

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

Львівський національний університет
ветеринарної медицини та біотехнологій
імені С.З.Гжицького

Кафедра екології

Градович Н. І.



ГЕНЕТИЧНА ЕКОЛОГІЯ

*Конспект лекцій: навчальний посібник
для студентів спеціальності 101 «Екологія»*

Львів - 2023

УДК 636.082(075)

ББК 20.1

Е 40 Г 34

Укладач:

Градович Н.І., к.с.-г.н., доцент

Рецензенти:

Кропивка Ю. Г., к.с.-г.н., доцент кафедри генетики і розведення тварин Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького;

Соловодзінська І. Є., к.б.н, доцент кафедри екології Львівського національного університету природокористування

Навчальний посібник складається з 12-ти лекцій, які належать до основного матеріалу з курсу «Генетична екологія». Структура посібника включає в себе анотацію дисципліни, теоретичний матеріал та контрольні питання. На початку кожної лекції наводиться план викладу матеріалу для того, щоб зосередити увагу на головному і полегшити розуміння матеріалу.

Матеріал посібника подано в компактній україномовній формі, ілюстровано рисунками, таблицями та графіками, що дозволяє студентам краще опанувати складні теоретичні питання цього курсу. Конспект лекцій може бути використаний для різних видів самостійної роботи: складанні навчальних рефератів, підготовці контрольних робіт, повідомлень на студентських семінарах, конференціях тощо.

При написанні навчального посібника використана класична і сучасна література із дисципліни, яка наведена в бібліографічному списку і рекомендується студентам у процесі вивчення дисципліни.

Навчальний посібник призначений для студентів 3 курсу факультету громадського розвитку та здоров'я спеціальності 101 «Екологія».

Рекомендовано до видання на засіданні кафедри екології, протокол № 13 від «16» травня 2023 р.

Схвалено методичною комісією факультету громадського розвитку та здоров'я, протокол № 10 від «18» травня 2023 р.

З М І С Т

Мета і завдання дисципліни та її місце у навчальному процесі.		5
Лекція № 1.	Тема «Вступ. Генетична екологія як наука, її розвиток та роль».	6
Лекція № 2.	Тема «Генетичні системи організмів різних рівнів складності організації».	14
Лекція № 3.	Тема «Молекулярно-генетичний рівень організації живих організмів».	25
Лекція № 4.	Тема «Види спадковості та мінливості».	
Лекція № 5.	Тема «Репарація ДНК у відповідь на дію несприятливих екологічних факторів».	43
Лекція № 6.	Тема «Хромосомний рівень організації спадкового матеріалу. Хромосомні хвороби».	60
Лекція № 7.	Тема «Система біотрансформації ксенобіотиків та її генетичний контроль в організмі».	70
Лекція № 8.	Тема «Нутрігенетика. Взаємодія аліментарних екологічних факторів та генів організму».	79
Лекція № 9.	Тема «Фармакогенетика. Взаємодія лікарських препаратів та генів організму».	93
Лекція № 10.	Тема «Популяційно-видовий рівень організації життя».	
Лекція № 11.	Тема «Еколого-генетичні еволюційні фактори».	
Лекція № 12.	Тема «Предиктивна медицина як прикладний напрям генетичної екології»	
Самостійна робота.		102
Список рекомендованої літератури.		104
Додатки.		105

МЕТА І ЗАВДАННЯ ДИСЦИПЛІНИ ТА ЇЇ МІСЦЕ У НАВЧАЛЬНОМУ ПРОЦЕСІ

Анотація дисципліни. Дисципліна «Генетична екологія» є вибірковою компонентою освітньо-професійної програми підготовки здобувачів вищої освіти за першим (бакалаврським) рівнем «Екологія» за спеціальністю 101 «Екологія». Навчальний курс охоплює комплекс теоретичних знань у системі природничих наук. Питання, що ставить ця дисципліна допомагають розвинути вміння аналізувати, робити припущення, створювати та перевіряти гіпотези, розмірковувати, тобто, формують не тільки академічні знання, але й розвивають інші корисні навички (так звані «soft-skills»): критичне мислення, вміння працювати в команді, навички спілкування з однолітками та представниками інших вікових категорій, тощо. Вона має прикладне спрямування на оволодіння як загальними, так і фаховими знаннями, вміннями та навичками. Це допоможе студенту отримати кваліфікаційну підготовку для здійснення професійної діяльності за спеціальністю на високому рівні.

Мета дисципліни. Метою навчальної дисципліни «Генетична екологія» є надати загальні уявлення про основи класичної генетики та поняття про екологічну генетику, а також дослідження змін екологічної структури популяції в процесі еволюції та аналіз екологічних факторів, які ініціюють та спрямовують еволюційні процеси.

Завдання дисципліни:

1. Формування цілісного уявлення про сучасну генетику.
2. Висвітлення основних проблем класичної, молекулярної генетики та цитогенетики на сучасному етапі розвитку взаємодії суспільства і природи.
3. Оволодіння системою знань про закономірності та механізми спадковості і мінливості, функціонування біологічних систем різних рівнів складності.
4. Оволодіння сучасними методами генетичного аналізу, вмінням застосовувати деякі з них на практиці.
5. Формування логіки планування генетичного експерименту та навичок коректної інтерпретації результатів генетичного аналізу.
6. Розв'язування генетичних задач.
7. Надання майбутнім фахівцям екологам знань для розуміння сучасної генетики у контексті сприяння пізнання законів природи, прогнозування шляхів розвитку життя на Землі і визначенні ролі людини в його збереженні.

ЛЕКЦІЯ № 1

ТЕМА «Вступ. Генетична екологія як наука, її розвиток та роль».

ПЛАН

1. Історичний огляд розвитку генетичної екології як науки.
2. Мета, предмет та основні завдання.
3. Роль навчальної дисципліни у пізнавальній та виробничій діяльності людини.

1. Історичний огляд розвитку генетичної екології як науки.

Перші уявлення про спадковість містяться у працях вчених античної епохи. *Уже в 5 ст. до н.е. сформувались 2 теорії*: прямого та непрямого успадкування ознак. Прихильниками прямого успадкування були грецькі філософи Левкіп, Анаксагор і Демокріт, а також **Гіпократ**, які вважали, що репродуктивний матеріал збирається із усіх частин тіла, таким чином усі органи тіла безпосередньо впливають на ознаки нащадків. Пізніше ця теорія "*прямого успадкування*" залишалася загальноновизнаною протягом багатьох сторіч.

Арістотель (4 ст. до н.е.) не погоджувався із теорією прямого успадкування. Так, у воїна, який втратив руку в бою, народжується дитина із двома руками; рання сивина також може передаватися в спадщину, хоча в момент зачаття у батьків могло бути нормальне волосся. Він вважав, що репродуктивний матеріал формується із речовин, що за своєю природою призначені для побудови різних частин тіла. Арістотель дійшов висновку, що сім'я передає не матеріальну субстанцію, а свого роду нематеріальну інформацію, яка визначає можливість прояву в ембріона тих або інших ознак, але не самі ознаки. Ця теорія, сформульована більш двох тисяч років тому, дивно співзвучна із сучасною генетичною теорією.

Продовженням теорії прямого успадкування стала теорія пангенезису **Ч. Дарвіна (1868)**, згідно якої спадкові ознаки живих організмів передаються через гемули, що розсіяні по органах і збираються у репродуктивних органах.

Проте, у 1871 р. **Ф. Гальтон** переливав сріблясто-білим кролям кров чорних кролів, схрещував їх і не помітив змін у забарвленні білих кролів. Таким чином, Ф. Гальтон експериментально довів, що передача спадкових ознак нащадкам забезпечується не усіма клітинами організму, тобто не всі клітини містять гемули.

Еволюція уявлень про статеві відмінності і розмноження у рослин проходила зовсім інакше. Стародавні греки і римляни знали про існування статі у рослин (Геродот, Теофраст, Пліній). Арістотель відзначав, що у деяких рослин «жіноча стать не відділена від чоловічої», тим самим вказуючи на їх одностатьність. Цікавими були також його спостереження, що розмноження насінням не єдиний спосіб зародження рослин, тим самим вказуючи на наявність вегетативного способу розмноження рослин. У давнину застосовувався також метод штучного запилення. Основним недоліком того часу було те, що античні автори зовсім не розуміли сутності процесу запліднення у рослин і відносну роль у ньому чоловічої і жіночої статі. Однак, як не мізерні і суперечливі були їх знання про поле рослин, вони багато в чому передбачили науку Нового часу. Для європейців ці пізнання виявилися недоступними аж до XVII століття.

Велике значення для розвитку генетики надали роботи англійського природодослідника **Роберта Гука**, який у 1665 р. удосконалив мікроскоп і з його допомогою виявив і описав клітини рослин. Потім **Н. Грю** (1641–1712) показав, що рослини беруть участь у статевому процесі за допомогою пилку. Ці дослідження були проведені в 1682 р. Отримавши цю інформацію, багато ботаніки почали експерименти зі схрещування рослин і отримання гібридів.

Англієць **Т. Ферчайльд** відомий як творець першого штучного рослинного гібрида між двома видами гвоздики (*Dianthus caryophyllus* і *D. barbatus*), який був отриманий ним у 1717 р. Гібрид був названий першим рослинним «мулом».

Не можна не згадати в цьому плані роботи відомого ботаніка **К. Ліннея** (1707–1778), який доклав багато зусиль вивченню питань спадковості у рослин. Для нього було очевидним, що для утворення зародка необхідно поєднання двох елементів – чоловічого і жіночого. Це впливало з характеру успадкування ознак гібридами, що з'єднують ознаки материнського і батьківського організмів.

Тим не менш, К. Лінней неправильно розуміючи закономірності розвитку рослин, вважав, що цей процес відбувається шляхом «метаморфозу», як у комах. Він вважав, що внутрішні, серцевинні частини зародка визначаються материнською рослиною, а зовнішні покривні частини – батьківськими елементами. Так повільно, крок за кроком, удосконалювалися уявлення про гібридизації та запліднення у рослин. Одночасно удосконалювалася методика штучного запилення – необхідної умови гібридизації.

До XIX століття пізнати механізми спадкової передачі кращих ознак від батьківських форм своїм нащадкам зробити не вдавалось. Головною причиною

невдач була відсутність системного наукового підходу до вирішення поставленого завдання.

Великий внесок у розвиток уявлень про спадковість вніс німецький ботанік **Йозеф Готліб Кельрейтер** (1733–1806), який проводив схрещування різних рослин і супроводжував їхнім аналізом пилку за допомогою мікроскопічної техніки. У період з 1756–1761 рр. йому вдалося одержати гібриди, у яких виявлялася комбінація материнських і батьківських ознак.

Основні підсумки робіт Й. Кельрейтера наступні:

- зробив висновок, що для зародження нової рослини необхідне поєднання чоловічого й жіночого сімені. Процес запліднення був визначений їм як змішання властивостей обох зачатків, при якому вирішальну роль відіграє не тільки якість, але й відносна їхня кількість;

- провів величезну роботу зі штучного одержання гібридів. Ним отримані гібриди між більш ніж 50 видами, що належать до родів: *Nicotiana*, *Dianthus*, *Verbascum*, *Datura*, *Hibiskus*, *Mirabilis* і ін.;

- описав явище, пов'язане з сильнішим розвитком гібридів першого покоління (гетерозис), хоча й не міг його пояснити;

- уперше застосував схему аналізуючого схрещування рослин;

- зафіксував розщеплення гібридів, починаючи із другого покоління;

- використав буквену символіку для позначення чоловічого (буквою А и а) і жіночого сімені (буквою В и в);

- установив, що гібриди утворюються шляхом перемішування ознак;

- уперше застосував деякі кількісні розрахунки.

Пізніше англійський вчений-садівник **Томас Ендрю Найт** (1759–1838) також зазначав, що гібриди розвиваються краще від своїх негібридних попередників і запропонував горох посівний (*Pisum sativum*) як модельний об'єкт для вивчення спадковості.

Основні підсумки його робіт були наступні:

- описав явище домінування ознаки;

- констатував, подібно Й. Кельрейтеру, потужний розвиток першого покоління гібридів;

- спостерігав явище кращого схрещування в природі рослин того самого виду. Ч. Дарвін розвив ці висновки у вигляді «закону Найта–Дарвіна». Однак, так само як і Й. Кельрейтер, Т. Найт не звернув уваги на характер розщеплення ознак у потомстві.

Дослідження французького ботаніка і селекціонера **Огюстена Сарже** (1767–1851), проведені на гарбузових, дозволили йому піднятися на новий більш високий щабель уявлень про спадковість і наблизитися до розуміння основних її закономірностей:

- уперше в історії гібридизації О. Сажре став вивчати окремі ознаки перехресних рослин, розташувавши їх в альтернативні пари, як це згодом зробив Г. Мендель;
- дійшов висновку, що спадкові ознаки, як правило, не змішуються, не пропадають, а цілком переходять до потомства, тобто «має місце розподіл різних ознак без усякого змішання між собою». На думку О. Сажре, подібність гібрида з його батьками полягає не в тісному злитті ознак, а скоріше в розподілі, рівномірному або нерівномірному, цих ознак, що приводить до комбінаційної різноманітності форм.

Шарль Ноден (1815–1899) встановив однотиповість гібридів першої генерації та розщеплення ознак у гібридів другої генерації. Апогеєм робіт у цьому напрямку стали дослідження чеського природодослідника Грегора Іогана Менделя (1822–1884), який врахував недоліки попередніх дослідників. У 1865 році була опублікована робота Г. Менделя "Досліди з рослинними гібридами", в якій були сформульовані закони непрямого успадкування, що стали пізніше постулатами генетики. Г. Мендель в середині ХІХ ст. першим піддав аналізу певну сукупність ознак при гібридизації осіб, а окремі пари альтернативних (протилежних) ознак. Використання варіаційно–статистичного методу дало йому можливість чітко прослідкувати характер прояву ознак в декількох поколіннях гібридів.

Передумовами виникнення генетичної екології як науки у стали також інші біологічні досягнення ХІХ ст:

- 1839 р. – німецькі біологи М. Шлейден і Т. Шванн сформулювали клітинну теорію, згідно якої клітина є основним елементом організму;
- 1858 р. – німецький природодослідник Р. Вірхов сформулював науковий афоризм: «Кожна клітина народжується з клітини» («Omnis cellular e cellula»);
- 1874 р. – І.Д. Чистяков описав поділ рослинних клітин (спор плауна);
- 1879 р. – В. Флеммінг описав поділ соматичних клітин у тварин, назвавши його в 1882 р. мітозом. Детальне дослідження мітозу у рослин було проведено німецьким ботаніком Е. Страсбургером (1876-1879), який у 1884 р. детально описав окремі його стадії – профазу, метафазу та ін.;
- 1885 р. – В. Флеммінг встановив, що містить ядро матеріал спадковості;
- 1888 р. – німецький біолог Г. Вальдейер запропонував назвати виявлені раніше в ядрі тільця, які легко зафарбовувалися, хромосомами;
- 1898 р. – російський цитолог і ембріолог рослин С.Г. Навашин відкрив механізм подвійного запліднення у рослин.

Етапи розвитку генетичної екології як науки:

I етап (1900–1910 рр.). Характеризується інтенсивністю генетичних досліджень на різних видах живих організмів, що дало можливість сформулювати закони Менделя та ствердити їх універсальність. В цей час була визначена генетична термінологія. Розпочато вивчення штучних мутацій, що стало основою подальшого розвитку еволюційного вчення. Провідними вченими були А. Вейсман, В. Бетсон, Р. Пенет, Г. де Фріз, В. Югансен, С. Коржинський, В. Сеттон, Т. Бовері.

II етап (1911–1924 рр.). В цей період відбулося формування хромосомної теорії спадковості, що надало можливості визначати місцеположення окремого гена та будувати карти хромосом. Відкрито хромосомний механізм визначення статі та явище зчепленості ознак, рекомбінативну мінливість (кросинговер).

III етап (1925–1940 рр.). Відбувалося дослідження молекулярної структури носія спадковості. У 1929 р. рос. хімік Ф. Левен встановив наявність у нуклеїновій кислоти дезоксирибози, сформулював тетрануклеотидну теорію будови ДНК. Ю.А. Філіпченко опублікував перший в СРСР підручник "Генетика" (1929 р.). Радянськими вченими на чолі із А.С. Серебровським доведена (1929–1937 рр.) складність (подільність) структури гена. Становлення хімічного мутагенезу (В. Сахаров, М.Ю. Лобашев, С.М. Гершензон, 1934–1939). Набули великого розвитку такі галузі генетики як фізіологічна та біохімічна генетики, генетика вірусів та мікроорганізмів.

IV етап (1941–1953 рр.). характеризується вивченням біохімічних процесів, які є основою передачі генетичної інформації. Амер. генетики Джордж Бідл та Е. Тейтем сформулювали теорію "один ген – один фермент" (1941). Ці вчені встановили, що мутації одного гена призводять до зміни функції одного білка–фермента. Е. Тейтем разом із амер. генетиком Джошуа Лендербергом відкрили (1947) явище генетичної рекомбінації у бактерій. Наведені вище відкриття ознаменували народження молекулярної генетики.

V етап (1954–2000 рр.) – відбувалося дослідження генів на молекулярному рівні. Це роки розвитку молекулярної генетики. Розкриті молекулярні механізми реплікації ДНК, розшифровано генетичний код, доведена можливість штучного синтезу окремих генів. (1961- 1966 рр.: Дж. Уотсон, Френсіс Крік, Г. Корана, Северо Очоа, Г. Гамов та ін.). У 1961 р. французькі мікробіологи і генетики Ф.Жакоб, Ж. Моно розробили модель оперона. У цей же час встановлено молекулярні механізми основних генетичних процесів реплікації, транскрипції і трансляції. Ці відкриття уможливили розуміння механізму синтезу білка. Становлення генетичної інженерії.

У новітній період (з 2000 р по сьогоднішній день) відбулося становлення геноміки, біоінформатики, молекулярної медицини, ноетики. Геноміка –

розділ генетики, присвячений вивченню геному і генів живих організмів. Поштовхом її становлення стало розшифрування групою вчених із США та Англії у 2000 році геному людини (50 тис. структурних генів). Це сприяло розвитку генної терапії: методики уведення фрагменту ДНК у клітини хворої людини з метою заміщення функції мутантного гена й лікування спадкових хвороб. Даний період відзначається досягненнями клітинної терапії у напрямі лікування багатьох хвороб.

2. Мета, предмет та основні завдання.

У популяціях людей і тварин виявляється генетична гетерогенність за багатьма ознаками, зокрема за чутливістю до факторів зовнішнього середовища, стійкістю до стресових факторів та до забруднення навколишнього середовища. Вивчення генетичної обумовленості особливостей реакції живих організмів на фактори навколишнього середовища зумовило виникнення нової науки – генетичної екології.

Генетична екологія – наука, що займається вивченням спадкових відмінностей у реакціях живих організмів на певні фактори середовища. Наприклад, в людей з генетично обумовленою низькою активністю ферменту глюкозо-6-фосфат дегідрогенази відбувається гемоліз за дії певних хімічних речовин (сульфаніламідів). Деякі мутантні форми гемоглобіну в організмі тварин та людини чутливі до окиснювачів. **Основним завданням генетичної екології** є дослідження взаємозв'язку генотипу і середовища, розробка шляхів збереження і продовження життя людини, виявлення екологічних чинників, які приводять до захворювання, запобігання екогенетичних хвороб живих організмів.

Генетична екологія вивчає:

- статистичні закономірності розподілу частоти генів у популяціях;
- методи захисту генотипу людини і тварин від несприятливих чинників навколишнього середовища;
- генетичну зумовленість хвороб, їх передачу в поколіннях, прояв в онтогенезі, поширення в популяціях, географічне поширення.

Об'єктами є всі живі організми: людина, тварини, рослини, гриби, дріжджі, бактерії, віруси. Залежно від об'єкта розрізняють: генетику людини, генетику тварин і рослин, генетику мікроорганізмів, генетику вірусів та ін.

Термін «генетика» походить від грецького слова «генезис» – походження, або виникнення і розвиток.

Назву «генетика» для нової науки вперше запропонував англійський вчений **В. Бетсон у 1906 році.**

3. Роль навчальної дисципліни у пізнавальній та виробничій діяльності людини.

Генетична екологія є однією із провідних біологічних дисциплін. Вона сприяє вирішенню фундаментальних проблем біології, які стосуються механізмів відтворення. Проте ***однією із найважливіших задач*** є розробка методів, які сприяють нарощуванню продуктивності сільськогосподарських тварин і урожайності рослин.

Виділяють наступні теоретичні проблеми, які вивчає генетика:

- способи зберігання генетичної інформації у різних організмів (де і яким чином вона закодована) та її матеріальні носії;
- закономірності передачі спадкової інформації від одного покоління до іншого;
- питання реалізації спадкової інформації в процесі онтогенезу та вплив на них факторів зовнішнього середовища (паратипових факторів);
- закономірності та механізми мінливості генетичної інформації (зміни в спадкових елементах ядра і цитоплазми) та їх роль;
- способи виправлення пошкодженої спадкової інформації.

