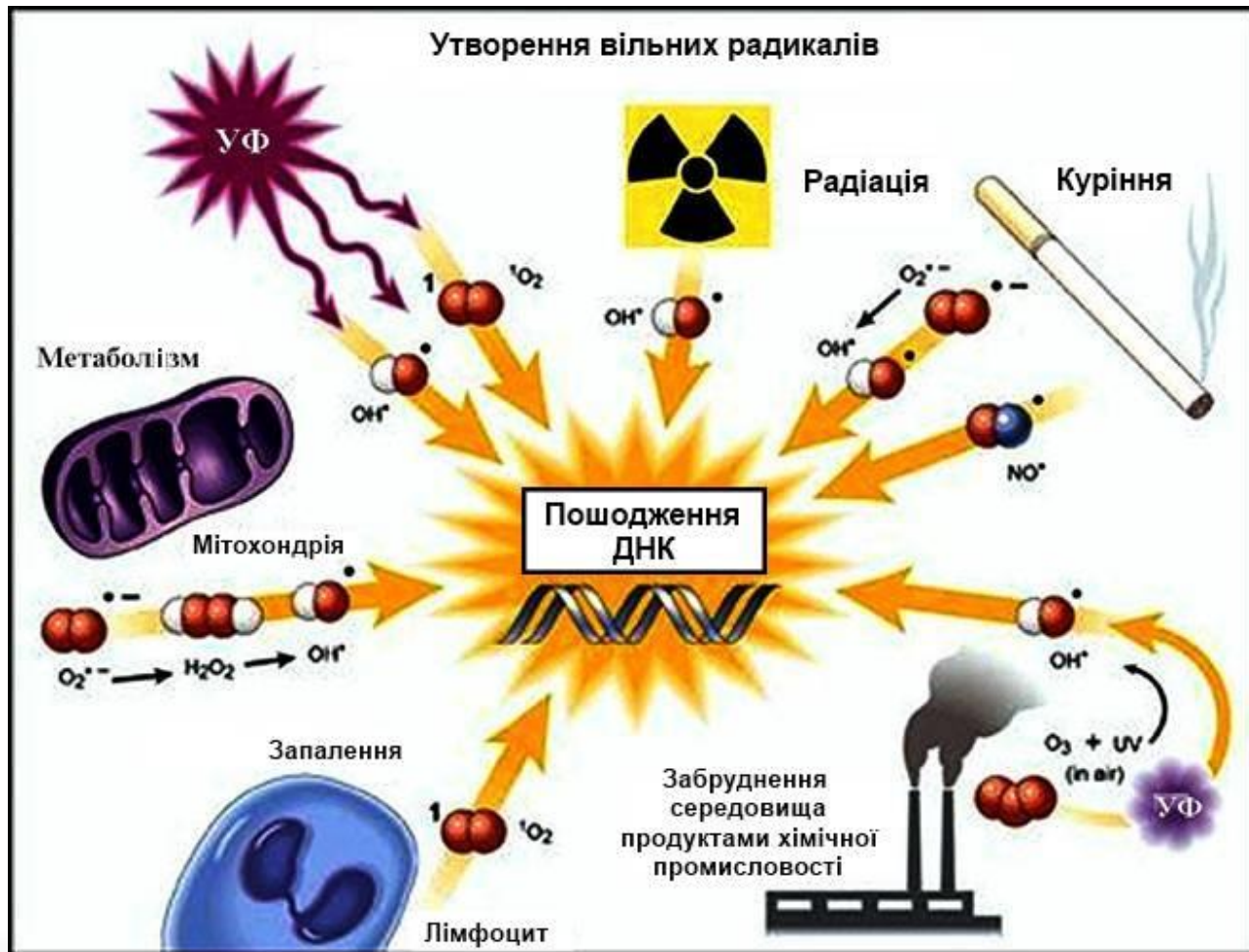
Відомі факти підвищеної смертності осіб чоловічої статі в порівнянні з жіночим. Знижена норма реакції чоловічої статі робить його фенотипічну дисперсію ширше, а чутливість до факторів середовища, в тому числі смертність, вище, ніж у жінок. Можливо, що в основі цього феномена лежить гомозиготність осіб чоловічої статі по генам єдиною у цього статі X-хромосоми, в той час як соматичні клітини жінок представляють собою мозаїку: в частині з них інактивована X-хромосома материнського, а в частині – батьківського походження (**ефект Лайона**). У результаті створюється свого роду функціональна гетерозиготність, значення якої для розширення гомеостатичних можливостей організму зазначалося вище.

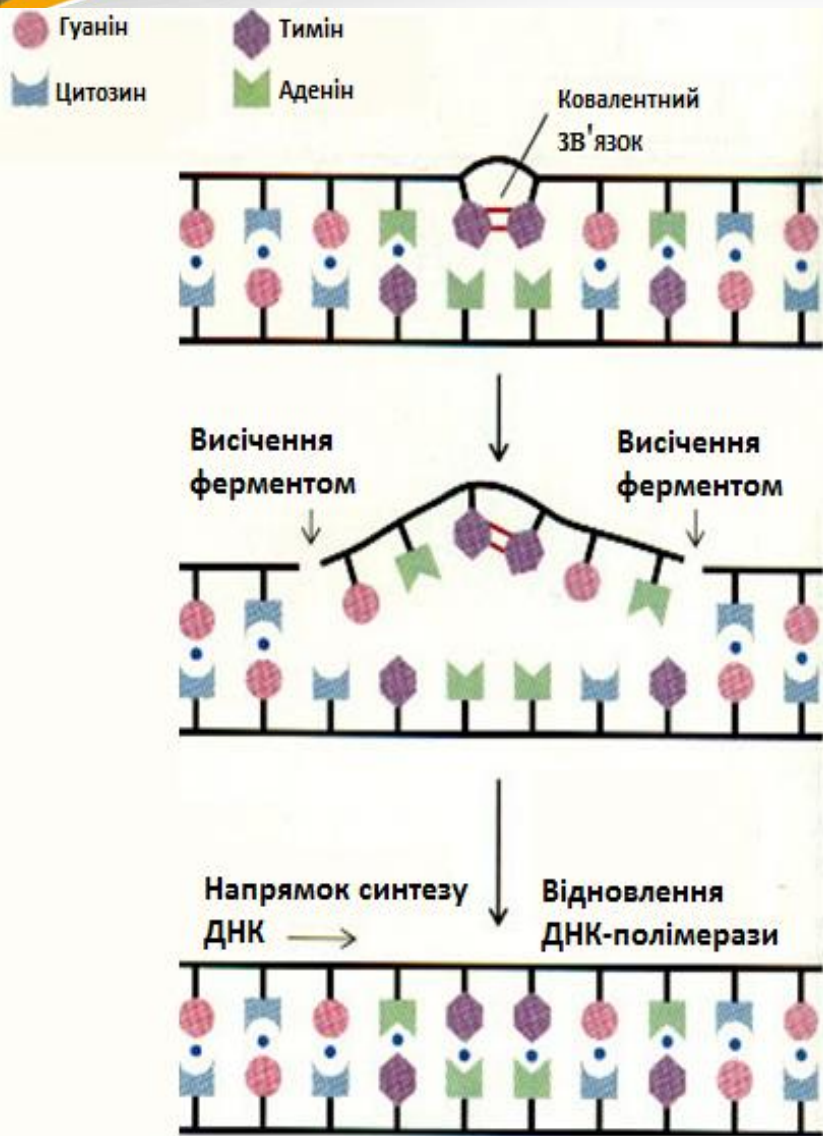
Таким чином, можна говорити про те, що всі прояви гомеостазу організму генетично детерміновані, хоча виявлення конкретних генетичних механізмів, що лежать в основі того чи іншого прояву гомеостаза, може бути дуже ускладнене. Порушення гомеостазу організму можуть виникати як в результаті кількісних змін в генотипі, так і внаслідок окремих мутацій. Відповідно для підтримки гомеостазу на рівні організму в якості одного з обов'язкових умов потрібна підтримка стабільності структури і функціонування генотипу.