Вивчення та знання цих проблем наближає людство до керування процесами створення нових організмів з невідомими у природі поєднаннями ознак, одержання стійких проти захворювань тварин і рослин, підвищення їхньої продуктивності. Генетична екологія є теоретичною основою для розробки методів селекції мікроорганізмів, рослин і тварин. Знання генетичних закономірностей передачі ознак від батьків потомству є підставою для створення нових продуктивніших сортів рослин та порід тварин. У тваринництві, поряд з традиційними методами розведення тварин, використовують генну інженерію, особливо у біотехнології (під біотехнологією розуміють – комплекс методів по одержанню певного продукту з використанням сукупності генетичних, інженерних і технологічних методів). Наприклад, у молочному скотарстві генетичний прогрес (тобто збільшення продуктивності за рахунок дії генетичних факторів) за рік становить 1-2% від досягнутого рівня. Так, при продуктивності корів 4000 кг молока, це буде 40-80 кг на рік. Тому, щоб подвоїти продуктивність до 8000 кг (наразі це рівень провідних країн світу), використовуючи традиційні методи селекції, потрібно 50-100 років. Застосовуючи методи біології, таких високих показників за 5-10 років досягають трансплантацією ембріонів.

Генно-інженерними методами створені мікроорганізми – продуценти біологічно активних речовин, які виробляють амінокислоти, особливо незамінні, необхідні для живлення сільськогосподарських тварин.

Безпосередньо у тваринництві методи генетики використовуються для підвищення господарськи корисних ознак тварин, а саме:

- при створенні нових ліній і порід тварин, які перевищують за продуктивністю існуючі, відрізняються специфічними маркерними ознаками (наприклад, стійкість проти захворювань, якість продукції, аутосексність – міченість за статтю у птахівництві);
- при використанні явища гетерозису для одержання гібридних тварин і птиці від спеціалізованих споріднених форм, що характеризуються високою комбінаційною здатністю;
- при використанні спорідненого розведення (інбридингу) в породоутворювальному процесі та закладанні інбредних ліній;
- для оцінки генетичного потенціалу продуктивності тварин, який контролюється генотипом, його збереження в ряді поколінь;
- для розробки методів оцінки генотипу окремих тварин та їх груп за якістю потомства;
- для збереження генофонду рідкісних видів, порід та резервних ліній, стад;
- для діагностики і лікування вірусних, бактеріальних та інших інфекцій сільськогосподарських тварин (за допомогою моноклональних антитіл та імуноферментних тест-систем);
- при вивченні генетичних змін організмів, пов'язаних з підвищенням радіаційного забруднення;
- при контролі походження тварин (генетична експертиза).

У сучасному світі за допомогою генетичних методів медици борються із спадковими хворобами. Методи генетики використовуються для оцінки екологічного стану, прояву небажаних мутацій. У майбутньому методи генетики будуть використовувати для виробництва нових продуктів харчування, зокрема для одержання мікробним шляхом таких білків, як овальбумін (білок курячого яйця) та міозин (білок м'язів).

Новий напрям – ембріогенетика – дозволяє раннє визначення статі (в ембріональному періоді), одержання генетичних клонів, генокопіювання. У тваринництві це створює можливість одержання генетичних копій найбільш видатних за продуктивністю і життєздатністю особин. Не менш важливою є проблема регуляції статі тварин. Наприклад, у молочному скотарстві бажано мати у приплоді більше теличок, а у м'ясному – бугайців.

Контрольні питання.

1. Що вивчає генетична екологія?
2. Охарактеризуйте етапи розвитку генетичної екології як науки.
3. Назвіть основні завдання генетичної екології.
4. Що є об'єктом вивчення генетичної екології?
5. Опишіть історичний розвиток генетичної екології як науки.
6. Які теоретичні проблеми вивчає генетична екологія?
7. Що таке ембріогенетика?
8. Опишіть хід постановки дослідів при роботі з дрозофілами.
9. Які методи генетики Вам відомі?
10. Поясніть термін «біотехнологія».
11. Які вчені зробили найбільший внесок у відкритті та вивченні генетичної екології?

ЛЕКЦІЯ № 2

ТЕМА «Генетичні системи організмів різних рівнів складності організації»

ПЛАН

1. Основні властивості життя на сучасному рівні розвитку генетичної екології.
2. Структурні рівні організації життя.
3. Неклітинна форма органічного світу. Генетичний матеріал вірусів та фагів.
4. Клітинна форма органічного світу. Генетичний матеріал прокариотів та еукаріотів.

1. Основні властивості життя на сучасному рівні розвитку генетичної екології.

Життя – це якісно особлива форма існування матерії, вища в порівнянні з фізичною і хімічною формами її існування, яка являє собою біологічну форму руху матерії. Живі тіла, які є на Землі, це відкриті, саморегульовані і самовідтворювані системи, що складаються з білків і нуклеїнових кислот, жирів, вуглеводів. У живих тілах відбуваються не тільки хімічні перетворення і здійснюються складні фізичні процеси. Тут мають місце якісно нові біологічні

(обмін речовин, енергії, інформації) та інші (дискретність, структурність а й зменшення ентропії) закономірності неживої природи.

Діалектико-матеріалістичне визначення суті життя потребує з'ясування питання про те, у чому саме полягає більш висока якість біологічного існування матерії. А це, в свою чергу, спричинює пошуки властивостей, які характерні для живих і відсутні у неживих тіл. Вивчення цих закономірностей переконує, що живе якісно відрізняється від неживого.

У світлі сучасних уявлень *субстратом життя вважають* увесь комплекс речовин, які належать до двох класів біополімерів: білків і нуклеїнових кислот. Всі основні процеси, що характеризують життя, пов'язані з комплексними властивостями цих сполук.

Характерною рисою субстрату життя є його структурна організація. Живе побудоване з тих же хімічних елементів, що і неживе, але характеризується складністю хімічних сполук. Це зумовлено певною упорядкованістю на молекулярному рівні. Впорядкованість у просторі супроводжується упорядкованістю в часі, що забезпечує строгу послідовність процесів у живих системах.

Життя існує у формі відкритих систем. Живі системи безперервно обмінюються з навколишнім середовищем енергією, речовиною та інформацією. Не дивлячись на це, у живих системах на відміну від неживих не відбувається вирівнювання енергії. *Живі організми, будучи відкритими системами, постійно беруть енергію з навколишнього середовища, завдяки чому знижують ентропію всередині себе і підвищують її у навколишньому середовищі.*

До числа фундаментальних властивостей живого, сукупність яких характеризує життя, відносяться:

- самооновлення, яке пов'язане з потоком речовин і енергії;
- самовідтворення, яке забезпечує наступність між генераціями біологічних систем, що змінюють одна одну;
- саморегуляція, яка ґрунтується на потоці речовин, енергії та інформації.

Перераховані фундаментальні властивості зумовлюють *основні атрибути життя*: обмін речовин і енергії, подразливість, гомеостаз, репродукцію, спадковість, мінливість, індивідуальний і філогенетичний розвиток, дискретність і цілісність.

Спадковість – це властивість всіх живих організмів, яка полягає в здатності передавати наступному поколінню ознаки і особливості розвитку. Завдяки цьому досягається схожість між поколіннями.

Мінливість – відмінності між особинами одного виду – предками і нащадками, які виникають внаслідок змін спадкового матеріалу або внаслідок впливу екологічних факторів.

Життя характеризується діалектичною єдністю протилежностей: воно одночасно *цілісне і дискретне*. Органічний світ цілісний – це система взаємозв'язаних частин, і разом з тим, він дискретний, бо складається з окремих одиниць – організмів, або особин. Кожний живий організм дискретний, оскільки складається з органів, тканин, клітин, але разом з тим кожен з органів, маючи певну автономію, діє як частина цілого. Кожна клітина складається з органоїдів, але функціонує як єдине ціле. Спадкова інформація забезпечується генами, проте жоден з генів поза всією сукупністю не визначає розвиток ознаки. Життя пов'язане з молекулами білків і нуклеїнових кислот, але лише їхня єдність, цілісна система, зумовлюють існування живого.

З дискретністю життя пов'язані різні рівні організації органічного світу. *Природничо-наукове визначення життя*: життя – це особливий вид матеріальної взаємодії генетичних об'єктів, які здійснюють синтез собі подібних генетичних об'єктів.

2. Структурні рівні організації життя.

Життя – це багаторівнева відкрита система, тобто така, що обмінюється речовиною і енергією з довкіллям. Для життя потрібний обмін речовин, який полягає в одночасному утворенні складних речовин та їхньому розкладі на прості, що супроводжується перетворенням енергії. Жива матерія має кілька рівнів організації: молекулярний, клітинний, тканинний, організмівий, популяційно-видовий, біогеоценологічний, біосферний.

Молекулярний рівень.

На молекулярному рівні дискретні одиниці дуже одноманітні. Життєвий субстрат для всіх тварин, рослин, вірусів створюють лише 20 одних і тих самих амінокислот та 5 однакових азотистих основ, що входять до складу молекул нуклеїнових кислот. Близький склад мають ліпіди і вуглеводи. У всіх живих організмів біологічна енергія запасується у вигляді багатих на енергію

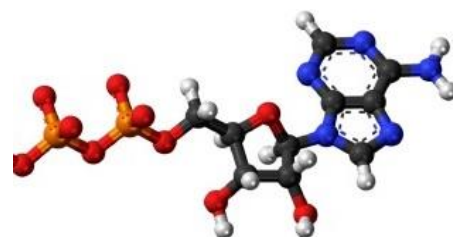


Рис. 1 Молекулярний рівень

сполук АТФ, АДФ, АМФ. Спадкова інформація у них закладена в молекулі ДНК, що здатна до само репродукції (за винятком РНК-вірусів). Реалізація спадкової інформації здійснюється за участю молекул РНК, що синтезуються на матричних молекулах ДНК.

Клітинний рівень.

В кожній клітині здійснюються процеси обміну речовин і перетворення енергії, забезпечуються процеси розмноження та передачі спадкової інформації нащадкам. Клітина є елементарною одиницею життєдіяльності та розвитку живої матерії. Клітинний рівень у одноклітинних організмів співпадає з рівнем організму.



Рис. 2. Клітинний рівень

Тканинний рівень.

Тканина – сукупність клітин, подібних за будовою, походженням, функціями і міжклітинної речовини, які виконують в організмі специфічну життєву роль. Тканинний рівень виник разом з появою багатоклітинних тварин і рослин, які мали диференційовані тканини. У багатоклітинних організмів тканини розвиваються у період онтогенезу. Спільно функціонуючі клітини різних тканин утворюють органи.



Рис. 3. Тканинний рівень

Організмний (онтогенетичний) рівень.

На рівні організму спостерігається найбільша різноманітність форм життя. Кожний вид тварин і рослин складається з окремих особин. Особина – організм як ціле – елементарна одиниця життя. Поза особинами у природі життя не існує. На рівні організму відбуваються процеси онтогенезу, тому цей рівень називають ще онтогенетичним. Нервова і гуморальна системи здійснюють саморегуляцію в організмі і зумовлюють гомеостаз.

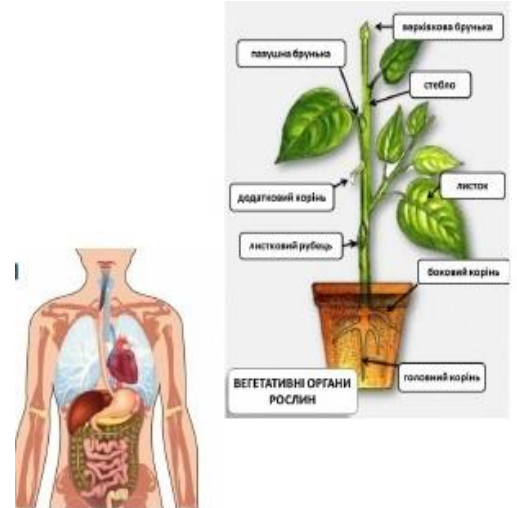


Рис. 4. Організмний рівень

Популяційно-видовий рівень.

Організми одного виду мають спільні риси будови і життєві функції. Вони об'єднані в групи – популяції, які займають певні частини території (ареалу) і так чи інакше ізольовані від особин інших сукупностей виду. Між особинами популяції відбувається вільне схрещування. Популяції є не тільки елементарними одиницями виду, але й елементарними одиницями еволюції, оскільки в них відбуваються всі елементарні еволюційні процеси. Особливістю такого популяційно-видового рівня організації живої матерії є вільний обмін спадковою інформацією та передача її потомству в межах одного виду.



Рис. 5 Популяційно-видовий рівень

Біогеоценологічний рівень.

Популяції різних видів, що взаємодіють між собою, входять до складу багатовидових систем (біоценозів), які займають територію з подібними фізико- кліматичними умовами. Внаслідок взаємодії біоценозів з кліматичними та іншими небіологічними чинниками формуються біоценози. Для біогеоценотичного рівня організації характерне те, що в біогеоценозах відбувається потік енергії між популяціями різних видів, а також колообіг речовин між їхніми біотичною (живою) та абіотичною (неживою) частинами.



Рис. 6. Біогеоценотичний рівень

Біосферний рівень.

Окремі біогеоценози складають єдину біосферу – частину зовнішніх оболонок Землі, населену живими організмами. Біосферний рівень організації характеризується біологічним (тобто з участю живих організмів) колообігом речовин та єдиним потоком енергії, які забезпечують функціонування біосфери як єдиної цілісної системи.

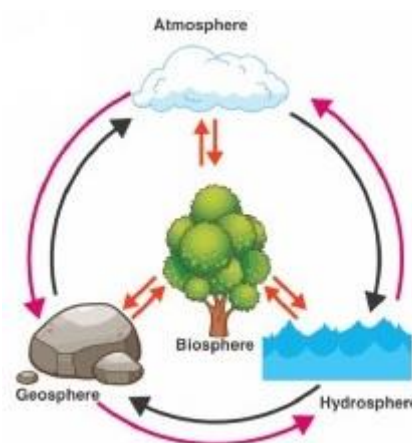


Рис. 7. Біосферний рівень

3. Неклітинна форма органічного світу. Генетичний матеріал вірусів та фагів.

У всьому розмаїтті органічного світу можна виділити дві форми – неклітинну і клітинну.

Неклітинні форми органічного світу. До неклітинних належать віруси, які утворюють групу Віра. Віруси проявляють життєдіяльність тільки у стадії внутріклітинного паразитизму. Зрілі частинки вірусів – *віріони* або *віроспори* складаються з білкової оболонки і нуклеокапсиду, в якому зосереджений

генетичний матеріал – нуклеїнова кислота. Одні віруси містять ДНК, інші – РНК, при цьому кожен з типів нуклеїнових кислот може перебувати у віріоні у формі подвійного або одинарного ланцюга. На стадії віроспори ніяких ознак життя не спостерігається, тому немає єдиної думки, чи можна вважати віруси живими на цій стадії. Деякі віруси можуть утворювати кристали подібно до неживих речовин, проте, коли вони проникають у клітини чутливих до них організмів, то виявляють всі ознаки живого. Таким чином, у формі вірусів проявляється свого роду “перехідний міст”, що зв’язує в єдине світ організмів і неживі органічні речовини. Вірус являє собою діалектичну єдність живого і неживого: поза клітиною це речовина, у клітині це істота.

За К. С. Суховим (1965), віруси характеризуються такими основними ознаками:

1. дуже малими розмірами тіла (вимірюються нанометрами – від 8 до 750 нм.);
2. відсутністю клітинної будови;
3. відносно простим хімічним складом (найпростіші віруси складаються з білка і нуклеїнової кислоти);
4. нездатністю до культивування на штучних синтетичних середовищах;
5. особливим циклом розвитку в організмі сприятливого хазяїна або частиною цього циклу в безклітинному середовищі, яке включає деякі органіди клітини і речовини, необхідні для синтезу нуклеїнових кислот і білків;
6. здатністю деяких із них кристалізуватися за певних умов довкілля.

Суттєвими ознаками, що відрізняють віруси від усіх інших відомих організмів, є відсутність власних систем синтезу білка.

У житті вірусів можна виділити такі етапи: прикріплення вірусу до клітини, вторгнення в неї, латентну стадію, утворення нового покоління вірусів, вихід віроспор. У період латентної стадії вірус ніби зникає, його не вдається побачити або виділити з клітини, але в цей період клітина синтезує необхідні для вірусу білки і нуклеїнові кислоти, в результаті чого утворюється нове покоління віроспор.

Віруси, які пристосувались до паразитування у клітині бактерій, називаються *фагами*. Вони складніші за своєю будовою, ніж віруси, що паразитують в організмі рослин та тварин. Внутрішній вміст фага – це переважно ДНК, а білковий компонент зосереджений у так званій оболонці. Фагові частинки мають кілька різних білків, насамперед структурних, які становлять капсид головки і елементи відростка (чохол, стрижень, базальну пластинку і нитки). У головці булавоподібних фагів є також внутрішній білок (3-7 % загального вмісту білка). У фагів виявлено ферменти лізоцим, фосфатазу та деякі інші. Білки виконують різні функції: захищають нуклеїнову кислоту від

пошкоджень і дії ферментів нуклеаз, беруть участь у тісному контакті фага з бактеріальною клітиною, забезпечують через ферментативну дію процес зараження тощо. У деяких фагів знайдено невеличку кількість ліпідів (2,5-10,5%), переважно жирних кислот і фосфоліпідів, а також сліди вуглеводів.

У фагів, як і в інших вірусів, є тільки один тип нуклеїнової кислоти — ДНК або РНК. У фагів виявлено дволанцюгову ДНК (найчастіше) і одно-ланцюгові ДНК та РНК.

Фаги, проникаючи у певні види бактерій, розмножуються і викликають лізис бактеріальної клітини. Інколи проникнення фагів у клітину не супроводжується лізисом бактерій, а ДНК фага включається у спадкові структури бактерії і передається її нащадкам. Такі бактерії називають *лізогенними*. Під впливом зовнішніх факторів, особливо іонізуючого випромінювання, фаг у лізогенних бактеріях починає проявляти себе, і бактерії зазнають лізису. Такі бактерії використовуються для вивчення явищ спадковості на молекулярному рівні.

Походження вірусів не з'ясоване. Одні дослідники вважають їх первинно примітивними організмами, які є основою життя. Інші схиляються до думки, що віруси походять від організмів, які мали більш високий рівень організації, але спростилися в зв'язку з паразитичним способом життя. Третя точка зору: віруси – група генів або фрагментів інших клітинних структур, які набули автономності.

4. Клітинна форма органічного світу. Генетичний матеріал прокариотів та еукаріотів.

Основну масу живих істот складають організми, які мають клітинну будову. У процесі еволюції органічного світу клітина набула властивостей елементарної системи, в якій можливий прояв усіх закономірностей, що характеризують життя.

Клітинні організми поділяють на дві категорії: ті, що не мають типового ядра (*доядерні, або прокариоти*), та ті, які мають ядро (*ядерні, або еукаріоти*). До прокариотів належать бактерії та синьозелені водорості, до еукаріотів – більшість рослин, гриби і тварини.

Прокариоти – доядерні організми, які не мають типового ядра, оточеного ядерною оболонкою. Генетичний апарат представлений *генофором* – ниткою ДНК, яка утворює кільце. Ця нитка не набула ще складної будови, яка характерна для хромосом, в ній немає білків-гістонів. Кільцева молекула ДНК упакована в клітині у вигляді петель. Поділ клітини простий, але йому передують

процес реплікації. У клітині прокаріотів відсутні мітохондрії, центріолі, пластиди, розвинена система мембран.

Еукаріоти – ядерні організми, які мають ядро, оточене ядерною мембраною. Ядерна оболонка відокремлює генетичний матеріал і молекулярно-генетичні процеси від цитоплазми, забезпечує автономність і незалежність спадкових механізмів. Більшість клітин містить лише одне ядро. При видаленні ядра клітина не може довго існувати, так само і ядро, виділене з клітини, гине. Генетичний матеріал зосереджений переважно у хромосомах, які складаються з ниток ДНК та білкових молекул.

Контрольні питання.

1. Опишіть структурні рівні організації життя.
2. Опишіть неклітинні форми органічного світу.
3. Які категорії клітинних організмів Вам відомі?
4. Які етапи виділяють в житті вірусів?
5. Дайте визначення поняттю «фаги».
6. Опишіть неклітинні форми органічного світу.
7. Які існують суттєві ознаки, що відрізняють віруси від усіх інших відомих організмів?
8. Дайте визначення поняттю «життя».
9. Якими ознаками характеризуються віруси ?
10. Дайте визначення поняттю «спадковість».
11. Дайте визначення поняттю «мінливість».
12. Що відносять до фундаментальних властивостей живого?
13. Дайте визначення поняттю «віріони».
14. Що собою являють віруси?

ЛЕКЦІЯ 3

ТЕМА «Молекулярно-генетичний рівень організації живих організмів»

Мета заняття: ознайомитись з поняттям гену, організацією генів еукаріот в хромосомах.

Послідовність виконання:

1. Ознайомитись з поняттям гену, організацією генів еукаріот в хромосомах.

2. Провести обговорення основних принципів та властивостей генетичного коду ДНК.
3. Оформити звіт та здати викладачеві.

Молекулярний рівень організації життя – це рівень організації, властивості якого визначаються хімічними елементами і молекулами та їхньою участю в процесах перетворення речовин, енергії та інформації. Застосування структурно-функціонального підходу до розуміння життя на цьому рівні організації дозволяє виділити основні структурні компоненти та процеси, які визначають структурну і функціональну упорядкованість рівня.

Структурна організація молекулярного рівня життя. Елементарними структурними складниками молекулярного рівня організації життя є хімічні елементи як окремі види атомів, не сполучених між собою та із своїми певними властивостями. Поширення хімічних елементів в біосистемах визначаються саме цими властивостями, що залежать, насамперед, від величини заряду ядра. Наука, яка займається вивченням поширення хімічних елементів та їх значення для біосистем називається біогеохімією. Засновником цієї науки став геніальний український вчений В. І. Вернадский, який відкрив та пояснив зв'язок живої природи з неживою через біогенний потік атомів і молекул під час реалізації своїх основних життєвих функцій.

Хімічні елементи, сполучаючись між собою, утворюють прості та складні неорганічні сполуки, які разом з органічними речовинами, є молекулярними складниками молекулярного рівня організації. Прості речовини (кисень, азот, метали та ін) утворені хімічно сполученими атомами одного й того самого елемента, а складні речовини (кислоти, солі та ін) складаються з атомів різних хімічних елементів.

З простих і складних неорганічних речовин у біологічних системах утворюються проміжні сполуки (наприклад, ацетат, кетокислоти), які й утворюють прості органічні речовини, або малі біомолекули. Це, перш за все, чотири класи молекул – жирні кислоти, моносахариди, амінокислоти та нуклеотиди. Їх називають будівельними блоками, оскільки з них будується молекули наступного ієрархічного підрівня. Прості структурні біомолекули поєднуються одна з одною різноманітними ковалентними зв'язками, утворюючи макромолекули. Ними є такі важливі класи, як ліпіди, білки, оліго- та полісахариди і нуклеїнові кислоти.

В біосистемах макромолекули можуть об'єднуватися за допомогою нековалентних взаємодій у надмолекулярні комплекси. Їх ще називають інтермолекулярними комплексами, або молекулярними ансамблями, або складними біополімерами (наприклад, складні ферменти, складні білки). На

вищому, уже клітинному рівні організації, надмолекулярні комплекси поєднуються з утворенням клітинних органел.

Отже, для молекулярного рівня життя характерна певна структурна ієрархія молекулярної організації: хімічні елементи – прості та складні неорганічні сполуки – проміжні сполуки – малі органічні молекули – макромолекули – надмолекулярні комплекси.

Функціональна організація молекулярного рівня життя. Молекулярний рівень організації живої природи поєднує і величезну кількість різних хімічних реакцій, які визначають його впорядкованість в часі.

Хімічні реакції – це явища, при яких одні речовини, що мають певний склад і властивості, перетворюються на інші речовини – з іншим складом й іншими властивостями. Реакції між елементами, неорганічними речовинами не є специфічними для живого, специфічним для життя є певний порядок цих реакцій, їх послідовність і поєднання в цілісну систему.

Існують різні класифікації хімічних реакцій.

За ознакою зміни кількості вихідних і кінцевих речовин виділяють 4 типи реакцій: сполучення, розкладання, обміну і заміщення.

Залежно від використання енергії виділяють екзотермічні (енергія виділяється) і ендотермічні (енергія поглинається).

Таблиця 1

Складники та процеси структурно-функціональної впорядкованості молекулярно-генетичного рівня

<i>Основні складники, які визначають просторову (структурну) впорядкованість</i>	<i>Основні процеси, які визначають часову (функціональну) впорядкованість</i>
<p>1. Елементарні хімічні складники: органогени; макроелементи; мікроелементи; ультрамікроелементи.</p> <p>2. Молекулярні хімічні складники:</p> <ul style="list-style-type: none"> • прості неорганічні молекули (O₂, N₂, метали); складні неорганічні молекули (вода, солі, кислоти, основи, оксиди та ін); • малі органічні молекули (жирні кислоти, амінокислоти, моносахариди, нуклеотиди); макромолекули (ліпіди, білки, оліго- й полісахариди, нуклеїнові кислоти); надмолекулярні комплекси. 	<p>1. Процеси перетворення речовин.</p> <p>2. Процеси перетворення енергії.</p> <p>3. Процеси перетворення спадкової інформації</p>

Органічні сполуки також здатні до різноманітних хімічних перетворень, що можуть проходити як без змін карбонового скелета, так і зі змінами. Реакціями без зміни карбонового скелета є реакції заміщення, приєднання, елімінування, ізомеризації. До реакцій із зміною карбонового скелета належать такі реакції, як реакції подовження ланцюга, укорочування ланцюга, ізомеризації ланцюга, циклізації ланцюга, розкриття циклу, стиснення і розширення циклу. Переважна більшість реакцій в біосистемах є ферментативними і утворюють сукупність, яка називається метаболізмом. Основними типами ферментативних реакцій є окиснювально-відновні, трансферації, гідролізу, негідролітичного розпаду, ізомеризації та синтезу. В біологічних системах між органічними молекулами також можуть відбуватися реакції полімеризації, конденсації, матричного синтезу, гідролізу, біологічного каталізу та ін. Більшість реакцій між органічними сполуками є специфічними для живої природи і не можуть відбуватися в неживій.

Науки, які вивчають молекулярний рівень життя. Основними науками, які вивчають молекулярний рівень є біохімія та молекулярна біологія. Біохімія – наука про суть життєвих явищ та їх основу – обмін речовин, а увага молекулярної біології, на відміну від біохімії, зосереджена переважно на вивченні будови й функцій білків

Біохімія – наука, яка вивчає хімічний склад організмів, будову, властивості, значення виявлених у них хімічних сполук та їх перетворення в процесі обміну речовин. Термін "біохімія" був вперше запропонований в 1882 році, проте, вважається, широкого використання він набув після робіт німецького хіміка К. Нойберга в 1903 році. Біохімія як самостійна наука сформувалася в II-й половині XIX ст. завдяки науковій діяльності таких відомих вчених-біохіміків, як О. М. Бутлеров, Ф. Велер, Ф. Мішер, О. Я. Данилевський, Ю. Лібіх, Л. Пастер, Е. Бухнер, К. А. Тімірязєв, М. І. Лунін та ін. Сучасна біохімія разом з молекулярною біологією, біоорганічною хімією, біофізикою, мікробіологією складають єдиний комплекс взаємопов'язаних наук – фізико-хімічну біологію, яка вивчає фізичні та хімічні основи живої матерії. Одним із найзагальніших завдань біохімії є з'ясування механізмів функціонування біосистем і регуляції життєдіяльності клітин, які забезпечують єдність обміну речовин та енергії в організмі.

Молекулярна біологія – наука, яка вивчає біологічні процеси на рівні нуклеїнових кислот і білків та їх надмолекулярних структур. Датою виникнення молекулярної біології як самостійної науки прийнято вважати 1953 рік, коли Ф. Крік та Дж. Уотсон на основі даних біохімії та рентгеноструктурного аналізу запропонували модель тривимірної структури ДНК, яка дістала назву подвійної

спіралі. Найважливішими розділами цієї науки є молекулярна генетика, молекулярна вірусологія, ензимологія, біоенергетика, молекулярна імунологія, молекулярна біологія розвитку. Фундаментальними завданнями молекулярної біології є встановлення молекулярних механізмів основних біологічних процесів, зумовлених структурно-функціональними властивостями та взаємодією нуклеїнових кислот і білків, а також вивчення регуляторних механізмів цих процесів.

Методи вивчення життя на молекулярному рівні формувалися, переважно, у ХХ столітті. Найбільш поширеними з них є хроматографія, ультрацентрифугування, електрофорез, рентгеноструктурний аналіз, фотометрія, спектральний аналіз, метод мічених атомів та ін.

Визначення гену.

Слово „ген” було введено В. Йогансенем у 1909 р. для позначення одиниці спадковості, що займає особливе місце (локус) в хромосомі. У 1948 р. Дж. Бідл та Е.Тейтем запропонували гіпотезу „один ген – один білок” і розглядали ген як одиницю спадкового матеріалу, що містить інформацію для утворення одного білка.

Відповідно до сучасної концепції, *гени* – це ділянки ДНК, що мають унікальну послідовність нуклеотидів, які кодують певні іРНК, тРНК або рРНК. Ген є елементарною структурно-функціональною одиницею спадковості, що визначає розвиток певної ознаки клітини або організму. Внаслідок передачі генів у ряді поколінь забезпечується спадкоємність ознак батьків.

Ген – це мінімальна кількість спадкового матеріалу, що необхідний для синтезу певної РНК. Мінімальні за розміром гени складаються з кількох десятків нуклеотидів, наприклад, гени тРНК. Гени великих макромолекул рРНК та іРНК містять кілька сот чи навіть тисяч нуклеотидів. Наявність генів виявляється за присутністю певних білків клітини або ознак організму.

Більша частина генів клітин знаходиться у репресованому (неактивному) стані. Приблизно 5-10% генів депресовані (активні) і можуть бути транскрибовані. Кількість функціонуючих генів залежить від тканинної належності клітин, періоду їх життєвого циклу і стадії індивідуального розвитку.

Організація генів еукаріотів у хромосомах.

Кожна хромосома має одну молекулу ДНК, що містить велику кількість генів. Геном людини містить $3,5 \times 10^9$ нуклеотидних пар, яких достатньо для утворення 1,5 млн. генів. Однак, згідно сучасних досліджень, організм людини має приблизно 35000-40000 генів. Це означає, що в організмі використовується

тільки близько 1% нуклеотидних послідовностей ДНК, тільки 1% записаної інформації. Значна частина геному використовується для здійснення процесів ембріонального розвитку, диференціювання, росту і надалі не проявляється. Ще більша частина ДНК подана чисельними повторами послідовностей, що не мають змісту (сателітна ДНК). Таким чином, ДНК еукаріотів можна розділити на два типи послідовностей нуклеотидів. Це неповторювані (унікальні) та повторювані послідовності. До першого типу відносяться гени, що кодують білки.

Гени в ДНК розташовані у лінійному порядку. Кожен ген має своє місце розташування (локус). За способами організації нуклеотидів у ДНК, її можна розділити на такі фрагменти:

1. структурні гени;
2. регуляторні гени;
3. сателітна ДНК;
4. спейсерна ДНК;
5. кластери генів;
6. повторювані гени.

Структурні гени несуть інформацію про структуру певних поліпептидів. Із цих ділянок ДНК транскрибується іРНК, яка несе інформацію про амінокислотну послідовність білка. *Регуляторні гени* контролюють і регулюють процес синтезу білка. *Сателітна ДНК* містить велику кількість повторюваних груп нуклеотидів, що не мають змісту і не транскрибуються. Поодинокі гени серед сателітної ДНК мають регуляторну або посилювальну дію на структурні гени. *Кластери генів* – це групи різних структурних генів у певній ділянці хромосоми, об'єднані загальними функціями. Між такими кластерами знаходяться великі *спейсерні ділянки*, що не транскрибуються. Їх роль до кінця не з'ясована. *Повторювані гени* – це багаторазовий повтор одного і того самого гена (гени рРНК).

Функціональні характеристики гена.

1. Гени є дискретною складовою одиницею спадкового матеріалу – ділянкою ДНК.
2. Певний ген кодує синтез одного білка. Окремий білок може зумовлювати певну ознаку. Так формуються моногенні ознаки.
3. Клітина, орган або організм мають багато ознак, які складаються із взаємодії багатьох генів – це полігенні ознаки.
4. Дія гена специфічна, тому що ген може кодувати тільки одну амінокислотну послідовність і регулює синтез одного конкретного білка.
5. Деякі гени мають таку властивість, як плейотропність дії, і визначають розвиток кількох ознак.

6. На активність гена може впливати як зовнішнє, так і внутрішнє середовище.

7. Конститутивні гени – це гени, що постійно експресуються, тому що білки, які ними кодуються, необхідні для постійної клітинної діяльності. Вони забезпечують синтез білків рибосом, ферментів гліколізу тощо.

8. Неконститутивні гени – це гени неактивні, які експресуються (проявляються) тільки тоді, коли білок, який вони кодують, потрібний клітині. Ці гени регулюються клітиною або організмом. Синтезовані за їх участю білки забезпечують диференціювання та специфічність структури та функцій кожної клітини.

ДНК багатьох видів живих організмів (дрозофіли, миші) містять мобільні (рухомі) генетичні елементи – послідовності, здатні „стрибати” з одної ділянки ДНК в іншу і в цих нових місцях залишати свої копії, збільшуючи тим самим генетичний матеріал. Кожен з мобільних генів складається з декількох тисяч ланок. Окремі ділянки мобільного гену забезпечують його рухливість і включають ген у роботу.

Мобільні генетичні елементи забезпечують підвищений синтез РНК і виконують наступні функції:

- є важливим фактором біологічної еволюції;
- утворюють новий генетичний матеріал, який може використовуватись для формування нових генів;
- впливають на мінливість організму;
- порушують роботу генетичного апарату, що приводить до утворення ракових клітин.

Генетичний код, його основні принципи і властивості.

Генетичний код ДНК. Унікальність кожної клітини живого організму полягає в унікальності її білків. Клітини, що виконують різні функції, здатні синтезувати свої власні білки, використовуючи інформацію, що записана в молекулі ДНК. Ця інформація існує у вигляді особливої послідовності азотистих основ у ДНК і називається *генетичним кодом*. Відповідно до матриці ДНК за принципом комплементарності будується молекула іРНК, порядок азотистих основ у якій визначає порядок зв'язування амінокислот у синтезованому білку.

Чотири азотистих основи в комбінаціях по три в кожному кодоні можуть утворити 64 різних кодони. Оскільки можливих варіантів кодонів 64, а амінокислот – 20, то певні амінокислоти можуть кодуватися різними триплетами (кодонами-синонімами). Внаслідок цього генетичний код називають *виродженим* або *надмірним*. Кодони-синоніми відрізняються лише

за третім нуклеотидом. Наприклад, амінокислота аланін кодується триплетами ЦГА, ЦГГ, ЦГТ, ГЦГ. Лише дві амінокислоти кодуються одним триплетом. Крім того, деякі триплети (АТТ, АЦТ, АТЦ) не кодують амінокислоти, а є своєрідними „точками” термінації процесу зчитування інформації, які припиняють синтез даної іРНК. Численними дослідженнями встановлена *універсальність* генетичного коду, який є однаковим для всіх живих організмів, від бактерій до рослин і ссавців. Тобто у всіх живих організмів той самий триплет кодує ту саму амінокислоту. Таким чином, генетичний код ДНК має такі фундаментальні характеристики:

1. Триплетність (три азотистих основи, що складають кодон, кодують одну амінокислоту).

2. Специфічність (кожний окремий триплет кодує тільки одну певну амінокислоту).

3. Універсальність (даний кодон у ДНК або іРНК визначає ту саму амінокислоту у білкових системах всіх організмів – від бактерій до людини).

4. Надмірність (одна амінокислота часто має більш ніж один кодовий триплет).

5. Колінеарність (ДНК є лінійним полінуклеотидним ланцюгом, а білок – лінійним поліпептидним. Послідовність амінокислот у білку відповідає послідовності триплетів у його гені).

6. Відповідність гени-поліпептиди (клітина може мати стільки поліпептидів, скільки має генів).

Сучасний стан теорії гена. Теорія гена – це поняття, що виникли внаслідок досліджень елементарних одиниць спадковості. Основні положення теорії:

1. Ген займає певну ділянку (локус) в хромосомі;
2. Ген (цистрон) – частина молекули ДНК, що має певну послідовність нуклеотидів і є функціональною одиницею спадкової інформації;
3. В середині гена можуть відбуватись рекомбінації і мутації;
4. Існують структурні і регуляторні гени;
5. Структурні гени кодують синтез білків;
6. Регуляторні гени контролюють і спрямовують діяльність структурних генів;
7. Ген не бере участі в синтезі білків, він є матрицею для утворення посередників – різних молекул РНК, які безпосередньо беруть участь у синтезі;
8. Розташування триплетів із нуклеотидів у структурних генах колінеарне до амінокислот у поліпептидному ланцюгу, який кодується певним геном;
9. Молекули ДНК здатні до репарації, тому не всі пошкодження гена ведуть до мутації;

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

Контрольні питання.

1. Які функції виконують мобільні генетичні елементи?
2. Функціональні характеристики гена.
3. Основні принципи і властивості генетичного коду.
4. Організація генів еукаріотів у хромосомах.
5. Що таке генетичний код?
6. Дайте визначення терміну «ген».
7. Сучасний стан теорії гена.
8. Що вивчає молекулярна біологія?
9. Які науки вивчають молекулярний рівень життя?
10. Хто ввів поняття «ген»?
11. Які найбільш поширені методи вивчення життя на молекулярному рівні?
12. Класифікація хімічних реакцій.
13. Опишіть структурноорганізацію молекулярного рівня організації життя?
14. При яких обставинах генетичний код називають виродженим?

ЛЕКЦІЯ № 4

ТЕМА «Види спадковості та мінливості»

Мета заняття: вивчити термінологію стосовно теми; ознайомитись з методами генетичних досліджень та основними дотичними термінами

ПЛАН

1. Спадковість і мінливість та її види.
2. Методи генетичних досліджень.

Основні терміни, що стосуються теми:

Спадковість – здатність організмів передавати наступному поколінню свої ознаки і властивості, тобто здатність відтворювати собі подібних.

Ген – ділянка молекули ДНК, яка інформує про структуру одного білка.

Алелі – різні форми одного й того самого гена.

Локус – ділянка хромосоми, в якій розташований певний ген.

Генотип – сукупність усіх спадкових властивостей особини, спадкова основа організму, складена сукупністю генів.

Фенотип – сукупність усіх внутрішніх і зовнішніх ознак та властивостей особини, що сформувалися на базі генотипу під час індивідуального розвитку.

Гомозиготи – особини, у яких у певному локусі гомологічних хромосом присутні однакові алелі; при самозапиленні дають однорідне потомство, що не розщеплюється за даною парою ознак.

Гетерозиготи – особини, у яких у певному локусі гомологічних хромосом присутні різні алелі; при самозапиленні

дають розщеплення за даною парою ознак.

Моногібридне схрещування – схрещування батьківських форм, що спадково відрізняються лише за однією парою ознак.

Дигібридне схрещування – схрещування батьківських форм, що відрізняються за двома парами ознак.

Домінування – проявлення лише однієї з альтернативних ознак у гетерозиготи.

Домінантна ознака – ознака, що проявляється в гомозиготи; домінантний ген позначається великою літерою.

Рецесивна ознака – ознака, що проявляється в гомозиготи; рецесивний ген позначається малою літерою.

Мінливість – здатність організмів змінювати свої ознаки і властивості.

Модифікаційна (фенотипова) мінливість – зміни фенотипу, що виникають під впливом змін зовнішніх умов

і не пов'язані зі змінами генотипу.

Мутації – зміни генотипу, спричинені структурними змінами генів або хромосом.

Поліплоїдія – кратне гаплоїдному набору збільшення кількості хромосом у клітині.

При вивченні спадковості і мінливості розглядають не весь організм, а його окремі ознаки і властивості.

Ознака – одне із головних понять у генетиці. Успадкування і зміна її є об'єктом самої прискіпливої уваги. Поняттям ознака чи властивість умовно позначають одиницю морфологічної, фізіологічної або біохімічної дискретності організму.

Кожна особина має свої видові, породні (сортові) та індивідуальні властивості і ознаки.

Один організм відрізняється від іншого у першу чергу зовнішніми морфологічними ознаками: високим або низьким ростом, наявністю у великої рогатої худоби рогів або їх відсутністю, за мастю – червоною, чорною, рябою, бурою, за товщиною та довжиною вовни тощо. Не меншого значення набули біохімічні ознаки, це – групи крові у людини, поліморфні системи білків крові і молока та групи крові у ВРХ і свиней.

Вивчення систем білків-антигенів та їх успадкування – одна із важливих проблем імуногенетики. Однією із найголовніших задач генетики є вивчення процесу передачі ознак від одного покоління другому і мінливості їх у потомків. Перед тим як почати вивчати успадкування відповідної ознаки, необхідно попередньо визначити ступінь і характер її прояву у досліджуваної особини і родинних особин тієї ж породи тварин чи сорту рослин. У основних видів сільськогосподарських тварин і сортів рослин ведеться ретельна реєстрація ознак і генів, які контролюють їхній розвиток і прояв. Так, у людини на теперішній час зареєстровано більше 3200 спадкових ознак. Для зручності вивчення ознаки умовно поділяють на якісні та кількісні.

Якісними називають морфологічні або біохімічні ознаки, прояв яких легко може бути охарактеризований словами (масть, колір, форма рогів, вух, гребеня у птиці та ін.).

Кількісні ознаки, це такі, які вивчають методом вимірювання, зважування, обрахування (жива та забійна маса, надій, жирність молока, величини промірів тіла, довжина та товщина вовни, товщина сала, несучість курей тощо). До них відносяться практично усі господарськи корисні ознаки. Характер и ступінь їхнього прояву контролюються багатьма генами і залежать від комплексу зовнішніх факторів. Успадкування кількісних ознак досить складне, ступінь їх успадкованості визначається методами варіаційної статистики і характеризується відповідними математичними константами. Будь-яка спадкова ознака особини формується в процесі онтогенезу, тому зовнішні умови та інші фактори визначають або повний, або частковий її прояв.

Спадковість і її види.

При статевому розмноженні передача ознак від батьківських особин потомкам здійснюється через статеві клітини, які мають ядро і цитоплазму. У залежності від того, ядру чи цитоплазмі належить провідна роль у передачі даної конкретної ознаки, розрізняють ядерну (хромосомну) або цитоплазматичну (позаядерну, позахромосомну) спадковість. Практично успадкування усіх ознак, за рідкісним виключенням, визначається хромосомною спадковістю. При цьому спадкова інформація, що контролює розвиток ознаки, закодована в молекулах ДНК, які знаходяться в хромосомах

ядра клітини. Цитоплазматична спадковість визначається генами, локалізованими в ДНК відповідних органоїдів клітини – мітохондрій, пластид, плазмід.

Пластиди – це цитоплазматичні органели рослинних клітин.