Комплексна і високостабільна організація генотипу сучасних вищих організмів, що забезпечує гомеостаз, є продуктом еволюції. Незважаючи на еволюційно закріплену стабільність спадкових структур, зміни в них постійно виникають з певною частотою в зародкових і соматичних клітинах. Хоча організм людини пристосований до спонтанного рівня таких змін, навряд чи вони проходять безслідно. Припускають, що мутації в соматичних клітинах лежать в основі злоякісних новоутворень, передчасного старіння і інших порушень гомеостазу організму.

2. Репарація ДНК

РЕПАРАЦІЯ ДНК (лат. *reparatio* – відновлення) – процес виправлення ушкоджень ДНК, зумовлених дією різних хімічних і фізичних факторів.





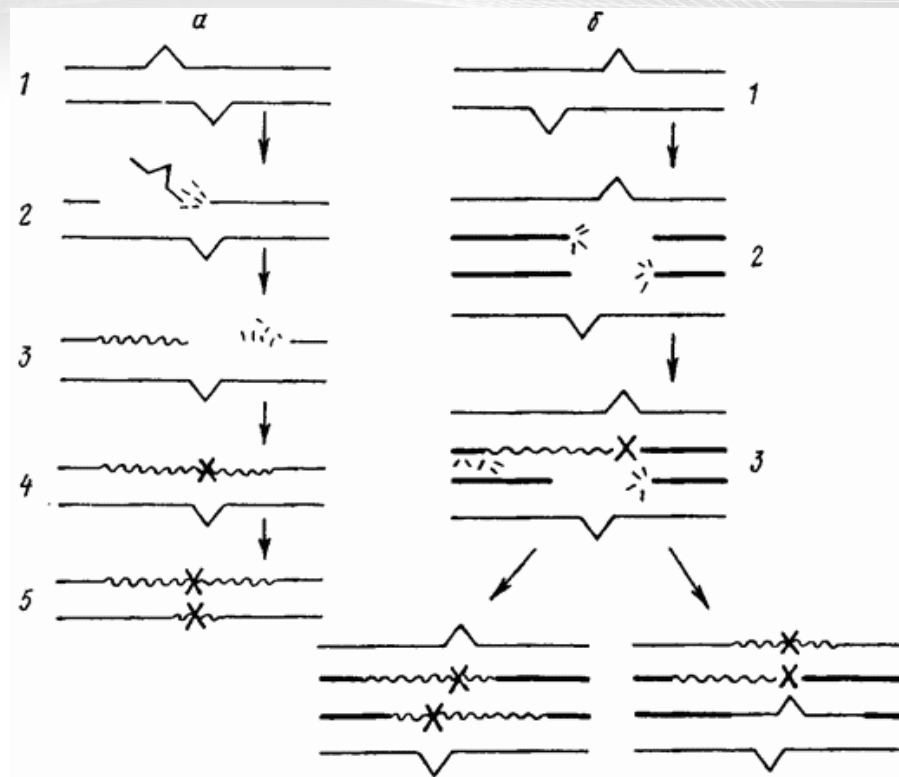
Порушення структури ДНК усувають за допомогою спеціальних механізмів репарації. Відомі різні механізми репарації ДНК. Одним з найбільш часто зустрічаємих видів ультрафіолетових пошкоджень ДНК є димеризація сусідніх піримідинових радикалів в ланцюзі ДНК. Ферменти фотореактивації, індуковані інтенсивним освітленням об'єктів у видимій частині спектру, здійснюють зворотну мономеризацію піримидинів і відновлення здатності ДНК до реплікації і транскрипції. Характерною особливістю фотореактивації є те, що вона може протікати як в двотяжевій, так і в одנותяжевій молекулі ДНК. Цей вид репарації частіше зустрічається у нижчих організмів і не має універсального значення.

Найбільша роль в підтримці гомеостазу генотипу у вищих організмів, мабуть, належить механізмам репарації, пов'язаних з видаленням, «вирізуванням» пошкоджених ділянок в одній з ниток двоспиральної молекули ДНК. Після «вирізання» відбувається репаративний синтез нормальних нових ділянок з використанням в якості матриці гомологічної неушкодженої ділянки комплементарної другої нитки ДНК.

Репарація такого типу має місце в наступних випадках:

- 1) при вищепленні піримідинових димерів, що утворилися в результаті ультрафіолетового опромінення;
- 2) при звільненні молекул ДНК від алкілованих продуктів, що з'явилися при дії хімічних мутагенів;
- 3) при відновленні ДНК від пошкоджень, нанесених іонізуючою радіацією (наприклад, поодинокі розриви або модифіковані підстави).





Види репарації:

Рис. а. Ексцизійна темнова репарація: 1) утворення в ланцюгу ДНК фотохімічного ушкодження; 2) виявлення ушкодження та розріз нитки за допомогою корендонуклеази II; 3) вирізання ушкодженого фрагменту та комплементарна забудова дефекту за допомогою ДНК-полімерази I; 4) замикання кінців нитки за допомогою полінуклеотидлігази.

Рис. б: Постреплікативна репарація: 1) утворення фотоушкоджень у нитках ДНК; 2) реплікація ДНК з утворенням у дочірніх нитках проломів, комплементарних фотопродуктів; 3) генетичний обмін (заповнення проломів у сестринських нитках за рахунок матеріалу материнських ниток); 4) комплементарна забудова проломів у материнських нитках.

Частково доступні для репарації обидві нитки пошкодженої дволанцюгової ДНК, проте механізми репарації цього типу, тісно пов'язані, по-видимому, з процесом рекомбінації, поки недостатньо зрозумілі. Для них запропоновано низку моделей, таких, як *постреплікативна репарація прогалін, рекомбінаційна репарація ДНК від поперечних зшивок* та ін.

Значна роль зазначених вище процесів виявляється особливо чітко при розгляді спадкових хвороб, обумовлених мутаційними порушеннями механізмів репарації. Найбільш відомим прикладом може слугувати **пігментна ксеродерма**, характерні прояви якої включають підвищену чутливість до ультрафіолетового опромінення і підвищену частоту захворювання на рак шкіри. Показано, що фібробласти шкіри від хворих пігментною ксеродермою не містять одного з ферментів, необхідних для репарації УФ-пошкоджень ДНК.