Плазміди (епісоми) – це позахромосомні спадкові фактори у цитоплазмі клітини. Вони не є обов'язковими компонентами клітин. Містяться у бактеріях, синьо-зелених водоростях, дріжджах, іноді у клітинах вищих організмів.

Класифікація мінливості (рис.8)

Спадковість зумовлює подібність між організмами. Проте відмінності між спорідненими особинами (одного виду, сорту, породи) є виявленням їх мінливості.

МІНЛИВІСТЬ – це властивість організмів набувати нових ознак або втрачати попередні під впливом різних факторів.

Відмінності між особинами виду можуть обумовлюватись зміною генотипу і зберігатися в ряді поколінь. Така мінливість називається спадкова. *Спадковою, або генотиповою*, називають мінливість, викликану спадковими, генотиповими факторами. Джерело спадкової мінливості в досліджуваній сукупності організмів – відмінності генотипів. Особливістю спадкової мінливості є те, що викликані в результаті її зміни зберігаються й проявляються у нащадків.

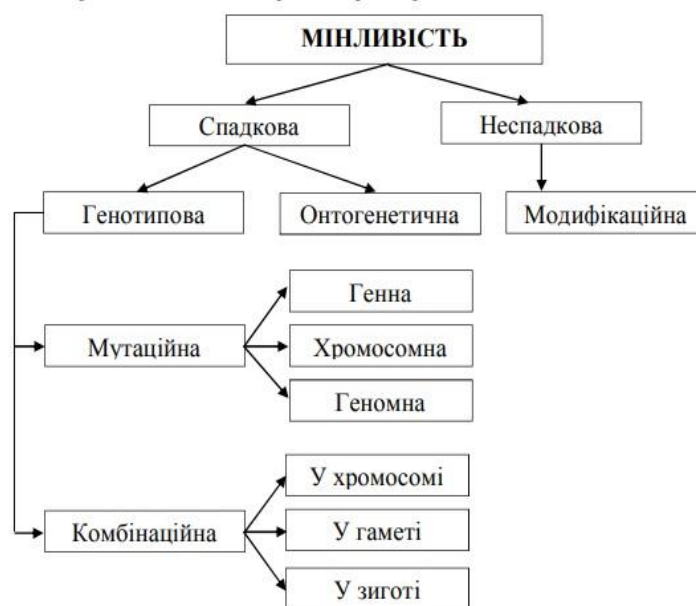


Рис. 8. Типи мінливості

Генотипова мінливість може виникати при стрибкоподібних змінах ознаки (мутаційна мінливість) або при новій комбінації наявних ознак

(комбінативна мінливість), що відбувається в результаті поєднання та взаємодії генів батьківських форм при схрещуванні.

Мутаційною називають мінливість, викликану мутаціями, а процес виникнення мутацій – мутагенезом.

Мутаційна мінливість, мутації (від лат. *mutatio* – зміна) – викликають раптово і є важливим джерелом спадкової мінливості, “матеріалом” для еволюції організмів. Основи вчення про мутації заклав голандський учений Гюго де Фріз, який і запропонував цей термін у своїй класичній праці „Мутаційна теорія” (1901–1903). Він проводив дослідження по схрещуванні різних форм нічної красуні та інших рослин, що зустрічались у Голландії. В результаті цих схрещувань виявилось, що інколи виникають нові форми, які різко відрізнялись від дикого типу. Ці нові форми зберігали свої особливості і в наступних поколіннях. Саме для цих раптових змін ознак Де Фріз придумав назву „мутації”.

Основні положення цього вчення такі:

- мутації виникають раптово;
- зміни, спричинені м., стійкі і можуть успадковуватись;
- мутації не спрямовані, тобто можуть бути корисними, шкідливими або нейтральними для організмів;
- одні й ті самі мутації можуть виникати неодноразово. Гюго де Фріз у своєму вченні вірно характеризував природу мутацій і деякі особливості мутаційного процесу.

Проте, він вважав, що мутації можуть відразу давати початок новим видам без природного добору. А це суперечить дарвінівській теорії походження видів шляхом природного відбору. Згодом науковці прийшли до висновку, що мутації є тільки джерелом спадкових змін, які служать матеріалом для тривалого природного добору, результатом якого може бути виникнення нового виду. Тобто мутація не є першопричиною виникнення нового виду, а вирішальну роль відіграє природний добір.

Комбінативною називають мінливість, викликану рекомбінаціями, тобто новими комбінаціями генів, а процес виникнення рекомбінацій – рекомбіногенезом.

Рекомбіногенез здійснюється в основному при статевому розмноженні шляхом:

- 1) кросинговеру – обміну гомологічними ділянками в межах хромосоми, у результаті чого відбувається практично повна комбінаторика генів у межах групи зчеплення;
- 2) незалежного розходження різних хромосом в анафазі мейозу;

3) запліднення, у результаті чого відбуваються комбінаторика генів батьківських форм при злитті яйцеклітини зі спермієм і утворення зиготи.

Онтогенетичною називають мінливість ознак у процесі індивідуального розвитку організму, тобто онтогенезу. Онтогенетична мінливість ознак контролюється генотипом. Цей контроль полягає в регуляції роботи тих або інших генів залежно від віку й фенофази річного циклу розвитку рослини. Іншим типом мінливості є неспадкова, при якій зміни ознак організму не порушують генотип і не зберігаються під час статевого розмноження.

Неспадковою, або модифікаційною (фенотиповою), називають мінливість, не пов'язану зі зміною спадкових факторів, а обумовлену тільки лише впливом різних факторів середовища. Наприклад, мінливість ознак, викликану впливом різних умов освітлення, температури, живлення і т.п.

Поділ мінливості на спадкову, неспадкову та онтогенетичну певною мірою є умовним. У дійсності всі ці три типи мінливості являють собою єдине ціле. Фенотип рослини поєднує всі ці типи і являє собою взаємодію генотипічних факторів, які реалізуються в певний момент онтогенезу того або іншого генотипу у тих або інших умовах середовища.

Модифікаційна мінливість і морфози

Велику роль у формуванні ознак організмів відіграє середовище. Кожний організм розвивається й живе в певному середовищі, випробовуючи на собі дію її факторів, здатних змінювати морфологічні й фізіологічні властивості організмів, тобто їхній фенотип.

Модифікаційна (фенотипова) мінливість пов'язана з реакцією генотипу на зміну зовнішніх умов, в яких відбувається розвиток організмів і які створюють відмінності у формах його прояву. Існує безліч факторів, що приводять до прояву широкого діапазону модифікаційної мінливості у культурних рослин. До них можна віднести:

- 1) ґрунтово-кліматичні умови вирощування того або іншого сорту;
- 2) погодні умови того або іншого року;
- 3) агротехнічні умови вирощування, що визначають тип формування й ступінь обрізки, підщепу, схему посадки, кількість вологи, внесення добрив, спосіб обробки ґрунту, систему захисту від шкідників і хвороб і т.п.;
- 4) місце зростання, яке визначає тип ґрунту, водний і повітряний режими, ступінь освітленості й т.п. До неспадкової мінливості можна також віднести мінливість метамерних органів, що спостерігається у межах однієї рослини, наприклад листів на пагонах, квіток, плодів або насіння, зібраних з однієї рослини.

Так, у всіх особин рослин стрілолисту, занурених у воду, утворюються довгі і тонкі листки, тоді як у тих, що ростуть на суходолі, вони стрілоподібної

форми. Такі зміни ознак організму під впливом зовнішніх умов існування називаються *модифікаціями*.

Властивості модифікацій:

1) Ступінь вираження модифікацій прямо залежить від інтенсивності та тривалості дії на організм певного чинника.

2) Модифікації не успадковуються (викривлення кісток нижніх кінцівок унаслідок рахіту зберігаються протягом усього життя, але в батьків, які перехворіли в дитинстві на рахіт, діти можуть народитися нормальними, якщо під час свого розвитку вони отримували потрібну кількість вітаміну D).

3) Модифікації можуть зникати протягом життя особини, якщо припиняється дія фактора, який їх спричинює. Наприклад, якщо рослина стрілолист після пониження води опиниться на суходолі, то вузькі і довгі листки, які сформувались під водою, поступово замінюються на стрілоподібні.

4) Певні модифікаційні зміни, які виникають переважно на ранніх етапах онтогенезу, можуть зберігатися впродовж усього життя особини. Наприклад, диференціація личинок медоносної бджоли на робочих і цариць залежить від їжі: цариці живляться «молочком», а робочі – пергою.

5) Модифікації, зокрема тривалі, мають пристосувальне значення для організмів.

Неспадкові зміни організму, спричинені впливом зовнішніх факторів (високої температури; радіації, хімічних речовин тощо) в ранні періоди розвитку особини і які не мають пристосувального значення називаються морфозами.

Морфози виникають внаслідок порушення ритму росту й поділу клітин, елімінації її окремих клітин тощо, не успадковуються й не носять адаптивного характеру.

Фенокопії – неспадкові зміни, подібні із відомими мутаціями, є результатом дії фізичних і хімічних агентів на генетично нормальний організм. У чистому виді модифікаційна мінливість спостерігається тільки серед організмів з ідентичним генотипом, зокрема у сортів плодкових культур. Модифікаційна мінливість підпорядкована певним статистичним закономірностям. Так, будь-яка ознака може змінюватись лише у певних межах. Межі модифікаційної мінливості ознаки визначаються генотипом організму і називаються *нормою реакції*. Таким чином, кожен алельний ген зумовлює не певний ступінь розвитку кодованої ним ознаки, а лише межі, в яких вона може змінюватись відповідно до інтенсивності тих чи інших чинників. Як правило, кількісні ознаки (висота рослин, врожайність, розмір

листоків, удійність корів, яйценосність курей) мають більш широку норму реакції, тобто можуть змінюватися в широких межах, ніж якісні ознаки (форма насіння, будова квітки, жирність молока, група крові).

Для оцінки ступеня вираженості досліджуваної ознаки використовують поняття експресивності ознаки, тобто ступеню її вираження в організмів з однаковим генотипом. Цей показник залежить від взаємодії гена з іншими генами, або від впливу зовнішніх умов. Наявність даного гена не завжди означає, що він виявиться у фенотипі.

Для оцінки кількості особин, у яких ця ознака фенотипічно виявилася використовують термін пенетрантність. Пенетрантністю прояву гена називається відношення числа особин, у яких проявляється дана ознака, до загального числа з даним генотипом. Пенетрантністю характеризується ознака в однорідній групі особин. При повній пенетрантності (100%) ген проявляє свою дію у всіх особин, що мають його, а при неповній – лише в деяких.

Експресивність і пенетрантність часто залежать від умови середовища, у якій розвивається організм: висвітлення, температури або вологості.

Приклад 1. У примули відомий ген забарвлення квітки, дія якого залежить від температури. При температурі 30...35°C і високій вологості квітки примули виявляються білими, а при низькій температурі – червоними.

Приклад 2. У пшениці (і багатьох інших рослин) добре відомі озимі і ярі форми. Озимі форми, посіяні навесні, звичайно ростуть, кущаться, але не переходять до колосіння, тобто не розвиваються. Якщо ж насіння озимих форм перед весняним посівом піддати протягом певного часу дії знижених температур при певній вологості (яровизація), то рослини будуть розвиватися за ярим типом і перейдуть до плодоношення.

Модифікаційна мінливість багатьох ознак рослин, тварин і людини підпорядковується загальним закономірностям. Ці закономірності виявляються на підставі аналізу прояву ознаки в групі особин, вибіркової сукупності або вибірки (n). Ступінь виразності досліджуваної ознаки в членів вибіркової сукупності різна. Кожне конкретне значення досліджуваної ознаки називають варіантою і позначають буквою x. При вивченні мінливості ознаки у вибірковій сукупності складається варіаційний ряд, у якому особини розташовуються по зростанню показника досліджуваної ознаки. Варіаційний ряд – це ряд даних, у якому вказані значення варіюючої ознаки (x) у порядку зростання чи зменшення та їх частоти (f). Склавши варіаційний ряд, можна дати кількісну характеристику мінливості ознаки, що вивчається. Розподіл значень варіюючої ознаки можна зобразити у вигляді варіаційної кривої або гістограми, яку будують у вигляді графіка за допомогою системи координат. На горизонтальній

осі (абсцис) відкладають середнє значення границі класів, а на осі ординат – частоти.

Довжина варіаційного ряду свідчить про розмах модифікаційної мінливості, яка зумовлена генотипом (нормою реакції), але залежить від умов довкілля: чим сталіші умови розвитку, тим коротший варіаційний ряд, і навпаки. Середнє значення ознаки зустрічається частіше, а варіації, що значно відрізняються від нього, – значно рідше. Це називається *нормальним розподілом*. Крива на графіку буває, як правило, симетрична.

Варіації, як більші, ніж середні, так і менші, зустрічаються з однаковою частотою.

Висновки:

- різні ознаки відрізняються межами мінливості під впливом зовнішніх умов
- норма реакції визначається генотипом
- модифікаційна мінливість у природніх умовах носить пристосувальний характер
- значення закономірностей модифікаційної мінливості має велике практичне значення, тому що дозволяє передбачити й заздалегідь планувати ступінь вираження багатьох показників в залежності від умов середовища.

Методи генетичних досліджень (табл. 2)

Сучасна генетика так само як і 100 років тому, вивчає проблеми спадковості та мінливості живих істот але більш поглиблено і на різних, значно вищих методологічних рівнях – молекулярному, клітинному, популяційному. Методичні розробки генетики ґрунтуються на досягненнях різних галузей біології, а саме: біохімії, біофізики, цитології, ембріології, мікробіології, зоології, ботаніки, рослинництва і тваринництва. При цьому використовуються наступні методи.

З метою вивчення мінливості живих організмів у генетичній екології використовують такі методи досліджень:

- генеалогічний метод;
- близнюковий метод;
- цитогенетичний метод;
- метод гібридизації соматичних клітин;
- популяційно-статистичний метод;
- біохімічні методи.

Методи генетичних досліджень

Метод	Суть	Значення
1. Гібридологічний	Застосований Г. Менделем. Полягає в схрещуванні організмів, які відрізняються за певними станами однієї чи кількох спадкових ознак	Дослідження характеру успадкування станів ознак за допомогою системи схрещувань
2. Генеалогічний	Полягає у вивченні родоводів організмів та кількісному аналізі ознак нащадків у ряду поколінь	Дає змогу простежити характер успадкування різних станів певних ознак у ряду поколінь, з'ясувати ймовірність прояви ознак у нащадків
3. Популяційно-статистичний	Вибірково досліджують частини популяції і статистично обробляють одержані дані	Дає можливість вивчати генетичну структуру популяцій – частоти зустрічальності алелів та генотипів у популяціях організмів
4. Цитогенетичний	Ґрунтується на дослідженні особливостей хромосомного набору організмів	Дає змогу виявити мутації, пов'язані зі зміною як кількості хромосом, так і структури окремих із них
5. Біохімічний	Аналіз хімічного складу і процесів обміну речовин	Використовують для діагностики спадкових захворювань, пов'язаних із порушенням обміну речовин
6. Близнюковий	Полягає у вивченні близнят	Можна з'ясувати роль генотипу та чинників довкілля у формуванні фенотипу особин

Генеалогічний метод полягає у вивченні складанні родоводу. Застосовується з метою простеження передачі ознаки (патології) в родині при підозрі на її спадковий характер. При цьому ведуть аналіз розщеплення ознак у ряду поколінь. Особливо він ефективний при вивченні спадкових хвороб людей і тварин, а також при роботі з іншими мало-плідними видами. Застосування генеалогічного методу дозволило встановити характер успадкування гемофілії, ахондроплазії та інших захворювань.

Близнюковий метод. Полягає у вивченні закономірностей успадкування ознак моно- і дизиготних близнюків. На даний час його широко використовують у вивченні мінливості для визначення співвідносної ролі спадковості і екологічних факторів у формуванні нормальних і паталогічних ознак. Він дозволяє виявити спадковий характер ознаки, оцінити ефективність дії на організм деяких екологічних факторів. Близнюковий метод показує

спадкову схильність до виникнення інфекційних хвороб (туберкульоз, поліомієліт).

Цитогенетичний метод ґрунтується на мікроскопічному дослідженні структури і кількості хромосом. Широкого застосування набув у 20-ті роки ХХ сторіччя, коли було отримано перші відомості про кількість хромосом у людини. Цей метод дозволяє вивчати процеси мутацій, що відбуваються під впливом несприятливих екологічних факторів, вивчити структуру і функціонування хромосом, виявляти хромосомні аномалії, пов'язані з порушеннями та змінами в їхній будові і кількості та діагностувати багато спадкових хвороб. Об'єктом дослідження є молекули нуклеїнових кислот ДНК і РНК), які здійснюють зберігання генетичної і реалізацію спадкової інформації.

Метод гібридизації соматичних клітин. Соматичні клітини містять увесь об'єм генетичної інформації, що дає можливість вивчати на них багато питань генетичної екології, які неможливо досліджувати на цілому організмі. Соматичні клітини отримують з різних органів (шкіра, кістковий мозок, клітини крові, тканини ембріона). Культивування клітин поза організмом дозволяє отримати достатню кількість матеріалу для досліджень.

Найбільш поширений і основний метод генетичних досліджень, який має прикладне значення при селекції рослин і тварин. Вперше гібридологічний метод був використаний основоположником генетики Г. Менделем при вивченні закономірностей успадкування ознак. Суть методу полягає у використанні системи схрещувань особин з конкретними ознаками в ряді поколінь. При цьому використовують зворотні схрещування на одного або обох батьків і розведення одержаних помісей «у собі». Метод поширено використовують для виявлення локалізації генів у хромосомах (генетичних карт), а також при створенні рекомбінаційних молекул ДНК з метою об'єднання генетичної інформації різних організмів.

Гібридизацію соматичних клітин проводять за допомогою РНК-вмісного вірусу Сендай. Цей вірус, як і взагалі всі віруси, змінює властивості клітинних мембран і робить можливим злиття клітин. Внаслідок цього злиття утворюються клітини, які містять у спільній цитоплазмі ядра обох батьківських клітин – *гетерокаріони*. Після наступного поділу клітини утворюються дві однадерні клітини, кожна з яких являє собою *синкаріон* – гібридну клітину, яка має хромосоми обох батьківських клітин. Гібридизацію соматичних клітин проводять в широких межах між різними видами живих організмів – людина і миша, людина і комар, муха і курка тощо. Наприклад, гібридні клітини людини і миші мають 43 пари хромосом: 23 від людини і 20 – від миші. Згодом, при розмноженні цих клітин, відбувається елімінація хромосом того організму,

клітини якого мають повільніший темп розмноження. Культури гібридних соматичних клітин використовуються для вивчення мутагенної дії екологічних факторів.

Біохімічні методи. Вперше почали застосовуватись для діагностики захворювань, спричинених порушенням генетичного апарату, ще на початку ХХ сторіччя. За їх допомогою описано біля 1000 хвороб обміну речовин, що виникають внаслідок дефектів генів. Найбільш поширеними серед таких захворювань є хвороби, пов'язані з дефектом ферментів, структурних, транспортних або інших білків.

Цей метод визначає кількісну характеристику ознак, величину їхньої мінливості, частку впливу генетичних і середовищних факторів на реалізацію продуктивності. Важливою особливістю методу є здатність визначити достовірність одержаних даних, що характеризують окремі фенотипи, класи, групи. Метод включає варіаційну статистику, дисперсійний, кореляційний і регресійний аналізи.

Популяційно-статистичний метод. За допомогою цього методу вивчають спадкові ознаки у великих групах особин, в одному або декількох поколіннях. Цим методом можна розрахувати частоту прояву в популяції різноманітних варіантів гену та різні генотипи за цими варіантами. Він дозволяє вивчити мутаційний процес, роль екологічних факторів у формуванні фенотипового поліморфізму. Основою для з'ясування генетичної структури популяції є закон Харді-Вайнберга. На підставі цього закону, згідно з даними щодо частоти прояву в популяції рецесивного фенотипу, що має гомозиготний генотип, можна розраховувати частоту прояву даного варіанту гену у генфонді покоління.

Популяційний метод – це визначення основних характеристик ліній, порід: частота прояву ознаки, її середні значення, тип успадкування, генотипова зумовленість, зміна структури популяції під дією добору і умов середовища. Має важливе значення для створення й оптимізації селекційних програм, визначення генетичного потенціалу продуктивності та очікуваного селекційного ефекту. Використовується у племінній роботі по удосконаленню існуючих і створенню нових порід тварин.

Контрольні питання.

1. Перерахуйте властивості мутаційної мінливості.
2. Що таке фенокопії?
3. Що таке модифікації?
4. Опишіть суть методу гібридизації соматичних клітин.
5. Класифікація мінливості?

6. Опишіть суть застосування біохімічних методів при генетичних дослідженнях.
7. З якою метою застосовують методи генетичних досліджень?
8. Внаслідок чого виникають морфози?
9. Що таке кросинговер?
10. Види спадковості.
11. Що таке алелі?
12. Опишіть значення популяційно-статистичного методу генетичних досліджень.
13. Які фактори можуть призвести до широкого діапазону модифікаційної мінливості у культурних рослин?
14. Дайте визначення поняттям: «гетерокаріон», «синкаріон».

ЛЕКЦІЯ № 5

ТЕМА «Репарація ДНК у відповідь на дію несприятливих екологічних факторів».

ПЛАН

1. Мутації. Типи, загальні властивості та значення мутацій.
2. Мутагенні чинники. Їх вплив на живі організми.
3. Рівні захисту організму від мутагенів.