Іншою вродженою хворобою, яка супроводжується підвищеною чутливістю шкіри до сонячних променів, затриманим зростанням і підвищеною частотою лейкозів і раку органів шлунково-кишкового тракту, є **синдром Блума**. При цьому захворюванні характерно специфічне підвищення частоти хромосомних аберацій і сестринських хроматидних обмінів. Висока частота хромосомних аберацій і злоякісних новоутворень характерна також для **анемії Фанконі** і **атаксії-телеангіектазії**. Обидва ці захворювання пов'язані з дефектами в системі репарації ДНК.

При анемії Фанконі первинним молекулярним дефектом є порушення синтезу екзонуклеази – ферменту, який бере участь в процесі «вирізання» пошкодженої ділянки ДНК. У клітинах хворих на атаксію-телеангіектазію виявлений дефект γ -ендонуклеази, що здійснює вищеплення з ДНК-модифікованих азотистих основ. Клітини таких хворих відрізняються підвищеною чутливістю до γ -опромінення. Нарешті, відомо, що клітини від хворих на **рецесивну прогерію** володіють зниженою здатністю відновлюватися від одиночних розривів ДНК, але при цій хворобі частота злоякісних новоутворень не підвищена.

3. Регенерація

Регенерація (від лат. *regeneratio* – відродження) – процес відновлення організмом втрачених або пошкоджених структур. Регенерація підтримує будову і функції організму, його цілісність. Розрізняють два види регенерації: фізіологічну і репаративну. Відновлення органів, тканин, клітин або внутрішньоклітинних структур після руйнування їх в процесі життєдіяльності організму називають **фізіологічною регенерацією**. Відновлення структур після травми або дії інших факторів називають **репаративною регенерацією**.

При регенерації відбуваються такі процеси, як детермінація, диференціювання, зростання, інтеграція і ін., подібні з процесами, що мають місце в ембріональному розвитку. Однак при регенерації всі вони йдуть вже вдруге, тобто в сформованому організмі. Фізіологічна регенерація являє собою процес оновлення функціонуючих структур організму. Завдяки фізіологічній регенерації підтримується структурний гомеостаз і забезпечується можливість постійного виконання органами їх функцій.

З загальнобіологічної точки зору, фізіологічна регенерація, як і обмін речовин, є проявом такого найважливішої властивості життя, як самовідновлення. Прикладом **фізіологічної регенерації на внутрішньоклітинному рівні** є процеси відновлення субклітинних структур в клітинах всіх тканин і органів. Значення її особливо велике для так званих «вічних» тканин, які втратили здатність до регенерації шляхом ділення клітин. У першу чергу це відноситься до нервової тканини.

Прикладами **фізіологічної регенерації на клітинному і тканинному рівнях** є оновлення епідермісу шкіри, рогівки ока, епітелію слизової кишки, клітин периферичної крові та ін. Оновлюються похідні епідермісу – волосся та нігті. Це так звана **проліферативна регенерація**, тобто заповнення чисельності клітин за рахунок їх поділу. У багатьох тканинах існують спеціальні камбіальні клітини та вогнища їх проліферації. Це крипти в епітелії тонкої кишки, кістковий мозок, проліферативні зони в епітелії шкіри. Інтенсивність клітинного оновлення в перерахованих тканинах дуже велика.

Це так звані **«лабільні» тканини**. Всі еритроцити теплокровних тварин, наприклад, змінюються за 2-4 міс, а епітелій тонкої кишки повністю змінюється за 2 доби. Цей час потрібний для переміщення клітини з крипти на ворсинки, виконання нею функції і загибелі. Клітини таких органів, як печінка, нирка, надниркова залоза і ін., оновлюються значно повільніше. Це так звані **«стабільні» тканини**. Про інтенсивність проліферації судять за кількістю мітозів, що припадають на 1000 підрахованих клітин.

Якщо врахувати, що сам мітоз в середньому триває близько 1 год, а весь мітотичний цикл в соматичних клітинах в середньому протікає 22-24 год, то стає ясно, що для визначення інтенсивності оновлення клітинного складу тканин необхідно підрахувати кількість мітозів протягом однієї або декількох діб. Виявилось, що кількість клітин, які діляться, не однакова в різні години доби. Так був відкритий добовий ритм клітинних поділів, приклад якого зображений на рис.

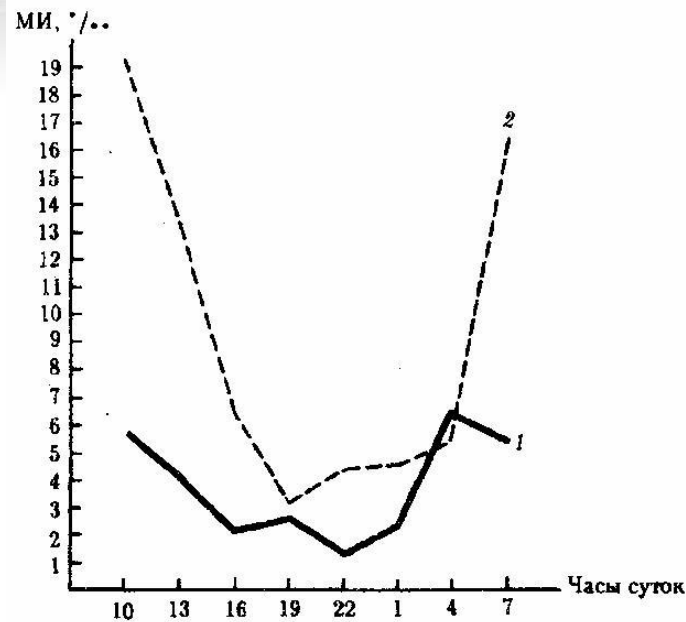


Рис. Добові зміни мітотичного індексу (МІ) в епітелії стравоходу (1) і рогівки (2) мишей.

Мітотичний індекс, виражений в проміллі (‰), що відбиває число мітозів у тисячі підрахованих клітинах. Добовий ритм кількості мітозів виявлений не тільки в нормальних, а й в пухлинних тканинах. Він є відображенням більш загальної закономірності, а саме ритмічності всіх функцій організму. Одна з сучасних областей біології – **хронобіологія** – вивчає, зокрема, механізми регуляції добових ритмів мітотичної активності, що має дуже важливе значення для медицини. Існування самої добової періодичності кількості мітозів вказує на можливість регулювання фізіологічної регенерації організмом. Крім добових існують місячні і річні цикли відновлення тканин і органів.

У фізіологічній регенерації виділяють дві **фази: руйнівну і відновну**. Вважають, що продукти розпаду частини клітин стимулюють проліферацію інших. Велику роль в регуляції клітинного оновлення відіграють гормони. Фізіологічна регенерація властива організмам всіх видів, але особливо інтенсивно вона протікає у теплокровних хребетних, так як у них взагалі дуже висока інтенсивність функціонування всіх органів в порівнянні з іншими тваринами.

Репаративна (від лат. reparatio – відновлення) регенерація настає після пошкодження тканини або органу. Вона дуже різноманітна за такими чинниками, що викликають пошкодження: за обсягами пошкодження, по способам відновлення. Механічна травма, наприклад оперативне втручання, дія отруйних речовин, опіки, обмороження, променеві впливи, голодування, інші хвороботворні агенти, – все це фактори, що ушкоджують. Найбільш широко вивчена регенерація після механічної травми. Гідра, планарія, деякі кільчасті черви, морські зірки, асцидія та ін. здатні відновлювати втрачені органи і частини організму. Равлики здібні відтворювати голову і відома здатність саламандри відновлювати очі, хвіст і ноги саме в тих місцях, де вони відрізані.

Обсяг пошкодження і подальше відновлення бувають дуже різними. Крайнім варіантом є відновлення цілого організму з окремої малої його частини, фактично з групи соматичних клітин. Серед тварин таке відновлення можливо у губок і кишковопорожнинних (**соматичний ембріогенез**).

Існують приклади відновлення великих ділянок організму, що складаються з комплексу органів. Як приклад служать регенерація ротового кінця у гідри, головного кінця у кільчастого хробака та відновлення морської зірки з одного променя (рис.). Широко поширена регенерація окремих органів, наприклад кінцівки у тритона, хвоста у ящірки, очей у членистоногих. Загоєння шкірних покривів, ран, пошкоджень кісток і інших внутрішніх органів є менш об'ємним процесом, але не менш важливим для відновлення структурно-функціональної цілісності організму. Особливий інтерес представляє здатність зародків на ранніх стадіях розвитку відновлюватися після значної втрати матеріалу. Ця здатність була останнім аргументом в боротьбі між прихильниками преформізму і епігенезу і привела в 1908 р Г. Дріша до **концепції ембріональної регуляції**.

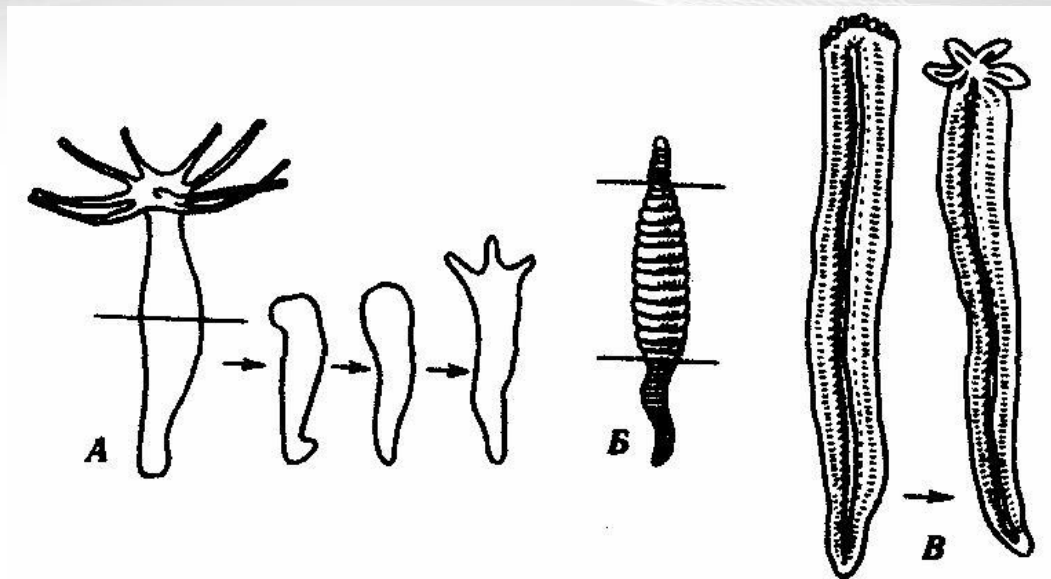


Рис. Регенерація комплексу органів у деяких видів безхребетних тварин. А – гідра; Б – кільчастий хробак; В – морська зірка

Існує кілька різновидів або способів репаративної регенерації. До них відносять епіморфоз, морфалаксіс, загоєння епітеліальних ран, регенераційну гіпертрофію, компенсаторну гіпертрофію.

Епітелізація при загоєнні ран з порушеним епітеліальним покривом йде приблизно однаково, незалежно від того, буде далі відбуватися регенерація органу шляхом епіморфозу чи ні. Епідермальне загоєння рани у ссавців у тому випадку, коли ранева поверхня висихає з утворенням кірки, проходить наступним чином (рис.).

Епітелій на краю рани потовщується внаслідок збільшення об'єму клітин і розширення міжклітинних просторів. Згусток фібрину відіграє роль субстрату для міграції клітин епідермісу в глиб рани. У мігруючих епітеліальних клітинах немає мітозів, проте вони володіють фагоцитарної активністю. Клітини з протилежних країв вступають у контакт. Потім настає кератинізація ранового епідермісу і відділення кірки, що покриває рану.

До моменту зустрічі епідермісу протилежних країв у клітинах, розташованих безпосередньо навколо краю рани, спостерігається спалах мітозів, який потім поступово падає. За однією з версій, цей спалах викликаний зниженням концентрації інгібітору мітозів – **кейлона**.

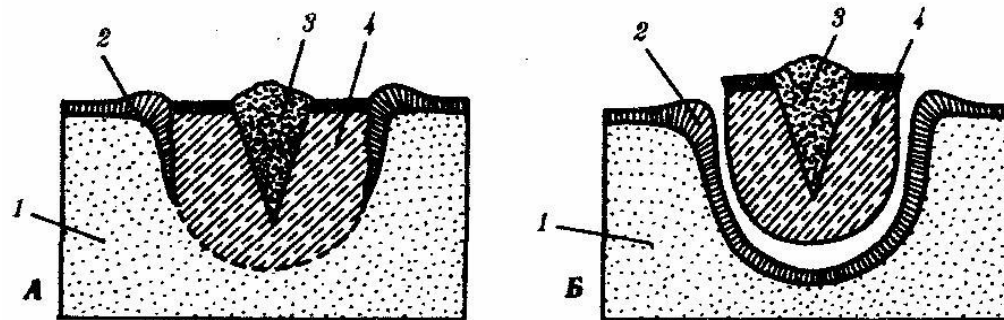


Рис. Схема деяких подій, що відбуваються при епітелізації шкірної рани у ссавців. А – початок вrostання епідермісу під некротическую тканину; Б – зрощення епідермісу і відділення струпа: 1 – сполучна тканина, 2 – епідерміс, 3 – струпа, 4 – некротична тканина.

Епіморфоз є найбільш очевидний спосіб регенерації, що полягає у відростанні нового органу від ампутаційної поверхні. Регенерація кінцівки тритона і аксолотля вивчена детально. Виділяють регресивну і прогресивну фази регенерації.