Мутації. Типи, загальні властивості та значення мутацій.

Термін *мутація* запровадив Гуго де Фріз (1901) для характеристики випадкових генетичних змін в дворічних дикорослих рослин з виду Енотера Ламарка *Oenothera lamarckiana*. Згодом з'ясувалося, що для видів роду *Oenothera* характерний поліморфізм по транслокаціях (тип хромосомних перебудов). У результаті схрещування рослин з різним набором транслокацій та подальшого розщеплювання, утворювалися нащадки з хромосомами різної структури, що призводило до зміни фенотипу. Мутації складають одну з основ генетики. Теорія про мутації зародилася незабаром після відкриття законів Г. Менделя.

Мутаціями називаються будь-які зміни структури ДНК, що можуть виникнути без видимих причин (спонтанно) або бути індукованими впливом

зовнішнього середовища на організм. Частота виникнення мутацій залежить від генотипу організму, фази онтогенезу, статі, стадії гаметогенезу (процес утворення статевих клітин), мітотичного (сукупність процесів, в результаті яких з однієї клітини утворюються дві нові. М. ц. охоплює період *мітоза* і частина *інтерфази* . — періоду між діленнями, коли відбувається підготовка до наступного мітозу. М. ц. — частина життєвого циклу клітини; у клітинних популяціях, що швидко діляться (наприклад, в бластомерів яйця, що дробиться) М. ц. майже збігається з життєвим циклом клітини.) та мейотичного циклів хромосом, хімічної будови окремих ділянок хромосом та ін.

Мутагенез — процес виникнення або штучного одержання успадковуваних змін у геномах осіб, які проявляються через зміни у фенотипах. Мутагенез є наслідком пошкодження у молекулах ДНК, пошкоджень хромосом або порушень процесів поділу клітин.

Закон гомологічних рядів спадкової мінливості (М.І. Вавілова) встановлює паралелізм у спадковій мінливості організмів:

1. Генотипічно близькі види та роди характеризуються подібними рядами спадкової мінливості з такою правильністю, що знаючи ряд форм одного виду, можна передбачити існування тотожних форм у інших видів та родів. Чим генетично ближче розміщені в загальній системі роди та види, тим більша подібність у рядах їхньої мінливості.
2. Цілі родини рослин загалом характеризуються певним циклом мінливості, що проходить через усі роди та види, які становлять родину. Зазначене дозволяє сформулювати **Закон гомологічних рядів** наступним чином: споріднені види, роди, родини тощо містять гомологічні гени та порядки генів у хромосомах, подібність яких тим більша, чим еволюційно ближчі таксони, які порівнюють.

Властивості мутацій:

- мутації виникають раптово, стрибкоподібно;
- мутації успадковуються, тобто передаються від покоління до покоління;
- мутації ненаправлені — зазнавати мутацій може будь-який локус, викликаючи зміни як незначних, так і життєво важливих ознак;
- одні і ті ж мутації можуть виникати повторно;
- за проявом мутації можуть бути корисними і шкідливими, домінантними і рецесивними.

Механізм генних мутацій.

Мутації гена здебільшого є наслідком зміни послідовності нуклеотидів ДНК.

Структурна класифікація мутацій гена:

1. заміна одних азотистих основ іншими (транспозиція);
 2. зміна кількості нуклеотидних пар у структурі гена;
 3. зміни нуклеотидної послідовності гена (інверсії, дуплікації, делеції, інсерції);
 4. розрив ланцюгів;
 5. утворення зшивок.
- У таблиці 3 сформовано типи мутацій відповідно їх класифікації.

Таблиця 3

Класифікація мутацій

Типи мутацій за рівнем виникнення			
Генні (точкові)	Хромосомні		Геномні
Зміни окремих генів: – заміна азотистих основ; – випадання або додавання нових основ	Зміни структури хромосом: нестачі – втрата кінцевої ділянки хромосоми; делеція – втрата ділянки середньої частини хромосоми; дуплікація – повторення ділянки; інверсія – переверот ділянки хромосоми на 180°; транслокація – обмін ділянками між негомологічними хромосомами		Зміна кількості хромосом організму: – анеуплоїдія – зміна кількості хромосом, не кратна гаплоїдному набору; – поліплоїдія – зміна кількості хромосом, кратна гаплоїдному набору
Типи мутацій за походженням			
Спонтанні		Індуковані	
Виникають без наявних причин		Виникають під впливом мутагенних факторів (мутагенів)	
Типи мутацій за місцем виникнення			
Генеративні		Соматичні	
Виникають у гаметах і виявляються у наступних поколіннях		Виникають у соматичних клітинах, виявляються в цьому організмі. Можуть передаватися нащадкам при вегетативному розмноженні	
Типи мутацій залежно від впливу на життєдіяльність організму			
Летальні	Сублетальні	Нейтральні	Корисні
Призводять до загибелі організму	Знижують життєздатність організму	За певних умов не впливають на організм	Підвищують життєздатність організму

На рисунку 9 наведено зображення прикладів механізмів мутацій гена. Нижче описано стисла характеристика основних причин мутацій.

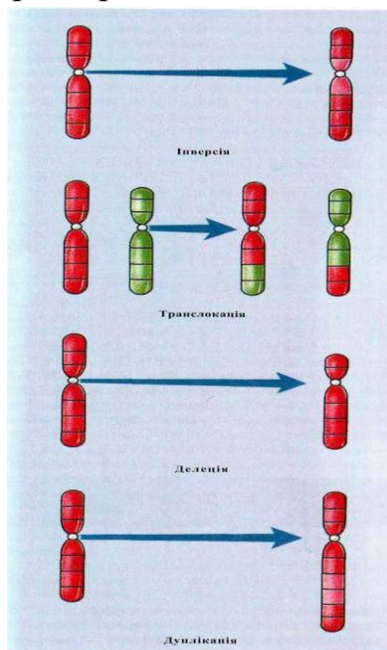


Рис. 9 Приклади механізмів мутацій гена

Заміна азотистих основ. Причинами таких мутацій є помилки реплікації, та вплив антропогенних факторів, зокрема певних хімічних агентів. Зокрема, під впливом азотної кислоти може відбуватись спонтанне дезамінування цитозину, в результаті чого той перетворюється в урацил.

Ще однією причиною може бути помилкове включення в ланцюг ДНК, що утворюється, нуклеотиду зі зміненою основою або його аналога. Якщо замінена основа включається в процес реплікації, це може призвести до заміни основної пари на іншу. Помилки реплікації виникають дуже рідко, оскільки ДНК-полімерази мають здатність до виявлення помилкових приєднань невідповідних нуклеотидів.

Мутації за типом заміни азотистих основ виникають спочатку в одному з ланцюгів ДНК. Якщо вони не виправляються, то закріплюються в обох ланцюгах молекули ДНК. Наслідком цього є утворення нового триплету в генетичному кодї ДНК, що може позначитись на структурі кодованого білка та його функції. Наприклад, заміна глутамінової кислоти валіном у молекулі гемоглобіну змінює його структуру і функції, що приводить до розвитку серпоподібної анемії. Зміна структури білка може не відбутись в тому випадку, якщо новий триплет є синонімом колишнього, тобто буде кодувати ту ж амінокислоту. Наприклад, амінокислота лейцин кодується триплетами УУА, УУГ, УУЦ.

Зміна кількості нуклеотидів у гені. Цей вид мутацій відбувається в результаті випадання (делеції) або вставки (інсерції) однієї чи декількох пар

нуклеотидів в ДНК. Зазначений тип мутацій відбувається під дією таких екологічних факторів, як радіоактивне випромінювання, хімічних ксенобіотиків. Наслідком зміни кількості нуклеотидів в генах є синтез поліпептидів із зміненою амінокислотою послідовністю, порушення структури і функції білків, зміна фенотипу. Наприклад, якщо кількість втрачених або встановлених нуклеотидів дорівнює трьом, то в білку відповідно буде на одну амінокислоту менше, або навпаки, з'явиться зайва амінокислота.

Зміна нуклеотидної послідовності гена (інверсія). Цей тип мутацій пов'язаний із поворотом певної ділянки молекули ДНК на 180° . Такі порушення відбуваються внаслідок дії екологічних факторів фізичної природи або хімічних агентів на молекулярно-генетичні процеси реплікації і рекомбінації. Наслідком цього є порушення нуклеотидної послідовності гена, що призводить до зміни первинної структури поліпептиду, порушення структури і функції білка і зміни фенотипових ознак організму.

Розриви одного з ланцюгів можуть відбуватись під дією іонізуючої радіації, внаслідок ушкодження хімічних зв'язків між молекулами. Вони можуть відновлюватись ферментом лігазою. Зшивання нуклеотидів, наприклад, двох поруч розташованих тимінів, відбувається під дією ультрафіолетового опромінення.

Значення мутацій. Мутації є основним джерелом спадкової мінливості - одного з факторів еволюції організмів. Завдяки мутаціям з'являються нові алелі (їх називають мутантними). Більшість мутацій шкідлива для живих істот, оскільки вони знижують їхню пристосованість до умов існування. Проте нейтральні мутації за певних змін середовища існування можуть виявитися корисними для організмів.

Мутації широко застосовують у селекції рослин і мікроорганізмів, оскільки вони дають змогу збільшити різноманітність вихідного матеріалу і тим самим підвищити ефективність селекційної роботи. Використовують мутації і для розроблення генетичних методів боротьби з шкідниками сільського і лісового господарств, кровосисними комахами.

У лабораторних умовах на самців шкідливого для людини виду діють мутагенними факторами (наприклад, рентгенівськими променями), які впливають на статеві клітини. Внаслідок цього такі самці стають нездатними до запліднення, їх випускають у природу, де вони паруються з самками. Відкладені цими самками яйця - нежиттєздатні. Так, не забруднюючи довкілля отрутохімікатами, можна достатньо ефективно знижувати чисельність шкідливих і кровосисних видів.

Мутагенні чинники. Їх вплив на живі організми.

1. *Екологічні фактори.* Ультрафіолетове випромінювання (200-400 нм) викликає утворення фотодимерів тиміну, що порушує структуру ДНК. Механізм дії ультрафіолетового випромінювання полягає у наступному. Коли квант ультрафіолетового випромінювання (фотон) потрапляє у ДНК, він передає свою енергію азотистій основі, внаслідок чого остання набуває збудженого стану. Якщо ця енергія поглинається аденіном, гуаніном чи цитозином, то поглинута енергія швидко перетворюється у тепло, і структура ДНК лишається незміненою. Інша справа, якщо фотон поглинається тиміном, причому не одним, а тим, що знаходиться по сусідству з іншим тиміном в молекулі ДНК. В цьому випадку поглинута енергія не встигає перетворитись у теплову, і два сусідніх тиміна вступають у хімічну реакцію. Внаслідок такої хімічної реакції утворюється нова хімічна сполука, що носить назву фотодимер тиміна, Т Δ Т. Якщо цей фотодимер не буде виправлений, то ферменти, що працюють на молекулі ДНК, не зможуть зчитати з неї інформацію і зробити копію, що приведе до загибелі клітини.

Іонізуюча радіація (рентгенівські промені, γ -промені) порушують структуру пуринових основ (аденіну і гуаніну) і фотодієфірні зв'язки ДНК.

Структура ДНК може змінюватись також під впливом багатьох хімічних речовин. Наприклад, аналоги азотистих основ, включаючись у ДНК, можуть зупиняти реплікацію, або порушувати комплементарність ланцюгів; формальдегід (НСОН) може „зшивати” між собою ДНК, РНК, білки; гідроксиламін (NH₂ОН) специфічно реагує з цитозином, внаслідок чого останній замість гуаніну зв'язує аденін; азотиста кислота (HNO₂) окиснює і пошкоджує азотисту основу ДНК.

Біологічні мутагени (наприклад, віруси) мають здатність вмонтовувати свій ген у ДНК клітини – хазяїна і змінювати вихідну структуру генетичного матеріалу.

2. *Помилки реплікації.* Вони виникають у випадку некомплементарного приєднання азотистих основ у процесі реплікації. Наприклад, до аденіну приєднується не тимін, а гуанін чи цитозин. Якщо помилки не виправляються ДНК-полімеразою, то вони передаються наступним поколінням.

3. *Помилки рекомбінації.* Порушення точності рекомбінацій ділянок ДНК веде до обміну невідповідними ділянками хромосом, що приводить до порушення їх генного складу.

4. *Спонтанні зміни* (без видимих причин). Наприклад, спонтанне дезамінування цитозину і утворення при цьому урацилу призводить до порушення комплементарності і заміни однієї пари основ на іншу.

Рівні захисту організму від мутагенів.

Еколого-генетичний моніторинг – комплекс заходів, спрямованих на відслідковування виникнення і поширення патологій, пов'язаних з пошкодженням генетичного апарату. Ця система включає в себе обстеження певних груп населення, спрямоване на реєстрацію подій генетичного характеру, виявлення нових мутацій, успадкованих від попередніх поколінь, виявлення тимчасових тенденцій або відмінностей у просторовому розподілі хвороб із спадковою схильністю, пошук можливих причин зв'язку між збільшенням частоти мутацій із факторами навколишнього середовища.

До заходів, спрямованих на запобігання розвитку індукованих мутацій, належить тестування на мутагенність фармацевтичних препаратів, пестицидів, що використовуються у сільському господарстві тощо.

Комутагени. Комутагени – це речовини, які підвищують ефекти середовищних мутагенів, хоча самі по собі не здатні до мутагенної дії та не мають власної мутагенної активності. Такий ефект мають сполуки природного та штучного походження, неорганічної та органічної природи. Комутагенез – це зростання пошкоджувального ефекту мутагенів під дією немутагенних сполук. Наприклад, аскорбінова кислота підсилює цитогенетичні ефекти мутагенів в культурі лімфоцитів людини. Кофеїн здатний посилювати вплив мутагенів на хроматидний обмін. Комутагенну дію мають також деякі фармакологічні препарати. Присутність у середовищі комутагенів може підвищувати негативні ефекти фізичних, хімічних, біологічних, лікарських та інших мутагенів, з якими контактують живі організми.

Антимутагени. Відомо понад 500 сполук, в яких виявлено антимутагенний вплив – здатність їх до захисту геному від дії антимутагенів. Речовини з таким спрямуванням підвищують стійкість клітин до негативного впливу мутагенів, знижують кількість пошкоджених мутагеном клітин. Наприклад, прийом β -каротину і вітаміну Е зменшує спонтанне пошкодження ДНК у лімфоцитах периферійної крові. Антиоксиданти, що містяться у зеленому чаї, нормалізують хроматидний обмін в лімфоцитах крові курців. Прийом аскорбінової кислоти значно зменшує рівень хромосомних аберацій в лімфоцитах крові робітників, що контактують з кам'яновугільними смолами та вугільним пилом. Прийом вітамінів А і С знижує аномально високий рівень спонтанного мутагенезу в робітників, що працюють в умовах виробництва молібдену.

Механізм дії антимутагенних речовин досить складний і передбачає залучення їх у ферментативнозалежний антирадикальний ланцюг і здатність до зв'язування супероксидного аніон-радикалу кисню. Вітамінопрофілактика мутагенезу передбачає призначення вітамінних комплексів різного кількісного

та якісного складу, що призводить до зниження числа пошкоджених мутагеном клітин та зменшує їх чутливість до мутагену. Встановлено, що рівень окиснювальних пошкоджень ДНК зменшується при споживання низькокалорійної дієти, багатої на каротиноїди.

Захисний антимутагенний ефект тих чи інших речовин залежить від часу їх введення відносно мутагену, та стадії клітинного циклу. Цей ефект є специфічним для різних хвороб людини, тому не має універсального характеру.

Контрольні питання.

1. Яке значення мутацій?
2. Хто запровадив термін «мутація»?
3. Що таке комутагени?
4. Дайте визначення поняттю «мутагенез».
5. Властивості мутацій.
6. Які Вам відомі класифікації типів мутацій?
7. Що таке мутагенез?
8. Рівні захисту організму від мутагенів.
9. Мутагенні чинники. Їх вплив на живі організми.
10. Поясніть, які існують причини виникнення мутацій.
11. Структурна класифікація мутацій гена.
12. Опишіть закон гомологічних рядів спадкової мінливості
13. Опишіть закон гомологічних рядів.
14. Поясніть що таке інверсія?

ЛЕКЦІЯ № 6

ТЕМА «Хромосомний рівень організації спадкового матеріалу. Хромосомні хвороби».

ПЛАН

1. Хромосомна теорія спадковості та її положення.
2. Механізми виникнення хромосомних мутацій.
3. Класифікація спадкових хвороб.
4. Хромосомні хвороби. Механізми їх виникнення.
5. Принципи лікування хромосомних хвороб.

Хромосомна теорія спадковості та її положення.

У 50-ті роки ХХ ст. було описано кожну хромосому людини у вигляді самостійної одиниці. Загальна довжина молекули ДНК у хромосомі людини досягає 4 см, а сумарна довжина цих молекул в клітині з диплоїдним набором хромосом складає близько 180 см. У 1956 р. було встановлено, що у людини хромосомний набір складається з 46 хромосом. Через 3 роки було відкрито хромосомні хвороби.

Вважають, що формування хромосомної теорії спадковості стало наступним етапом розвитку клітинної теорії. Через 10 років після встановлення законів Менделя Томас Морган сформулював головні положення хромосомної теорії: гени знаходяться у хромосомах і розташовані там у лінійному порядку. Сучасні молекулярно-генетичні дослідження повністю підтвердили ці положення. Було встановлено, що кожна хромосома людини містить від кількох сотень до кількох тисяч структурних генів — усього 32 135 (рис. 10). Причому кількість генів у хромосомі не збігається з її розмірами.

З часів Моргана хромосомна теорія постійно розвивалася. У сучасному вигляді вона включає такі положення:

- гени знаходяться у хромосомах;
- кожний ген займає певне місце в хромосомі;
- гени в хромосомах розташовані в лінійному порядку;
- кожна хромосома являє собою групу зчеплення;
- кількість груп зчеплення дорівнює гаплоїдному числу хромосом;
- між гомологічними хромосомами відбувається обмін алельними генами;
- відстань між генами пропорційна відсотку кросинговеру між ними.

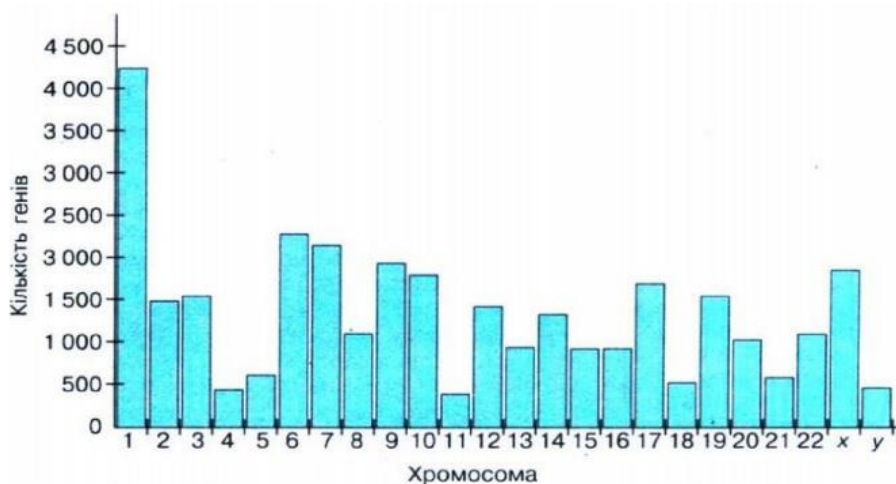


Рис. 10. Кількість генів у кожній хромосомі людини

Значення і функції хромосом.

В інтерфазній клітині хромосоми виконують такі функції:

1. Збереження спадкової інформації у вигляді послідовності нуклеотидів ДНК;

2. Контроль метаболізму шляхом регуляції утворення необхідних ферментів;

3. Забезпечення росту клітин, підтримка їхньої структури і функцій шляхом керування синтезом структурних білків;

4. Контроль клітинного диференціювання під час розвитку;

5. Забезпечення умов подвоєння ДНК.

У клітинах, що діляться, утворюються візуально помітні хромосоми, що необхідні для здійснення таких функцій:

1. Ущільнення спадкового матеріалу в тисячі разів, при цьому генетичний матеріал „консервується” і втрачає спроможність до експресії;

2. Утворення структур, зручних для маніпуляцій при поділі;

3. Рівномірний розподіл компактизованого неактивного генетичного матеріалу між дочірніми клітинами у вигляді окремих хроматид;

4. Декомпактизація спадкового матеріалу і утворення активного хроматину.

Зчеплення ознак, або закон Моргана.

Гени, розташовані в різних хромосомах, передаються потомству незалежно один від одного відповідно до законів Менделя. Однак досліди Моргана показали, що гени, розташовані в одній хромосомі, передаються потомству всі разом, утворюючи групи зчеплення. На основі цих спостережень було сформульовано **закон Моргана: гени, локалізовані в одній хромосомі, успадковуються спільно, або зчеплено.** Відповідно спадкування генів, що знаходяться в одній хромосомі, називають **зчепленим спадкуванням**.