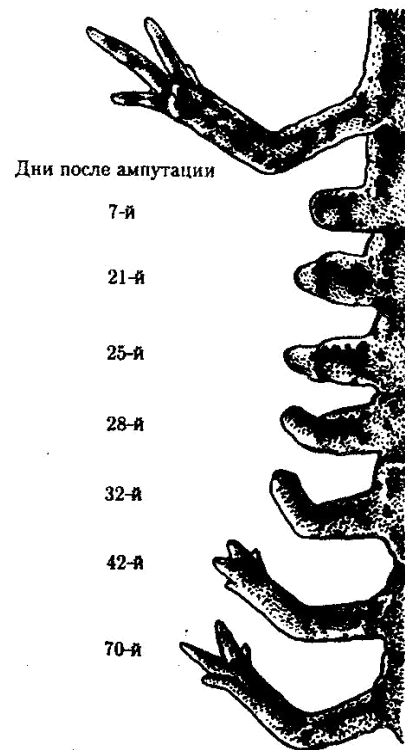


Рис. Стадії регенерації передньої кінцівки у тритона

При епіморфній регенерації не завжди утворюється точна копія видаленої структури. Таку **регенерацію** називають **атиповою**. Існує багато різновидів атипової регенерації. **Гіпоморфоз** – регенерація з частковим заміщенням ампутованої структури. Так, у дорослої шпорцевої жаби виникає шиловидна структура замість кінцівки. **Гетероморфоз** – поява іншої структури на місці втраченої. Це може проявлятися у вигляді **гомеозісної регенерації**, що полягає в появі кінцівки на місці антен або очей у членистоногих, а також у зміні полярності структури. З короткого фрагмента планарії можна стабільно отримувати біполярну планарію (рис.).

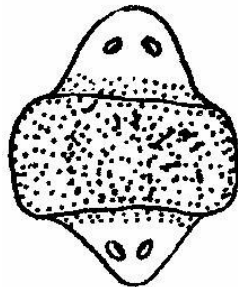


Рис. Біполярна планарія

Зустрічається регенерація додаткових структур, або **надлишкова регенерація**. Після надрізу кукси при ампутації головного відділу планарії виникає регенерація двох голів або більше (рис.).

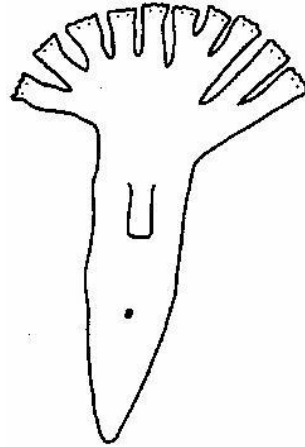


Рис. Багатоголова планарія, отримана після ампутації голови і нанесення насічок на куксу

Регенераційна гіпертрофія відноситься до внутрішніх органів. Цей спосіб регенерації полягає в збільшенні розмірів залишку органу без відновлення вихідної форми. Ілюстрацією служить регенерація печінки хребетних, в тому числі ссавців. При крайовому пораненні печінки видалена частина органу ніколи не відновлюється. Ранова поверхня заживає.

У той же час всередині решти посилюється розмноження клітин (гіперплазія) і протягом двох тижнів після видалення 2/3 печінки відновлюються вихідні маса і об'єм, але не форма. Внутрішня структура печінки виявляється нормальною, часточки мають типову для них величину. Функція печінки також повертається до норми.

Компенсаторна гіпертрофія полягає в змінах в одному з органів при порушенні в іншому, що відноситься до тієї ж системи органів. Прикладом є гіпертрофія в одній з нирок при видаленні іншої або збільшення лімфатичних вузлів при видаленні селезінки. Останні два способи відрізняються місцем регенерації, але механізми їх однакові: гіперплазія і гіпертрофія.

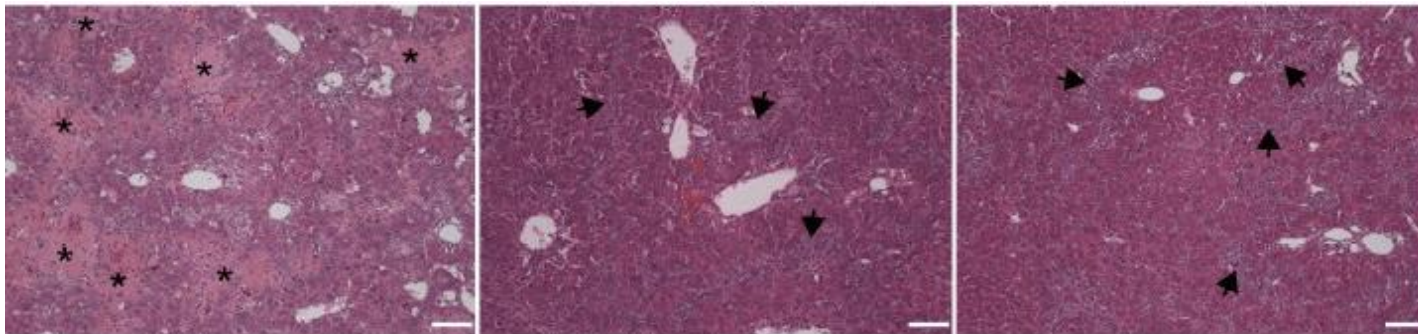
Відновлення окремих мезодермальних тканин, таких, як м'язова і скелетна, називають **тканинною регенерацією**. Для регенерації м'яза важливо збереження хоча б невеликих його кусків на обох кінцях, а для регенерації кістки необхідно окістя. **Регенерація шляхом індукції** відбувається в певних мезодермальних тканинах ссавців у відповідь на дію специфічних індукторів, які вводять всередину пошкодженої області. Цим способом вдається отримати повне заміщення дефекту кісток черепа після введення в нього кісткової тирси.

Отримано дані на користь гуморальної регуляції регенераційних процесів. Особливо поширеною моделлю для вивчення цього є регенерація печінки. Після введення нормальним інтактним тваринам сироватки або плазми крові від тварин, які зазнали видалення печінки, у перших спостерігалася стимуляція мітотичної активності клітин печінки. Навпаки, при введенні травмованим тваринам сироватки від здорових тварин отримували зниження кількості мітозів в пошкодженій печінці. Ці дослідження можуть свідчити як про присутність в крові травмованих тварин стимуляторів регенерації, так і про присутність в крові інтактних тварин інгібіторів клітинного поділу.

Регенерація у ссавців відрізняється своєрідністю. Для регенерації деяких зовнішніх органів потрібні особливі умови. Язик, вухо, наприклад, не регенерують при крайовому пошкодженні. Якщо ж нанести наскрізний дефект через всю товщу органу, відновлення йде добре. У деяких випадках спостерігали регенерацію сосків навіть при ампутації їх по основі. Регенерація внутрішніх органів може йти дуже активно. З невеликого фрагмента яєчника відновлюється цілий орган. Про особливості регенерації печінки вже було сказано вище. Різні тканини ссавців теж добре регенерують.

Є припущення, що неможливість регенерації кінцівок і інших зовнішніх органів у ссавців носить пристосувальний характер і обумовлена відбором, оскільки при активному способі життя ніжні морфогенетичні процеси ускладнювали б існування. Досягнення біології в області регенерації успішно застосовуються в медицині. Однак в проблемі регенерації дуже багато невирішених питань.

У людини добре регенерує епідерміс, до регенерації здатні також такі його похідні, як волосся і нігті. Здатністю до регенерації володіють також кісткова тканина (кістки зростаються після переломів). З втратою частини печінки (до 25 %), щитоподібної або підшлункової залози клітини фрагментів, які залишилися, починають посилено ділитися і відновлюють первинні розміри органа. Нервові клітини такою здатністю не володіють, за винятком периферичних нервів. При певних умовах можуть регенерувати кінчики пальців.



3 день регенерації

7 день регенерації

14 день регенерації

**Регенерація
печінки**

4. Імунобіологічна реактивність

Імунобіологічна реактивність – вельми важлива властивість багатоклітинного організму, що дозволяє йому розпізнавати «чуже» і «боротися» з чужим. Це один з найбільш дієвих і в той же час лабільних механізмів гомеостазу, вироблених в ході еволюції. Імунобіологічні механізми за життя дуже пластично змінюються за своєю ефективністю і спрямованістю в залежності від конкретних умов існування організму. Цими процесами забезпечуються відносна стерильність живих істот і генетична сталість клітин.

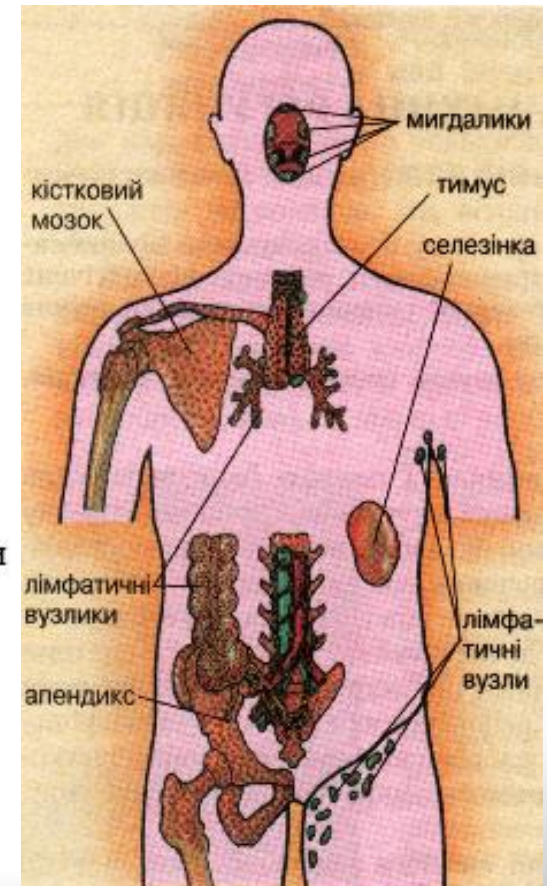
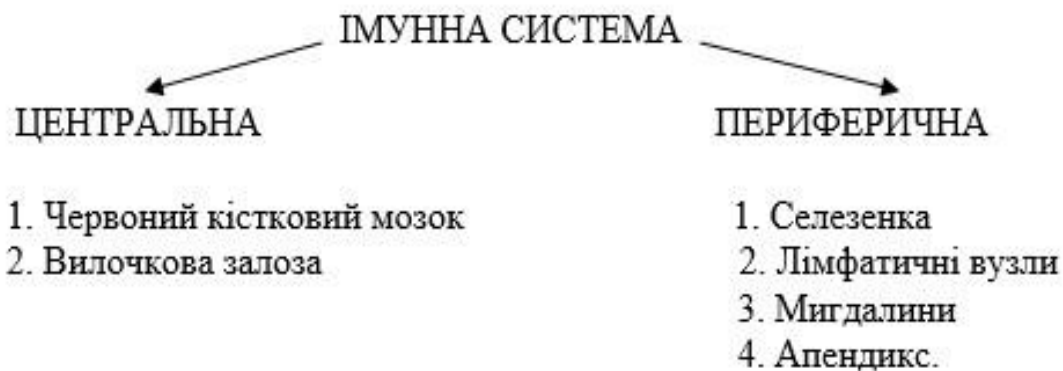
Імунна система є складною багатокomпонентною системою, що здійснює захист організму від генетично чужих йому екзогенних і ендогенних елементів, які порушують гомеостаз. В основі цієї регуляції лежить імунітет.

Імунітет (від лат. «*immunitas*» – звільнення, позбавлення) – це несприйнятливість, опірність організму інфекційним агентам і генетично чужим клітинам, тканинам і речовин. Це можуть бути: віруси, бактерії, найпростіші, гельмінти, трансплантати органів і тканин, а також власні клітини і органи, які мутували або ж злякiсно перероджені.

«Види імунітету»