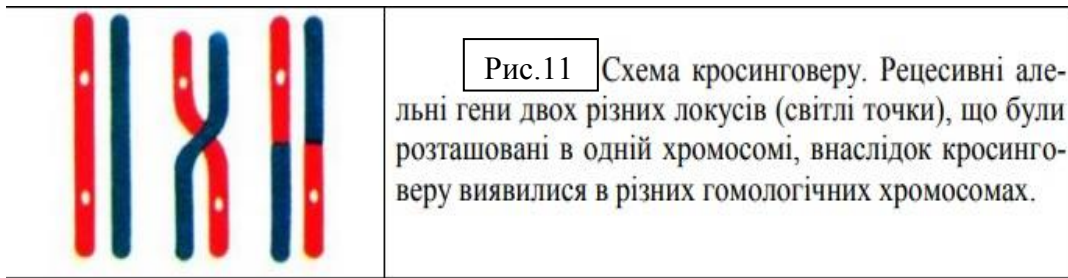
Кількість груп зчеплення генів відповідає кількості хромосом гаплоїдного набору. Таким чином, у людини налічують 23 групи зчеплення генів, у дрозофіли — 4, у бізона — 53, у собаки — 39, а в папороті — 660!

Кросинговер, або уявний виняток із закону Моргана.

Продовжуючи досліди з вивчення зчепленого спадкування, Морган виявив і відхилення від закону. Серед гібридів другого покоління обов'язково було небагато особин з перекомбінацією ознак, гени яких перебувають в одній хромосомі.

Морган зробив припущення про те, що перекомбінація ознак може бути викликана **кросинговером**— обміном ділянками гомологічних хромосом під час кон'югації у метафазі-I мейозу (рис. 11). Далі він встановив таке. Гени, що перебувають в одній хромосомі, зчеплені не абсолютно. Кросинговер може відбутися в будь-якій ділянці хромосоми. Очевидно, чим далі розташовані один від одного локуси в одній хромосомі, тим частіше між ними може відбуватися обмін ділянками, і навпаки. Локуси, розташовані в хромосомі пліч-о-пліч,

знають кросинговеру вкрай рідко. Говорять, що в ознак, які визначаються цими структурними генами, повне зчеплення.



Загальний відсоток особин, чий фенотип є результатом кросинговеру, називають **частотою кросинговеру**. Частота кросинговеру характеризує відстань між генами. Чим більший відсоток кросинговеру, тим далі знаходяться один від одного гени в хромосомі, і навпаки, чим менший відсоток кросинговеру, тим ближче розташовані гени.

Морган зі своїми співробітниками запропонували: використовуючи гібридологічний метод і підраховуючи частоту кросинговеру, будувати генетичні карти, на яких зазначати порядок генів у хромосомі та відстань між ними. Таким чином, **генетична карта хромосоми** — це схема взаємного розташування і відстані генів, локалізованих у цій хромосомі. Одиницею вимірювання на цій карті є 1 % кросинговеру, або, як згодом її назвали, **морганіда** (рис. 12). За відстані у 50 і більше морганід ознаки успадковуються незалежно, навіть якщо вони локалізовані в одній хромосомі. Одним з найважливіших відкриттів у біології ХХ ст. є формулювання хромосомного закону спадковості. Згідно з ним усі гени знаходяться у хромосомах у лінійному порядку. Також було встановлено, що тільки гени, розташовані у різних хромосомах, успадковуються незалежно, відповідно до законів Менделя, тоді як ті, що перебувають в одній хромосомі, успадковуються разом. Однак, як згодом з'ясувалося, і тут є виняток — кросинговер, тобто обмін ділянками гомологічних хромосом у процесі їх кон'югації.

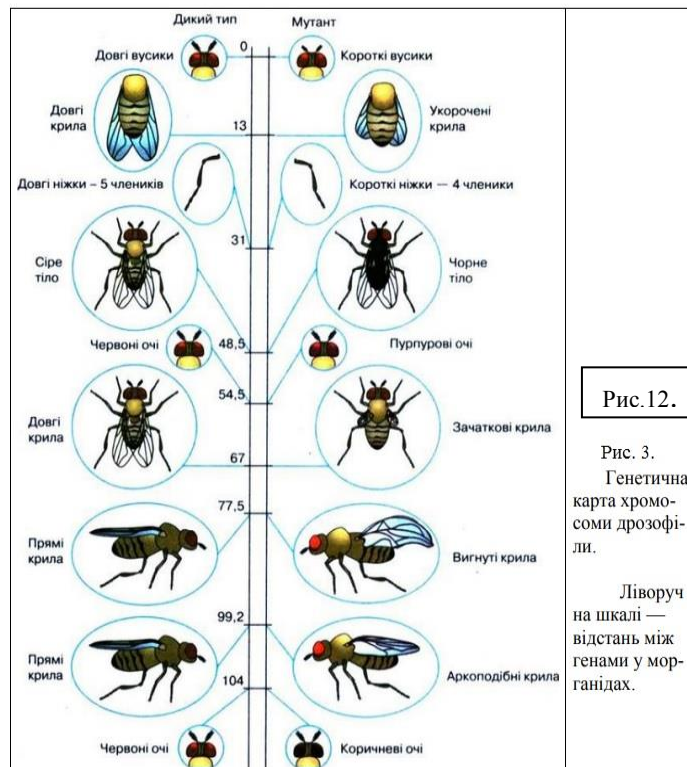


Рис. 12.

Рис. 3.
Генетична карта хромосоми дрозофіли.

Ліворуч на шкалі — відстань між генами у морганідах.

Механізми виникнення хромосомних мутацій

Хромосомні мутації — це зміни структури хромосом, спричинені утворенням хромосомних та хроматидних фрагментів, переміщенням їх та возз'єднанням у нових комбінаціях.

Структурні перебудови хромосом можуть відбуватись у межах однієї хромосоми, представленої в клітині одним, двома або декількома гомологами, а також негомологічними хромосомами в межах окремих каріотипів. Відповідно до цього у першому випадку структурні перебудови називають внутрішньохромосомними, а в другому — міжхромосомними. До внутрішньохромосомних перебудов, або мутацій, відносяться нестачі (делеції, дефішенси), дуплікації, інверсії та інсерції, а до міжхромосомних — транслокації.

Нестачі (символ Df , від лат. deficit — не вистачає) характеризуються втратою ділянки хромосоми. До нестач відносяться **делеції** — коли втрачаються ділянки хромосоми в середній її частині, де знаходиться цілий комплекс генів.

У випадку втрати кінцевої ділянки хромосоми виникає кінцева делеція — **дефішенси**.

Коли делеція і дефішенси охоплюють невеликий фрагмент хромосоми, це викликає зміну ознаки. Великі делеції, як правило, летальні і викликають загибель організму.

Дуплікації (символ Dp , від лат. duplex — подвоєний) — подвоєння ділянки хромосом. Цей тип хромосомних мутацій являє собою пряму протилежність

нестач. Дуплікації виникають внаслідок двох розривів в основній хромосомі і одного розриву в гомологічній хромосомі. Видалений фрагмент хромосомної нитки може своїми відкритими кінцями об'єднуватись з відкритими кінцями розірваної гомологічної хромосоми. В такому разі одна з двох гомологічних хромосом матиме надлишкову для неї ДНК у вигляді дуплікації, а друга – буде характеризуватись нестачею. Дуплікації відіграють важливу роль в еволюції. Вони збагачують генотипи видів додатковими генами. Важливою перевагою дуплікацій є стабільність успадковування обумовлених ними ознак без розщеплення в наступних поколіннях.

Інверсії (символ In, від лат. inversion – перегортання, перестановка) – це тип внутрішньохромосомної перебудови, яка виникає у результаті розриву хромосоми одночасно в двох місцях із збереженням внутрішньої ділянки, яка з'єднується з цією ж хромосомою після обернення на 180° . Внаслідок цього у відповідному фрагменті гени розміщуються в оберненому порядку. Інверсії не впливають на фенотип особини, але при цьому порушується кон'югація гомологічних хромосом в мейозі та в анафазі I утворюються інверсійні мости (рис. 13).

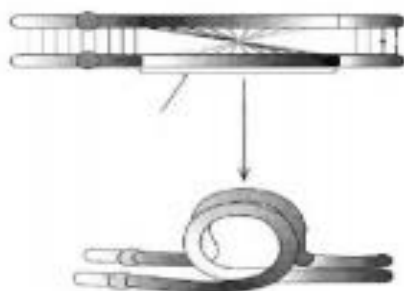


Рис. 13. Схема інверсії

Інверсії відіграють важливу роль в еволюції видів. Популяції, генофонд яких насичений життєздатними інверсіями, характеризуються високою адаптивною здатністю. Інсерції (символ Is, від лат. insercio – переносу) – це тип внутрішньохромосомних перебудов, за яких фрагменти хромосомної нитки з одного місця переносяться в інше місце хромосоми, зберігаючи вихідний порядок розміщення генів у межах кожного фрагмента, тобто переміщені фрагменти не обертаються на 180° , як це відбувається при утворенні інверсій. Інсерції, як і інверсії, бувають летальними і життєздатними.

Транслокації (символ T, від лат. префікса trans – через, за, пере і location – розміщення) – це тип міжхромосомних перебудов, які виникають внаслідок поодиноких чи парних розривів хромосомних ниток і переміщення та возз'єднання фрагментів у комбінаціях з негомологічними хромосомами. Або це може бути обмін ділянками між негомологічними хромосомами.

Класифікація спадкових хвороб

Етіологічним чинником спадкових хвороб слугує патологічна спадковість, одержана організмом хворого через статеві клітини його батьків. Залежно від рівня організації спадкових структур розрізняють генні і хромосомні хвороби. За кількістю залучених у мутаційний процес локусів розрізняють моногенні і полігенні хвороби.

Генні мутації передаються від покоління до покоління без змін, тоді як більшість хромосомних хвороб, особливо внаслідок порушення кількості хромосом (анеуплоїдія), взагалі не успадковуються. Інверсії, транслокації успадковуються із додатковими перекомбінаціями.

Хромосомні хвороби поділяються залежно від типу мутацій на синдроми, зумовлені числовими (поліплоїдії, анеуплоїдії) або структурними змінами (делеції, інверсії, траслокації, дуплікації) хромосом. Хромосомні хвороби характеризуються множинними ураженнями без певної патогенетичної ланки.

Якщо мутація виникла у зародкових клітинах, тоді виділяють повну форму хвороби. Якщо нерозходження хромосом, або структурна аберація з'явилася на різних стадіях дроблення зиготи – розвиваються мозаїчні форми.

Моногенні хвороби зумовлені дією гена, що зазнав мутації. Розвиток їх пов'язаний з первинним продуктом одного гена (відсутність білка, ферменту або аномальна їх будова). Розрізняють аутосомно-домінантні, аутосомно-рецесивні, зчеплені з Х-хромосою хвороби. До них відносяться і спадкові порушення обміну речовин (спадкові ензимопатії).

Полігенні хвороби – це захворювання зі складним характером успадкування і визначаються множинними генами. Свій патологічний прояв вони здійснюють у взаємодії з комплексом чинників зовнішнього середовища.

Хромосомні хвороби. Механізми їх виникнення.

Етіологічними чинниками хромосомної патології є всі види хромосомних мутацій і деякі геномні мутації. У людини виявлені **три типи геномних мутацій**: тетраплоїдія, триплоїдія й анеуплоїдія. Що стосується хромосомних мутацій, то всі їх типи виявлені в людини.

Форми хромосомної патології визначаються типом геномної або хромосомної мутації, а також індивідуальністю хромосом. Нозологічний розподіл хромосомної патології базується на етіологічному і патогенетичному принципах: для кожної із форм хромосомної патології визначається структура, що задіяна в патологічний процес (хромосомна, сегмент), та причина генетичного порушення (нестача або надлишок генетичного матеріалу).

Таким чином, для точної діагностики хромосомної хвороби необхідно визначити: а) *тип мутації*; б) *здіяну в процес хромосому*; в) *форму – повна чи мозаїчна*; г) *вид хвороби – спорадичний випадок чи успадкована форма*.

Хромосомні аномалії викликають порушення загального генетичного балансу, тому патологічні ефекти хромосомних і геномних мутацій виявляються на всіх стадіях онтогенезу і, можливо, навіть на стадії гамет, впливаючи на формування наступних.

Основні ефекти хромосомних аномалій виявляються у двох взаємопов'язаних варіантах: летальності й природжених вадах розвитку. Припускають, що 30-40 запліднених яйцеклітин гине на стадії зиготи – бластоцисти, тобто до імплантації. У цих випадках мова йде про різкі порушення ранніх морфогенетичних процесів, тому що порушення геномного балансу призводить до дискоординації активації та інактивації генів у відповідній стадії розвитку або відповідному місці бластоцисти. Загальна кількість хромосомних аномалій, що призводить до смерті внутрішньоутробно (після імплантації) складає 45%.

Серед плодів, що загинули пренатально, частота хромосомних аномалій складає 6%. Хромосомні аномалії, що виникають у соматичних клітинах у постнатальному періоді, можуть викликати різні наслідки: залишитися нейтральними для клітини, зумовити загибель, активізувати поділ клітини, змінити її функції. Хромосомні мутації виникають у соматичних клітинах постійно з частотою до 2%. У нормі такі клітини елімінуються імунною системою, проте, в деяких випадках хромосомні аномалії є причиною злоякісного росту.

При хромосомних хворобах можна виділити три типи генетичних ефектів: специфічні, напівспецифічні і неспецифічні.

Специфічні ефекти повинні бути пов'язані зі зміною кількості структурних генів, що кодують синтез білка. На даний час це положення дійсне лише для небагатьох генів їхніх продуктів. При трисомії 21 виявлено 50% підвищення активності супероксиддисмутази (ген локалізований у 21 хромосомі).

Напівспецифічні ефекти при хромосомних хворобах можуть бути зумовлені зміною кількості генів, представлених у нормі у вигляді численних копій (гени рибосомних і транспортних РНК, гістонових білків).

Неспецифічні ефекти хромосомних аномалій пов'язують зі зміною кількості гетерохроматину в клітині.

Таким чином, неспецифічні і частково напівспецифічні ефекти наближають до клітинних механізмів, що відіграють важливу роль у патогенезі природжених вад розвитку.

Спільним для всіх форм хромосомних хвороб є множинні ураження. Це черепно-лицеві дизморфії, уроджені вади розвитку внутрішніх і зовнішніх органів, уповільнення внутрішньоутробного і постнатального росту і розвитку, відставання психічного розвитку, порушення функцій нервової, ендокринної та імунної систем. Множинні уроджені вади розвитку формуються в ранньому ембріогенезі.

Фенотипний прояв хромосомних аномалій залежить від таких чинників: а) індивідуальності задіяної в аномалію хромосоми або її ділянки (специфічний набір генів); б) типу аномалії (трисомія, моносомія, повна, часткова); в) розміри відсутнього (при делеції) або надлишкового (при частковій трисомії) матеріалу; г) ступеня мозаїчності організму за аберантивними клітинами; д) генотипу організму; є) умов середовища (внутрішньоутробно чи постнатально).

Синдром Дауна

Найпоширеніше хромосомне захворювання, яке відоме ще з позаминулого століття. Уперше його описав англійський лікар Л. Даун у 1866 р. І лише в 1955 р. француз І. Лежен виявив у каріотипі хворих зайву 21-у хромосому. Встановлено, що спричинює хворобу Дауна в 94% випадків трисомія 21-ї пари (47, XX+21 – хвора дівчинка; 47, XY+21 – хворий хлопчик), у 4% випадків – транслокація 21-ї пари на інші, частіше на 13-у або на 22-у, у 2% випадків – мозаїцизм, за якого частина клітин організму має нормальний каріотип – 46 хромосом, а інша – 47 і 45.

Частота народження дітей з хворобою Дауна становить 1:600 – 1:800, і її ймовірність збільшується з віком батьків, особливо матері. Це відношення однакове в різних країнах і кліматичних зонах, соціальних прошарках. Слово «синдром» означає набір рис або характерних ознак. Воно не залежить від кольору шкіри та національності.

Клінічна картина. Характерні симптоми хвороби – специфічні риси обличчя: типове плоске обличчя, невелика кругла голова, монголоїдний розріз очей, відкритий рот, короткий ніс, плоске перенісся, епікантус, плоска потилиця, аномалія зубів, спадистий низький лоб, приросла мочка вуха, пігментні плями Брушфільда (світлі плями на райдужці), товстий язик, який не вміщується в роті. Волосся на потилиці росте низько, його мало, воне м'яке.

У разі захворювання виражена розумова відсталість – від імбецильності до ідіотії. Дітей з хворобою Дауна серед інших розумово відсталих дітей нараховується 10-12%. На першому році життя пізніше від інших починають сидіти, ходити і говорити, їхні м'язи гіпотонічні, у них часто наявні вади серця, іноді – травного каналу. Дуже знижений імунітет. У жінок рідко зберігається репродуктивна функція. Чоловіки безплідні. Характерні зміни пальців:

укорочення й розширення кисті і стопи, викривлений мізинець. На мізинці є лише згинальна борозенка, а на долоні – поперечна борозенка (мавпяча складка).

Специфічною ознакою хвороби Дауна є низький хриплий голос. Зріст хворих нижче середнього, постава порушена: плечі опущені, голова і тулуб під час ходи нахилені вперед. Шкіра зазвичай суха, на обличчі злуцується, щоки з характерним рум'янцем. Досить часто можна виявити недорозвинені зовнішні статеві органи, пупкові і пахвинні грижі, розходження прямих м'язів живота.

На відміну від тих, хто страждає на різні форми розумової відсталості, діти з хворобою Дауна доброзичливі, слухняні, старанні. Проводити з ними лікувально-педагогічні заходи набагато легше. Вони самі себе обслуговують, доглядають за тваринами, рослинами, можуть навчитися виконувати роботу на нескладній техніці.

Тривалість життя порівняно висока – у середньому до 35 років, але більшість їх гине в юнацький період через приєднану інфекцію. Переважна більшість таких хворих потребують постійного догляду.

Синдром Патау

Частота синдрому серед новонароджених складає 1:7000. Обидві статі уражаються з рівною частотою.

Клінічна картина: мікроцефальний череп з низьким скошеним чолом, втисненими скроневими ділянками і дефектами шкіри. Очні щілини вузькі, розташовані горизонтально, недорозвинені очні яблука, спостерігається помутніння рогівки. Ніс сплюснутий, широкий з впалим переніссям і тупим втягнутим кінчиком. Вушні раковини розташовані дуже низько, маленькі мочки притиснуті до голови, завитки неправильної форми. Неправильний розвиток кортієвого органа часто призводить до глухоти.

Однією з основних ознак синдрому є «заяча губа» і «вовча паща». Аномалії з боку кістково-м'язової системи відзначаються у вигляді полідактилії, флексорного положення кистей зі своєрідним розміщенням пальців: II-IV зігнуті, приведені до долоні і перекриті I і V пальцями. У дітей діагностують пупові і пахвинні грижі, аномалії зовнішніх статевих органів: крипторхізм, гіпоплазія мошонки і статевого члена у хлопчиків та гіпертрофія клітора і соромітних губ у дівчаток. Діти, які прожили більше 3-х місяців мають глибоку розумову відсталість, часто зустрічається судомний синдром.

При патологічному дослідженні спостерігаються множинні дефекти розвитку майже всіх систем органів. Маса мозку зменшена, недорозвинені або відсутні нюхові тракти і цибулини, мозок часто не розділений на півкулі, відзначається гіпоплазія лобних часток і перехрестя зорового нерва, мозочка,

мозолистого тіла, гідроцефалія. Майже завжди виявляють аномалії серця та судин: дефект міжшлункової і міжпередсердної перегородок, нарощення артеріальної протоки, патологія клапанного апарату, стеноз легеневої артерії. Половина хворих мають вади розвитку нирок і сечовивідних шляхів: кістозна нирка, гідронефроз, дисплазія нирок, подвоєння нирок. Досить часто зустрічаються різні дефекти й аномалії розміщення органів травлення: аномалії кишківника, патологія брижі, кістозно-фіброзні зміни підшлункової залози. У 50% дівчаток спостерігається подвоєння піхви та дворога матка.

Дерматогліфічні зміни характеризуються поперечною долонною складкою з дистальним розташуванням осьового трирадіуса, підвищеною частотою радіальних петель і дуг, в основному на 1-му пальці руки, частота візерунків на тенарі підвищена.

Трисомія

Фенотип жіночий. Хворі з трисомією X народжуються, як правило, у літніх батьків. Серед немовлят-дівчаток дана аномалія зустрічається з частотою 1:1000 – 1200.

Клінічна картина. Фенотипні прояви трисомії X різноманітні. Найбільш часто зустрічаються: статура за чоловічим типом, зміна форми і розташування вушних раковин, укорочення і викривлення V пальців, зміна форми черепа, гіпертелоризм, епікант, сплюснуте перенісся, високе піднебіння, неправильний ріст зубів. Досить часті різні аномалії внутрішніх органів, порушення діяльності залоз внутрішньої секреції.

При дерматогліфічному обстеженні частіше, ніж у нормі, знаходять поперечну долонну борозну, збільшення частоти дуг і зниження загального гребеневого рахунку.

Інтелектуальне зниження від граничної розумової відсталості до різного ступеня олігофренії відзначається у 2/3 хворих. Половина дітей з розумовою відсталістю мають виражені мовні порушення.

При тетрасомії X набагато частіше зустрічається глибока розумова відсталість. Серед жінок з полісемією X збільшена частота психічних захворювань.

Лише в деяких жінок із трисомією X відзначається порушення репродуктивної функції (вторинна аменорея, дисменорея, рання менопауза та ін.).

Дослідження каріотипу виявляє збільшене в порівнянні з нормою число X-хромосом. Зустрічаються численні мозаїчні форми аномалій – 47 XXX; 48 XXX; 47 XXX/46 XX; 47 XXX/48 XXXX та ін.