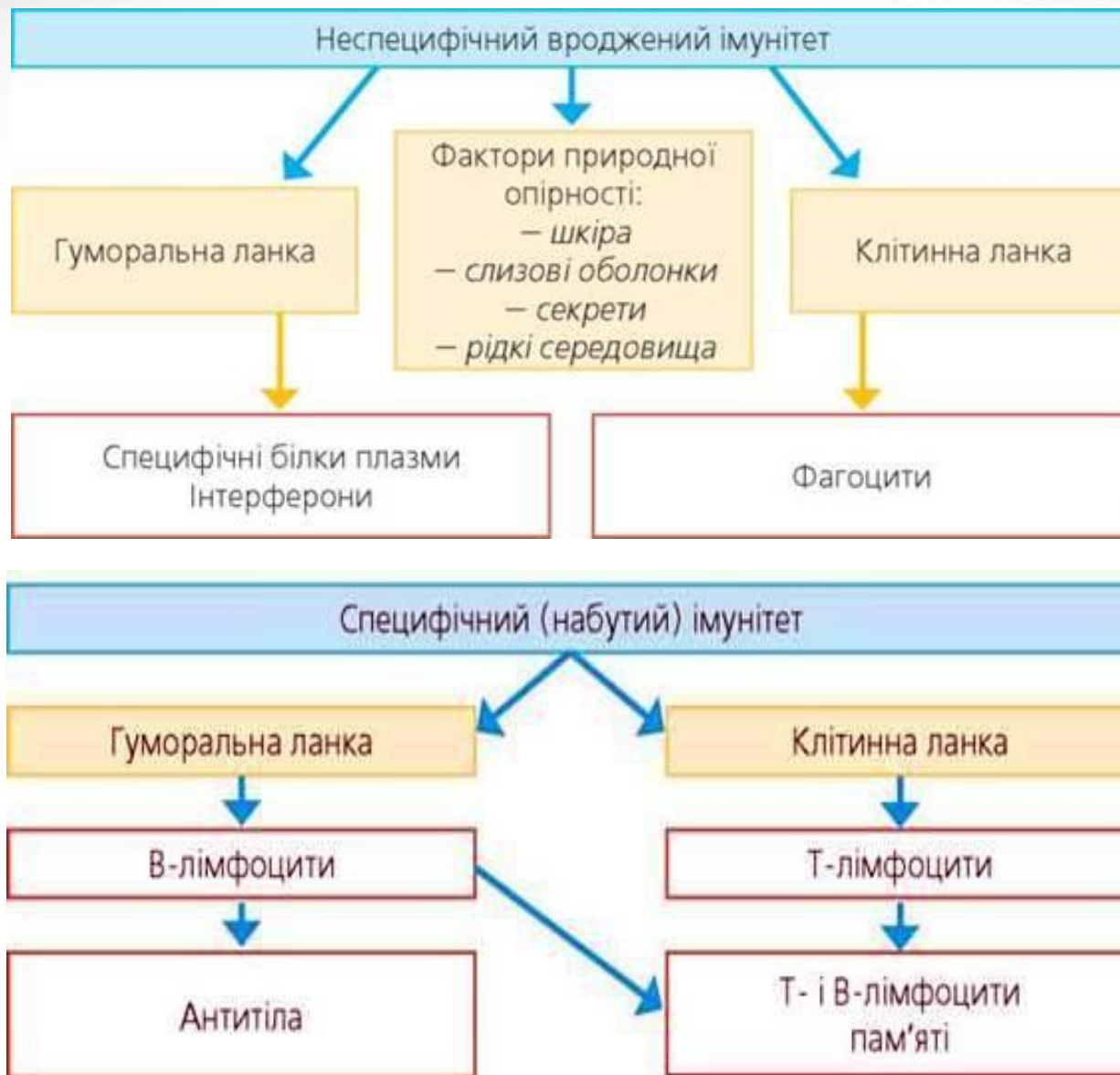


Схема «Органи імунної системи»



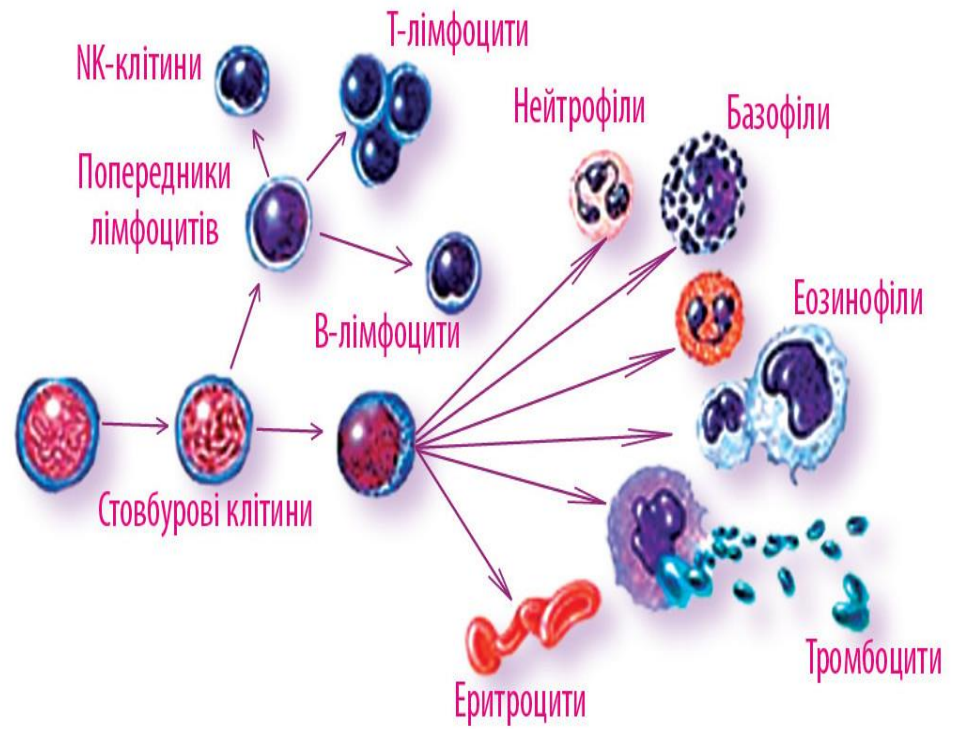
Чужорідну інформацію несуть також багато органічних речовин, що надходять в організм парентерально: білки, ліпополісахариди і нуклеїнові кислоти. На ці агенти організм відповідає специфічними клітинними і гуморальними реакціями, що лежать в основі імунітету. Основоположником вчення про імунітет був **I. I. Мечников**, який описав і обґрунтував механізми клітинного імунітету. У цей же час німецький вчений **Пауль Ерліх** створює вчення про гуморальний імунітет. Обидва ці вчені в 1908 р були удостоєні Нобелівської премії.

Імунна система забезпечує підтримку в організмі генетичної цілісності і сталості внутрішнього середовища, виконуючи функцію розпізнавання «свого» і «чужого». В основі цього лежать 2 види захисту: неспецифічний і специфічний. **Неспецифічні форми імунного захисту** носять вроджений і дуже різноманітний характер: це бар'єри шкіри і слизових оболонок ротової порожнини, шлунково-кишкового тракту, сечовивідних шляхів. Вони перешкоджають проникненню в організм чужорідних речовин і інфекційних агентів за рахунок механічної і хімічної перешкод. Останні носять різноманітний характер. Так, наприклад, секрети потових, слинних і сальних залоз, а також слізна рідина мають бактерицидні властивості. У шлунку перепороною для багатьох видів мікроорганізмів служать соляна кислота і травні ферменти, в слізній рідині – лізоцим, в дихальних шляхах – слиз і т. д. Крім того, захисна функція секретів слизових оболонок пов'язана з присутністю в них імунних тіл (імуноглобулінів).



Поряд з вищевказаними існують і **клітинні форми неспецифічного імунного захисту**, такі як макрофагальні клітинні елементи. Вони представлені моноцитами периферичної крові і численною групою тканинних макрофагів. Моноцитарно-макрофагальні клітинні елементи здатні мігрувати до вогнищ запалення. **Запальна реакція** – це еволюційно сформована форма внутрішнього захисту організму від проникнення генетично чужорідних агентів. У вогнищі запалення мають місце судинна реакція і ексудативна (випіт тканинної рідини), що перешкоджають поширенню інфекції, а фагоцитарні клітини фіксують чужорідні тіла, руйнують їх і виводять в зовнішнє середовище з ексудатом.

При цьому в фагоцитах утворюються такі активні речовини, як: фагоцитин, лізоцим, інтерферон, ендогенний піроген, компоненти системи комплементу. **Комплемент** – це група білків, що містяться у свіжій сироватці крові і активізуються при зв'язуванні антитіл з антигенами. Це призводить до лізису (розчиненню) певних типів клітин або утворення біологічно активних речовин з білків комплементу, прикріпленого до бактерій, що полегшують їх фагоцитоз. Крім того, фагоцитоз сприяє виявленню і пасивній передачі чужорідних антигенів основним клітинам імунологічного захисту – Т- і В- лімфоцитам, стимулюючи при цьому їх проліферацію.

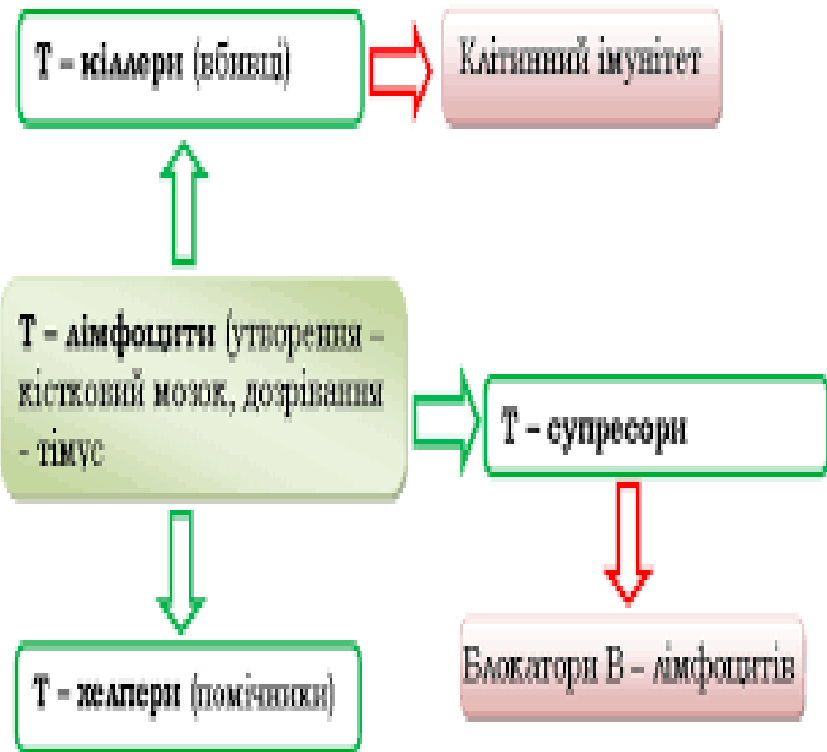
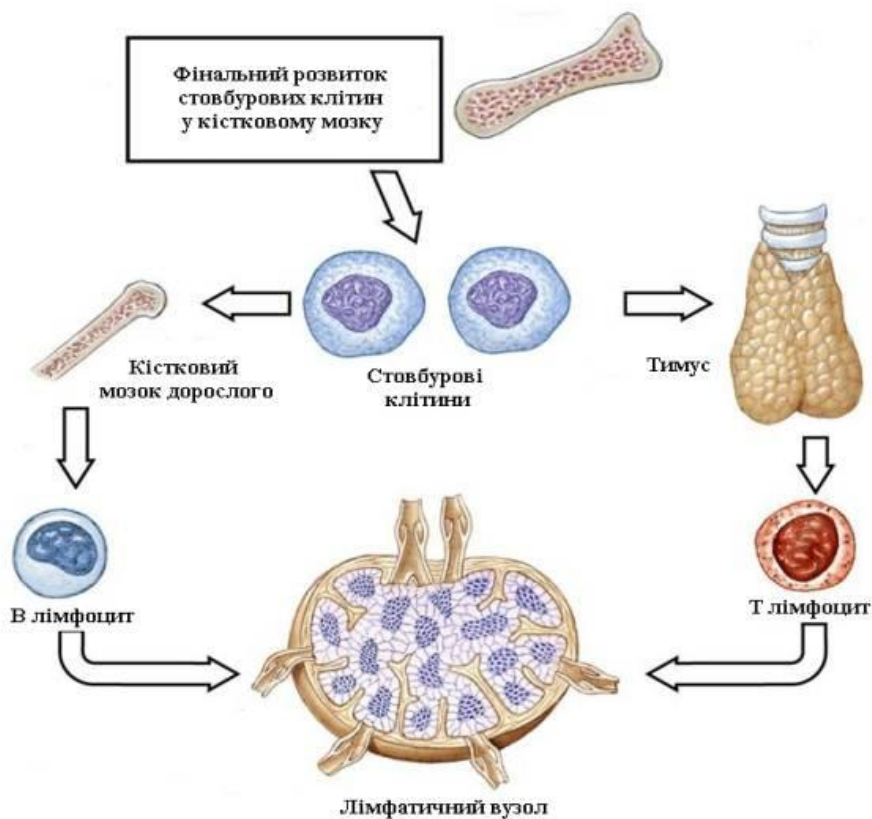


Головними елементами **специфічного імунного захисту** є спеціалізовані форми лімфоцитів, що забезпечують клітинний і гуморальний імунітет. Розрізняють два основні різновиди таких лімфоцитів: В-лімфоцити і Т-лімфоцити. Вони утворюються зі стовбурових клітин в центральних органах імуногенезу – в червоному кістковому мозку і виличковій залозі (тимусі). У червоному кістковому мозку зі стовбурових клітин утворюються клітини-попередники, з яких формуються В-лімфоцити (рис.).

Частина стовбурових клітин з червоного кісткового мозку з струмом крові переноситься в тимус (вилочкова залоза) і там, розмножуючись, дає популяції Т-лімфоцитів (**тимус-залежні**).

У центральних органах імуногенезу відбувається антигенезалежна проліферація Т- і В-лімфоцитів, і у них з'являються рецептори, що дозволяють їм розпізнавати власні антигени і антигени чужорідних клітин, деякі продукти життєдіяльності чужорідних клітин.

Залежно від механізмів знищення носіїв чужорідних антигенів розрізняють **клітинний** і **гуморальний імунітет**. Т-лімфоцити зі струмом крові переміщаються і заселяють спеціальні Т-зони в периферичних лімфоїдних органах: лімфовузлах, селезінці, мигдаликах, лімфоїдних фолікулах шлунково-кишкового тракту. Тут відбувається їх антигензалежна проліферація, і вони диференціюються на: Т-кілери, Т-хелпери і Т-супресори (рис.). Важлива роль в реалізації імунної відповіді належить взаємодії лімфоцитів з макрофагами. В ході антигензалежної проліферації молекули антигену приєднуються до рецепторів антигену, що знаходяться в плазмалемі Т-лімфоцитів. У мембрані макрофагів теж є рецептори. Вони «знімають» з Т-лімфоцитів комплекс антиген-рецептори Т-лімфоцитів, переробляють його і передають В-лімфоцитам. Це призводить до проліферації останніх до перетворення їх в плазмоцити, що виробляють антитіла на конкретний вид антигенів. Плазматичні клітини можуть утворюватися і під час відсутності антигенів під впливом індукторів, що виділяються Т-лімфоцитами, при цьому синтезуються неспецифічні антитіла, що призводить до несприйнятливості до даного антигену.



Т-супресори пригнічують здатність лімфоцитів брати участь в гуморальному імунітеті, викликаючи нечутливість до певних антигенів. Вони регулюють кількість клітин, які розвиваються з плазматичних клітин, і кількість синтезованих ними антитіл. Серед популяцій В-лімфоцитів теж є субпопуляції, які гальмують вироблення антитіл. Це так звані В-супресори. І Т-, і В-супресори можуть переважно впливати і на клітинний імунітет.

Таким чином, для забезпечення нормальної імунної відповіді необхідно вплив трьох основних типів клітин: макрофагів, Т- і В-лімфоцитів. При цьому макрофаги відіграють важливу роль як в природному, так і в набутому імунітеті. Антигени, фагоцитовані макрофагами, викликають більш сильну імунну відповідь у порівнянні з тими, які були фагоцитовані цими клітинами. У Т-і В- зонах лімфоїдних органів присутні спеціалізовані макрофаги, що зберігають багато антигенів і передають їх Т- і В-лімфоцитам, впливаючи на диференціювання їх клонів.

ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!