Лікування полісемії за статевими хромосомами зводиться до систематичної терапії виявлених розладів і гормональної терапії при статевому інфантилізмі.

Прогноз для життя при трисомії X сприятливий, при полісемії X залежить від виразності природжених каліцтв.

Полісомія за Y –хромосомою

Частота аномалії в новонароджених хлопчиків складає 1:840 і зростає до 10% у популяції високорослих чоловіків (вище 200 см).

Клінічна картина. Фенотипні прояви анеуплоїдії поліморфні, але є клінічні симптоми, що дозволяють запідозрити цю патологію. Більшість авторів відзначають прискорення росту в дитячому віці. Довжина тіла дорослих чоловіків також збільшена і складає в середньому 186 см. Хворі часто мають євнухоподібну статуру: високу талію, довгі ноги, відносно широкий таз, відкладання жиру за жіночим типом. Нерідкі різні аномалії: мікроцефальний череп, грубі риси обличчя, виступаючі надбрівні дуги і перенісся, збільшена нижня щелепа. Часто виявляють високе піднебіння, неправильний ріст великих зубів з дефектами зубної емалі, великі вушні раковини з прирослою мочкою. Нерідко у хворих описують порушення статевої системи (гіпогонадізм, оволосіння за жіночим типом, безплідність, крипторхізм), але в більшості випадків статева функція не страждає і вони мають здорових дітей.

Неврологічні зміни у вигляді легкого інтенційного тремору, м'язової слабкості і порушення «тонкої» моторики. У 30-40% хворих виявляють ознаки інтелектуальної недостатності. Частіше це гранично розумова відсталість, ускладнена емоційно-вольовими порушеннями.

При цитологічному дослідженні виявляють дві (рідше більше) Y-хромосоми, як самостійні, так і в різних поєднаннях з іншими аномаліями статевих хромосом.

Як експрес-метод діагностики додаткової Y-хромосоми досліджують букальний зіскрібок за допомогою люмінесцентної мікроскопії. Виявлення подвійного Y-хроматину свідчить про наявність зайвої Y-хромосоми.

Прогноз щодо життя сприятливий. Є дані про збільшення частоти хромосомних аномалій у нащадків.

Принципи лікування хромосомних спадкових хвороб

Ще донедавна спадкові захворювання вважалися невилікованими. Проте вже існують ефективні методи лікування деяких спадкових хвороб. Неможливість вилікувати такі захворювання пов'язана або з неповним знанням патогенезу, або з труднощами ранньої діагностики. Для багатьох спадкових захворювань раннє лікування є найефективнішим.

Так, деякі спадкові хвороби з успіхом лікують шляхом хірургічного втручання та пластичних операцій (вовча паща, заяча губа, багатопалість, синдактилія).

Для лікування хромосомних синдромів і захворювань зі спадковою схильністю застосовують симптоматичне лікування.

Основна мета лікування хромосомних порушень – корекція таких фенотипових проявів, як розумова відсталість, уповільнення росту, недорозвинення гонад, специфічний зовнішній вигляд, недостатня фемінізація або маскулінізація. Для цього застосовують анаболічні гормони, андрогени й естрогени, гормони гіпофіза, щитоподібної залози в комплексі з іншими методами медикаментозної дії.

Серед нових методів лікування необхідно відзначити застосування ліпосом – штучно створених ліпідних часточок. Вони складаються з каркасу (матрикса) та ліпідної мембрани оболонки (не спричинює алергійних реакцій). Матрикс можна заповнити будь-якими біополімерними сполуками, наприклад, ферментом, який добре захищений від контакту з імунокомпетентними клітинами організму зовнішньою мембраною.

Після введення в організм ліпосоми потрапляють усередину клітин. Під дією ендогенних ліпаз оболонка ліпосом у клітині руйнується й фермент, який міститься в них, структурно й функціонально не пошкоджений, вступає у відповідну реакцію.

Контрольні питання.

1. У чому суть хромосомної теорії спадковості?
2. Назвіть основні положення хромосомної теорії спадковості.
3. Що таке група зчеплення?
4. Скільки груп зчеплення у людини і дрозоді?
5. Чи існує абсолютне зчеплення між генами, що перебувають в одній хромосомі?
6. Як будують генетичні карти хромосом?
7. Класифікація спадкових хвороб.
8. Значення та функції хромосом.
9. Опишіть закон Морганна.
10. Які існують принципи лікування хромосомних спадкових хвороб?
11. Опишіть механізми виникнення хромосомних хвороб.
12. Які найпоширеніші хромосомні хвороби Вам відомі?
13. Опишіть хромосомну теорію спадковості та її положення.

ЛЕКЦІЯ № 7

ТЕМА «Система біотрансформації ксенобіотиків та її генетичний контроль в організмі».

ПЛАН

1. Ксенобіотики в оточуючому середовищі та їх вплив на організм.
2. Всмоктування, розподіл і шляхи виведення токсичних речовин з організму.
3. Біотрансформація токсичних речовин в організмі.
4. Методи детоксикації токсичних речовин в організмі.

1. Відомо, що серед причин, які визначають рівень захворюваності, стан навколишнього середовища займає приблизно 20%. Серед численних факторів, які впливають на здоров'я людини та середовище її існування, одне з перших місць належить хімічним забруднювачам. Хімічне забруднення навколишнього середовища та його вплив на організм людини в комплексі з дією інших шкідливих факторів призводять до виникнення раніше невідомих форм захворювань, що кваліфікують в загальному вигляді як екологічну патологію.

Існує ряд сполук, які, надходячи в організм тварин і рослин, не використовуються як джерела енергії чи пластичний матеріал і, діючи в певних дозах і концентраціях, здатні істотно модифікувати плин нормальних фізіологічних процесів. У даному випадку ми маємо справу з ксенобіотиками.

Джерелом ксенобіотиків, значення якого неухильно зростає, є діяльність людини. Україна належить до держав зі значним індустріальним потенціалом, а, відповідно, і техногенним навантаженням на довкілля. Забруднення ґрунтів, водойм, атмосферного повітря техногенними сполуками досягнуло рівня, що загрожує здоров'ю людини. Постійний викид у навколишнє середовище небезпечних речовин веде до їх накопичення, перетворення в токсиканти для всіх ланок біосистеми. Спрямований вплив на один із об'єктів довкілля викликає зміну стану іншого. Тотальне забруднення атмосферного повітря, ґрунту, питної води і продуктів харчування шкідливими техногенними речовинами може послужити причиною гострих і хронічних токсичних ефектів.

Речовини, які виявляються резистентними до процесів руйнування і внаслідок цього тривало перебувають у навколишньому середовищі, як правило, є *постійно небезпечними екотоксикантами*. Для них характерною є здатність зберігатися ще тривалий час після припинення викиду. До таких речовин відносять важкі метали (свинець, мідь, цинк, нікель, кадмій, кобальт, сурма, ртуть, миш'як, хром).

Ступінь накопичення речовини в організмі визначається її вмістом у середовищі. Саме біоаккумуляція може покладатися в основу токсичних ефектів.

У різних сферах своєї життєдіяльності людина контактує зі значною кількістю хімічних речовин, які, впливаючи на організм тривалий час в малих дозах і концентраціях, можуть акумулюватися в тканинах та здійснювати пошкоджуючу дію.

В сучасних умовах ми зустрічаємось з усіма елементами Періодичної системи Менделєєва, як забруднювачами довкілля. Серед хімічних речовин, які визначають негативний вплив на екологічну структуру довкілля та становлять загрозу для здоров'я населення, важкі метали та їх сполуки утворюють значну групу токсикантів, яким притаманне глобальне поширення, міграція, стійкість і наявність в усіх життєво важливих середовищах. Дані сполуки характеризуються вираженою токсичністю і біохімічною активністю, що дозволяє відносити їх до еко- та біоцидних ксенобіотиків.

Багаторічні дослідження свідчать про інтенсивність забруднення навколишнього середовища важкими металами, яке реєструється поблизу і у віддалених від джерел техногенних викидів регіонах. В Україні щорічно промисловими підприємствами викидається в атмосферу більше 100 млн. тонн токсичних хімічних сполук, у водоймища скидається до 2,5 млрд кубічних метрів забруднених стічних вод. Відомо, що навколо промислових підприємств утворюються біогеохімічні райони з підвищеним вмістом у біосфері мікроелементів, які постійно розширюються за рахунок трансгресії поллютантів повітряними і водними шляхами.

У регіонах екологічної кризи важкі метали знаходяться як в об'єктах довкілля, так і безпосередньо в організмі людини у дуже високих концентраціях, які часто перевищують гігієнічний норматив.

Численними дослідженнями доведена надзвичайно важлива роль важких металів у детермінації багатьох захворювань людини – онкологічних, ендокринних, хвороб кістково-м'язової системи, порушень репродуктивної функції, вроджених вад розвитку та ін. Дані ксенобіотики мають виражені мембранотоксичні властивості, впливають на активність ферментів та перебіг біохімічних процесів, здатні до кумуляції в тканинах і за тривалої дії спричиняють віддалені негативні ефекти. До основних причин, які визначають отруйність важких металів, належить їхня здатність утворювати в організмі біокомплекси та брати участь в окисно-відновних реакціях, у процесі яких відбувається зміна валентності і посилення токсичності, що сприяє проникненню їх крізь біологічні мембрани. Тому ризик для здоров'я людини та тварин зростає навіть у разі надходження їх в організм у незначній кількості. Небезпека для населення, пов'язана з хронічним впливом важких металів та наслідками їхнього впливу, виступає на перше місце у зв'язку з їх щоденним надходженням в організм з водою та їжею.

Та не завжди тривала дія факторів зовнішнього середовища, зокрема, важких металів, може призвести до патологічних процесів із структурними змінами в органах і тканинах, а спричиняє лише переважно порушення певних фізіологічних процесів. Захворювання може розвинути в більш віддалений період. Тому при оцінці токсичної дії ксенобіотиків, особливо малої інтенсивності, важливо встановити як специфічну реакцію всього організму, так і зміни в окремих органах (рис. 14).

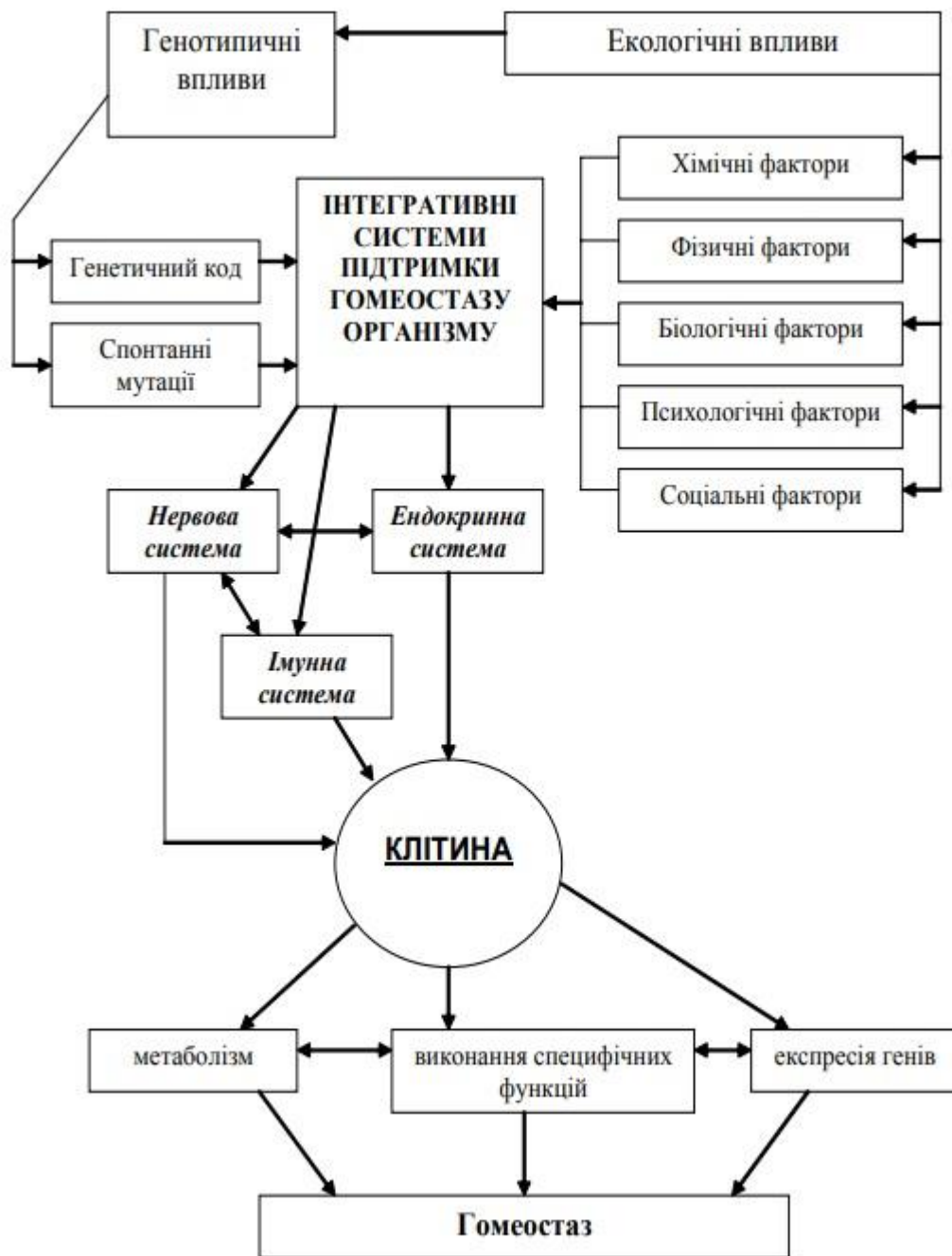


Рис. 14. Екологічні впливи на системи підтримки гомеостазу організму

2. Токсикокінетика (від грец. *toxicon* — отрута та *kinetikos* — той, що приводить до руху) — розділ токсикології, який вивчає зміни властивостей токсичної речовини, що відбуваються в організмі під час її надходження, розподілу, метаболізму та виведення з організму. Токсикокінетика визначає концентрацію токсичної речовини в різних органах, у т.ч. в місці її дії, тобто на рецепторі. Знання токсикокінетики ксенобіотика дає можливість правильно обрати органи та біологічні рідини, які підлягають судовотоксикологічному дослідженню, правильно оцінити його результати і вирішити інші важливі питання, пов'язані зі з'ясуванням причини отруєння.

Головні шляхи надходження ксенобіотиків до організму — через рот, легені, шкіру, слизові оболонки, плаценту. При надходженні через рот всмоктування ксенобіотиків починається вже в ротовій порожнині (фенол, нікотин, спирт). Проте більшість речовин у молекулярному стані всмоктується у шлунку і кишечнику. У шлунку (рН 1) у молекулярному стані знаходяться речовини кислого характеру (кислота саліцилова, барбітурати), у кишечнику (рН 7–8) всмоктуються речовини основного характеру (алкалоїди, синтетичні нітрогеновмісні сполуки).

Через легені потрапляють леткі речовини (ацетон, хлороформ, чадний газ), сполуки меркурію (всмоктуються крізь мембрани альвеол шляхом дифузії). Через шкіру потрапляють речовини, які добре розчинні у ліпідах (нікотин, пестициди, солі меркурію). Парентеральне введення речовин дає можливість уникнути впливу соків травлення.

Типи трансмембранного транспорту. Речовини всмоктуються і потрапляють до плазми і лімфи крові, циркулюють в організмі і надходять до клітин через систему мембран. Мембранні системи організму мають однакову будову, але відрізняються за функціональними властивостями. Вони являють собою рухливі структури, утворені білково-фосфоліпідними комплексами, мають обмежену проникненість для різноманітних сполук.

Є припущення, що в клітинних мембранах існують ультрамікроскопічні пори (канали), утворені гідрофільною речовиною в ліпідних частинах, причому мембрани і пори мають певні електричні заряди.

Механізм проходження речовин через мембрани досить складний, тому що на нього впливають не тільки функціональні особливості самих мембран, але і певні функції протоплазми і клітинних білків.

З метою спрощення пояснення цього механізму виділяють чотири основних типи транспортування речовин.

І тип трансмембранного транспорту характерний для нейтральних молекул. При цьому швидше усього дифундують молекули речовин, які мають високий коефіцієнт розподілу олія/вода, тобто ліпофільні властивості. Розчинні

в ліпідах речовини (наприклад, наркотичні засоби) можуть вільно з мінімумом витрати енергії проходити через клітинні мембрани за законами дифузії.

Коефіцієнт дифузії речовини залежить від його молекулярної маси, ступеня розчинності в ліпідах та іонізації, а також від просторової конфігурації молекули. Великі за розміром молекули, наприклад білки, проникають крізь ці мембрани через великі щілини або шляхом піноцитозу (везикулярного транспорту). При цьому мембрана утворює заглиблення — ніби цілком обволікає всю молекулу, що знаходиться всередині клітини у вигляді пухирця, який мігрує до інтерстиціальної рідини або, рідше, у судину.

II тип трансмембранного транспорту пов'язаний зі структурами, що забезпечують речовинам більш інтенсивну дифузію. Ці властивості мають деякі ділянки мембрани. Молекула, що транспортується зворотньо, з'єднується з носієм у мембрані, який вільно рухається (осцилює) між внутрішньою і зовнішньою її поверхнями. Прикладом є транспорт глюкози в еритроцитах людини.

III тип трансмембранного транспорту пов'язаний зі споживанням енергії, що утворюється в результаті метаболізму аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ) у самій мембрані. Припускають, що при цьому так званому активному транспорті молекула речовини з'єднується з носієм, який зазнає певних хімічних перетворень. Прикладами можуть служити процеси транспорту іонів калію в клітинах ссавців, всмоктування і виведення речовин в іонізованій формі нирковими каналцями та ін. Носіями зазвичай служать ферменти, наприклад, калій- і натрійзалежна аденозинтрифосфатаза, що забезпечує активний транспорт цих іонів. В останні роки виявлена ціла група чужорідних речовин, названих іонофорами, які спроможні змінювати бар'єрну функцію мембран і переносити через них тисячу іонів за секунду. Іонофори виробляються деякими мікроорганізмами (наприклад, антибіотиком валіноміцином), вони використовують їх у боротьбі за існування з іншими формами життя. На сьогодні відкрито шлях до спрямованого хімічного синтезу нових, що не зустрічаються в природі, речовин цього виду, які володіють надзвичайною вибірковістю до переносу певних іонів.

IV тип транспорту стосується дифузії через пори, у стінках яких епозитивно заряджені частинки, що пропускають тільки аніони. Проте існують канали, що пропускають неелектроліти. Про максимальну величину цих каналів можна судити за розмірами найбільш великої молекули, яку вони здатні пропускати. Мембрани ниркових клубочків людини в нормі спроможні пропускати всі молекули, менші, ніж молекули альбуміну (мол. маса 70000).

Таким чином, у мембранах цього типу транспорт речовин здійснюється за принципом *фільтрації*.

Розподіл токсичної речовини в органах і тканинах залежить від інтенсивності кровообігу в них, ступеня зв'язування токсиканта з білками плазми та білками тканин, розчинності в жирах і воді, складу і функцій органів і тканин. Так, пестициди, які добре розчинні в жирах, легко потрапляють у мозок, сальник, де спостерігається найбільший вміст жирів.

Важкі метали (меркурій, бісмут, арсен та ін.) зв'язуються з функціональними групами білків. Має значення характер отруєння — якщо воно хронічне, то меркурій знаходиться в мозку, арсен — у волоссі. Якщо аналіз здійснюють через 1–2 год після надходження токсичної речовини, то меркурій і арсен виявляються в печінці і нирках.

Головні шляхи виведення (екскреції) речовин і їх метаболітів — нирки, легені, слина, кишечник. Так, етанол виводиться з сечею, слиною, з повітрям легень.

Через нирки виводяться речовини, які розчинні у воді, стосовно лікарських речовин — це іонізована форма молекули. Якщо рН сечі слабокисла, то це сприяє виведенню органічних основ (алкалоїдів), якщо слаболужна — легше виводяться речовини кислого характеру (барбітурати).

Через кишечник виводяться речовини, які з жовчю виділяються з печінки, наприклад морфін, фенотіазини. Через легені виділяються леткі речовини (етер, ацетон, бензен). Через шкіру, тобто через потові залози, виводяться леткі речовини і солі важких металів.

3. Біотрансформація (від грец. *bios* — життя та лат. *transformatio* — перетворення) — серія хімічних перетворень речовин, які відбуваються в організмі під дією ферментів. Біотрансформація (метаболізм) є етапом елімінації токсиканта з організму. Елімінація включає метаболізм і екскрецію (виведення) ксенобіотика. Таким чином, метаболізм можна розглядати як природний шлях детоксикації організму.

Перетворення чужорідних хімічних речовин відбувається під дією ферментів організму. Речовини, що утворюються при цьому, — метаболіти — характеризуються зміненним хімічним складом і властивостями.

У результаті метаболізму речовини зазвичай стають більш полярними, тобто мають більшу спорідненість до води (гідрофільність). Таким чином, метаболіти краще розчинні у водному середовищі і швидше виводяться з організму із сечею. **Існує загальна закономірність**: чим речовина більш ліпофільна, тим більший термін її дії, і тим складніше вона метаболізує і виводиться з організму. В основному метаболіти є менш токсичними, ніж нативні речовини, тому метаболізм вважається одним із шляхів детоксикації організму.

Вивчення метаболізму токсикантів, зокрема лікарських речовин, має певні складнощі. Метаболіти знаходяться в біологічному матеріалі в дуже малих кількостях, що ускладнює їх виділення та ідентифікацію. Для ідентифікації токсиканта за продуктами метаболізму необхідні стандарти, тобто чисті вихідні речовини, які є ідентичні метаболітам; вони можуть бути отримані в результаті досить складного синтезу. Більшість чужорідних речовин метаболізує у печінці, де знаходиться цілий набір ферментних систем, які характеризуються великою потужністю і невисокою специфічністю. Ці системи локалізовані у мітохондріях, лізосомах клітин печінки. У метаболізмі ксенобіотиків беруть участь близько 30 ферментів. Метаболіти з печінки з жовчю надходять до кишечника і виводяться з його вмістом або надходять у нирки і виводяться із сечею. Метаболізм також частково здійснюється в нирках, кишечнику, легенях та ін.

Шляхи біотрансформації ксенобіотиків класифікують за різними ознаками:

I — за фармакологічними (для лікарських речовин) та токсичними властивостями метаболітів;

II — за спрямованістю і результатами метаболічних процесів;

III — за типом хімічних процесів, що лежать в основі метаболізму речовин.

Залежно від характеру хімічних перетворень, яких зазнає ксенобіотиків організмі, виділяють **2 фази метаболізму**.

Несинтетичні реакції (реакції I фази). До них належать окиснення, відновлення, гідроліз. Вони полягають у специфічній зміні молекули ксенобіотика з утворенням нових функціональних груп, які підвищують спорідненість метаболітів до води (тобто їх гідрофільність). Ці процеси протікають у печінці, нирках, легенях.

Синтетичні реакції біотрансформації (реакції II фази метаболізму). В основі синтетичних реакцій біотрансформації лежить кон'югація з ендogenous речовинами. Утворені кон'югати є менш токсичними, більш полярними і добре розчинними у воді, що прискорює їх екскрецію з сечею, ніж метаболіти I фази. Тому саме II фаза метаболізму є *фазою детоксикації*.

Фактори, що впливають на метаболізм ксенобіотиків: хімічна взаємодія між лікарськими речовинами; алкоголь, тютюн, пестициди; інгібітори та індуктори ферментів; харчування, вік; наявність патологічних станів.

4. Детоксикація — це процес знешкодження токсичної речовини і прискорення виведення її з організму. Звільнення організму від токсичних речовин відбувається внаслідок посилення певних природних фізіологічних процесів (викликання блювоти, промивання шлунка, очищення кишок,

форсований діурез, гіпервентиляція) та з використанням методів штучної детоксикації (гемодіаліз, перитонеальний діаліз, гемосорбція, обмінне переливання крові) або антидотної терапії.

Викликання блювоти. Зі шлунка частину токсичної речовини можна вивести з блювотними масами, тому при отруєнні деякими групами речовин використовують звільнення шлунка від вмісту за допомогою рефлекторного блювання.

Промивання шлунка широко використовується при отруєнні речовинами різноманітної природи. Для цього за допомогою зонда у шлунок вводять близько 1 л води з додаванням невеличкої кількості калій перманганату і викликають блювоту. Після промивання шлунка хворим призначають проносні засоби.

Форсований діурез — це один із методів прискореного виведення з організму токсичних речовин, які виділяються із сечею. При цьому хворому внутрішньовенно вводять 1,5–2,0 л ізотонічного розчину натрій хлориду, 5 % розчину глюкози і для стимуляції діурезу вводять діуретичні засоби. Швидкість виведення деяких речовин залежить від значення рН сечі. Цей метод малоефективний у випадках, коли токсична речовина утворює з білками міцні зв'язки, а також у випадку ліпідорозчинних речовин.

Гіпервентиляція використовується при отруєнні леткими речовинами, які повною мірою виділяються з організму легень з повітрям. Для гіпервентиляції використовують апарат штучного дихання. Гіпервентиляція використовується при отруєнні спиртами, ацетоном, хлороформом і карбон(II) оксидом.

Гемодіаліз — метод прискореного виведення токсичних речовин, який базується на явищі діалізу. Гемодіаліз проводять за допомогою апарата «штучна нирка». Використовується при отруєнні речовинами невеликої молекулярної маси: барбітуратами, хлордіазепоксидом, етиленгліколем, метиловим спиртом, чотирьоххлористим вуглецем, кислотою ацетатною, похідними фенотіазину, розчинними солями меркурію, арсену, плюмбуму та ін.

Перитонеальний діаліз базується на введенні до черевної порожнини спеціального розчину, у який із крові шляхом діалізу переходять токсичні речовини. При цьому як напівпрониклива мембрана використовується діафрагма, яка має велику поверхню (близько 20000 см²). Як рідини, які діалізують, використовують суміші розчинів хлоридів калію, натрію, кальцію, магнію, глюкози у відповідних співвідношеннях.

Гемосорбція базується на поглинанні токсичних речовин, які знаходяться в крові, різноманітними сорбентами. Як сорбенти використовують переважно активоване вугілля або іонообмінні смоли.

Обмінне переливання крові. Цей метод ґрунтується на заміщенні крові хворого кров'ю донора тієї ж групи.

Антидотна терапія — ефективний метод детоксикації організму тільки на ранніх стадіях отруєння. Як антидот часто використовують активоване вугілля, а також цілу групу речовин, що хімічно взаємодіють з токсикантами, ведуть до їх інактивації і перетворення на нетоксичні речовини, які виводяться з організму нирками і через ШКТ.

Окрім наведених, існують й інші методи детоксикації організму, використання яких залежить від природи токсичної речовини, що надійшла до організму.

Контрольні питання.

1. Опишіть основні механізми дії ксенобіотиків.
2. За якими ознаками класифікують шляхи біотрансформації ксенобіотиків?
3. Що таке токсикокінетика?
4. Назвіть основні причини, обумовлені дією хімічних факторів на організм людини.
5. Що таке біотрансформація?
6. Опишіть фази метаболізму ксенобіотиків.
7. При яких обставинах використовують метод форсованого діурезу?
8. Опишіть шляхи детоксикації ксенобіотиків.
9. При яких обставинах використовують метод гемодіалізу?
10. Назвіть основні характеристики більшості ксенобіотиків.
11. Охарактеризуйте токсикологічну класифікацію отруйних речовин.
12. Від яких факторів залежить розподіл токсичних речовин в організмі? Дайте пояснення.
13. Опишіть як протікають фази виділення з організму отрут і їх метаболітів.
14. Що таке ксенобіотики?

ЛЕКЦІЯ № 8

ТЕМА «Нутрігенетика. Взаємодія аліментарних екологічних факторів та генів організму».

ПЛАН

1. Генетичний поліморфізм популяцій людини.

2. Нутріціологія.
3. Нутрігенетика і нутрігеноміка.

Природний відбір може: стабілізувати вид; приводити до новоутворення видів; сприяти різноманітності.

Всі форми поліморфізму дуже широко поширені в природі в популяціях всіх організмів. У популяціях організмів, що розмножуються статевим шляхом, завжди є поліморфізм.

Корінь «морфізм» передбачає розгляд будови.

Зараз під терміном «поліморфізм» розуміють будь-яку ознаку, який детермінований генетично і не є наслідком фенкопії. Дуже часто є 2 альтернативні ознаки, тоді говорять про диморфізм. Наприклад, статевий диморфізм.

При аналізі природних популяцій ця формула придатна лише з відповідними умовностями. При аналізі природних популяцій необхідно розрізняти поняття частота гена (кількісне співвідношення алелей одного якого-небудь локуса), частота генотипу (кількісне співвідношення різних генотипів), частота фенотипу (кількісне співвідношення різних фенотипів) та внутрішньопопуляційний поліморфізм.

Поліморфізмом називають існування двох (або більше) генетично різних форм у популяції в стані тривалої рівноваги в таких співвідношеннях, що частоту навіть рідкісної форми не можна пояснити тільки повторними мутаціями. Прикладами такого внутрішньопопуляційного поліморфізму може бути існування в популяції хом'яків (*Cricetus cricetus*) України звичайних і чорних форм; чорної і червоної форм у сонечок; трьох форм квіток примули та ін. Усе різноманіття випадків поліморфізму за механізмом виникнення і підтримки поділяють на дві великі групи: гетерозиготний поліморфізм та адаптаційний поліморфізм.

Гетерозиготний поліморфізм може бути проілюстрований таким прикладом. Була створена експериментальна популяція (*Drosophila melanogaster*) із комах, що у своєму генотипі містили мутацію *ebony* (потемніння тіла). Через декілька поколінь від початку спостереження відсоток комах із мутацією *ebony* почав різко зменшуватися і приблизно до 10-го покоління стабілізувався на рівні близько 10% (2): настав стан стійкого поліморфізму. Генетичний аналіз показав, що причина зниження кількості комах із мутацією і встановлення їх концентрації на стабільному рівні визначилося тим, що виживали переважно лише гетерозиготи. Гомозиготи за мутацією *ebony* і гомозиготи без мутації в даних умовах розведення виявилися менш життєздатними. При розщепленні гетерозигот у потомстві правилом

Вайнберга в поколінні гомозиготні особини, гомозиготні, в яких мутація відсутня, і, нарешті, гетерозиготні, які несуть мутацію в прихованому вигляді. Із усіх трьох можливих варіантів виживали переважно гетерозиготи, і цикл повторювався знову.

З цього прикладу зрозуміло, що гетерозиготний поліморфізм установлюється в результаті тиску на популяцію позитивного добору гетерозигот. Поліморфізм же є автоматичним наслідком менделевського розщеплення в популяції форми, що піддається добору.

При природному доборі виникає і друга форма поліморфізму – адаптаційний поліморфізм. У цьому випадку дві або декілька генетично різних форм усередині популяції піддаються добору в різних екологічних умовах.

Один із найпоширеніших прикладів подібного роду – випадок з червоними і чорними формами двокрапчатих сонечок. У досліджуваній популяції восени на протязі 10 років чорних форм було понад 50% (від 50% до 70%), а навесні при виході із зимівлі (цей вид зимує великими скупченнями в глибоких щілинах між камінням) – від 30% до 45%. Червоних форм восени було менше 50%, а навесні – завжди більше. Червоні форми краще переносять зимовий холод, а чорні – інтенсивніше розмножуються влітку. Тому добір спрямований на збереження великої кількості червоних жуків узимку і чорних – улітку. Отже, по-різному направлений тиск добору в окремі періоди життя популяції приводить до стійкого адаптаційного поліморфізму.

Поліморфізм – існування в єдиній панміксній популяції двох і більше різко відмінних фенотипів. Вони можуть бути нормальними або аномальними. Поліморфізм – явище внутріпопуляційне.

Поліморфізм буває:

Генетичний поліморфізм спостерігається, коли ген представлений більш ніж одним алелем. Приклад – системи груп крові.

Хромосомний поліморфізм – між особинами є відмінності за окремими хромосомами. Це результат хромосомних аберацій. Є відмінності в гетерохроматинових ділянках. Якщо зміни не мають патологічних наслідків – хромосомний поліморфізм, характер мутацій – нейтральний.

Перехідний поліморфізм – заміщення в популяції одного старого алеля новим, який більш корисний в даних умовах. У людини є ген гаптоглобіну – Hр1f, Hр2fs. Старий алель – Hр1f, новий – Hр2fs. Hр утворює комплекс з гемоглобіном і обумовлює злипання еритроцитів в гостру фазу захворювань.

Збалансований поліморфізм – виникає, коли жоден з генотипів переваги не отримує, а природний відбір сприяє різноманітності.

Генетичний поліморфізм широко поширений і лежить в основі спадкової схильності до захворювань. Однак хвороби спадкових нахилів проявляються

лише при взаємодії генів і середовища. Умови середовища – недолік або надлишок поживних речовин, наявність психогенних факторів, токсичних речовин та ін. Клінічний перебіг хвороб може бути різноманітний. Чим більший вплив факторів середовища, тим більше осіб хворих зі схильністю до даного захворювання. Хвороби протікають важче (гіпертонія, ревматизм, цукровий діабет та інші).

Є моногенні і полігенні хвороби.

Моногенні хвороби спадкової схильності – спадкові захворювання, які проявляються через мутації одного гена або проявляються при дії певного фактора середовища (аутосомно-рецесивні або зчеплені з X-хромосомою).

Виявляються при впливі факторів:

- фізичних;
- хімічних;
- харчових;
- забруднення середовища.

Параміотомія – в сиру погоду відбуваються тонічні спазми м'язів при холоді, під впливом тепла – проходять. Хвороба пов'язана з термочутливим білком. Реакція проявляється в дитинстві і не змінюється протягом життя людини.

Пігментна ксеродерма – веснянкувата шкіра особливого типу. Виявляється в 4-6 років. Діти не переносять УФ-світло, виникають злоякісні пухлини, такі діти вмирають від метастаз ще до 15 років. Чи не переносять також і гамма-променів.

Синдром Блюма. Пігментний «метелик» на обличчі, маленький зріст, подовжена голова. Євреї, поляки, білоруси, австрійці. Гинуть до 18 років. Чи не переносять УФ-опромінення, гамма-променів.

Альфа-1 антитрипсин при забрудненні повітря, тютюновому димі проявляється гострою закупоркою бронхів або цирозом печінки.

У європеїдів люди, які не переносять молоко, складають 10-20%, в Африці – 70-80%.

Вплив лікарських засобів: сульфаніламідні препарати провокують захворювання крові.

Є *полігенні хвороби* спадкового походження – такі хвороби, які виникають при дії багатьох факторів (мультифакторні) і в результаті взаємодії багатьох генів. Встановити діагноз в такому випадку дуже складно, тому що діє багато факторів, і з'являється нова якість при взаємодії факторів.

Широкий поліморфізм допомагає популяції пристосовуватися до умов середовища. У здорових людей немає протиріччя між середовищем і

генотипом, якщо виникає це протиріччя – проявляються хвороби спадкового нахилу. Будь-які класифікації хвороб включають групу подібних захворювань.

Виділяють географічні підтипи громадського здоров'я.

Арктичний (високоширотних) – захворювання в основному викликані фізичними факторами: низькою температурою, високою вологістю, вітром, обмороженням. Часті застуди, порушення серцево-судинної системи під час магнітних бур. Гіпоксія. Короткі ноги. Повнота, ніс і підборіддя зменшені.

Тайгово-лісовий.

Аридний (пустелі і напівпустелі) – мала маса тіла, поверхню випаровування велика.

Субтропічний. Численні виразки шкіри та слизових оболонок.

Тропічний. Біологічні фактори – інфекційні та інвазійні захворювання, отруйні рослини, тварини, захворювання серцево-судинної системи.

Гірський. Потужна грудна клітка, посилений еритропоез. Велика дитяча смертність. Онкологічні захворювання і захворювання серцево-судинної системи.

Нутріціологія (пізньюлат. nutritio — харчування, пожива + logos — слово) — один з напрямків науки про харчування людини і тварин. Це інтегративна наука, яка вивчає поживні речовини та інші компоненти, що містяться у продовольчій сировині та продуктах харчування, їх дію і взаємодію, роль у підтримці здоров'я або виникненні захворювань, процеси споживання продуктів харчування, досліджує мотиви вибору їжі людиною і вплив цього вибору на її здоров'я.

По відношенню до людини **основне завдання нутріціології**. — забезпечення раціонального харчування, здатного впливати на регуляцію обмінних процесів і нормалізувати функції окремих органів і систем (див. Раціональне харчування).

Об'єктом нутріціології є джерела надходження поживних речовин та БАР: продовольча сировина для виробництва харчових продуктів з природним складом нутрієнтів, натуральні продукти із зміненим хімічним складом, нутрицевтики, еубіотики і парафармацевтики, необхідні для корекції стану та функцій організму здорової, хворої людини або людини у стані передхвороби.

Н. вирішує такі **основні завдання**: інтеграція з іншими науками про харчування; з'ясування ролі нутрієнтів та еубіотиків у запобіганні захворюванням; ліквідація дефіциту життєво важливих речовин за допомогою раціонального харчування; індивідуалізація харчування; задоволення потреб організму, які змінено хворобами; підвищення неспецифічної резистентності організму; детоксикація (знешкодження та виведення отруйних речовин); удосконалення методів дослідження і стандартизації нутрієнтів, нутрицевтиків

та ПФ; токсикологічні, передклінічні та клінічні дослідження, скеровані на поглиблене визначення біохімічних та клітинних ефектів у біологічних системах та фізіологічний вплив дієтичних та інших БАД до їжі на життєвий цикл; виявлення позитивних та негативних аспектів їх застосування; вивчення харчової поведінки та зв'язок з психічним здоров'ям (апетит, почуття насичення, когнітивні функції, настрої і життєстійкість; здатність справлятися зі стресом тощо).

Систематизація основних видів харчової продукції. Функції їжі, взаємодія організму людини з навколишнім середовищем

Запропонована узагальнена систематизація основних видів харчових продуктів за їх призначенням, яка включає 4 групи і 18 видів.

До *першої групи* відносять продукцію масового споживання. *Друга група* включає продукти дитячого харчування і розподіляє їх за віком. *Третя група* об'єднує продукти дієтичного і лікувально-профілактичного призначення. *Четверта група* представлена продуктами харчування для спеціальних груп населення.

Їжа — це надзвичайно складний комплекс, який містить велику кількість компонентів, здатних проявляти різноманітний і дуже суттєвий вплив (фізіологічний) на організм. З їжею в організм надходить понад 600 різних речовин органічної і неорганічної природи, які сприяють виконанню їжею різноманітних функцій у процесі життєдіяльності організму та забезпечують сталість внутрішнього середовища і здоров'я людини (рис.14).



Рис.14. Функції їжі у процесі життєдіяльності організму людини

Людина, як і будь-який інший живий організм, являє собою відкриту термодинамічну систему, яка може зберігати свою цілісність та здатність до

самовідтворення завдяки постійному обміну речовин із зовнішнім середовищем. Схематично взаємодію організму із зовнішнім середовищем можна уявити наступним чином (рис. 15).

Класифікація Ніколсона-Швердтфегера. Для організму основні компоненти середовища – це переважно ті, які являють собою конструкційний і енергетичний матеріал. Цей класифікаційний поділ (Ніколсон, 1954; Швердтфегер, 1963) витікає з умов існування і охоплює:

1) матеріальні фактори, присутність і можливість одержання яких є вирішальним для існування і розвитку організму. Вони складаються з: а) води як основного складника організмів; б) енергетичної сировини, необхідної для реалізації метаболічних процесів (обміну речовин);

2) умовні фактори, які можуть забезпечувати діяльність окремих елементів організму, не створюючи продукційної маси, лиш сприяючи перебігу фізіологічних і екологічних реакцій. Перш за все до них належать мікроелементи.

Подальша класифікація вирізняла такі універсальні фактори, як температура, гравітація, наявність кисню, водне господарство організму.

Нутрігенетика вивчає, як варіації в генах позначаються на засвоєнні і метаболізмі їжі і відповідно виявляє генетичні схильності до виникнення захворювань. Генетично обумовлені захворювання поділяються на моногенні (визначаються варіацією в одному гені) і полігенні (визначаються комбінацією генів+факторами зовнішнього середовища).



Рис. 15. Схема взаємодії організму людини з навколишнім середовищем

Нутрігенетика і нутрігеноміка

До моногенних захворювань відносять, наприклад, непереносимість лактози, глютеніа хвороба. Причина таких захворювань зрозуміла, тому зовнішні їх прояви запобігти досить просто: виключити з раціону незасвоюваний компонент їжі [8]. Для профілактики полігенних захворювань — ожиріння, діабету II типу, новоутворень, порушень серцево-судинної системи — необхідно контролювати не тільки харчовий раціон, але і стежити за ступенем фізичної активності, рівнем стресу та ін. Однак накопичення знань з нутрігенетики і нутрігеноміки дозволяють в залежності від генотипу виявляти групи ризику та визначати, які продукти харчування слід уникати даного індивіда, а які, навпаки, доповнити свій щоденний раціон, щоб мінімізувати ризику виникнення захворювань.

Розвиток серцево-судинних захворювань (ССЗ) надзвичайно комплексний процес, тому вчені ще далекі від встановлення всіх факторів ризику та способів їх усунення. У той же час в генах ліпідного обміну аполіпопротеїнів E (A1, A2, A54) та ін. виявлені варіації, у власників яких швидше розвивається кардіоваскулярна відповідь від висококалорійної їжі. Відомо також, що у людей з повільним метаболізмом кофеїну підвищується ризик серцевих атак при його вживанні в кавових зернах. При цьому доведено основний ризик розвитку ССЗ — наявність метаболічного синдрому, який характеризується «смертельною четвіркою»: підвищенням артеріального тиску, рівня цукру та ліпідів у крові, ожирінням. Тому найбільш актуальним завданням у цій галузі є встановлення молекулярних механізмів загальних патологічних процесів, які призводять до різних метаболічних порушень.

Від особливостей транспорту і метаболізму поживних речовин залежить і розвиток (або запобігання) пухлинних захворювань. Наприклад, поширена мутація, що знижує ефективність ферменту, необхідного для метилювання ДНК. При нестачі в їжі джерел метильних груп (фолата і холіну) носії такої мутації мають підвищену ймовірність захворіти на колоректальний рак. Для таких людей вживання алкоголю — це додатково посилює фактор, так як алкоголь знижує абсорбцію фолата і збільшує його виведення з організму. Виявлено також, що ймовірність онкологічних захворювань зростає при наявності мутації в гені одного з типів глутатіонтрансфераз (ферментів, що беруть участь у детоксикації) і постійному надходженні в організм токсинів (при курінні, в процесі токсичних виробництв). Тому вживання капусти та інших хрестоцвітих овочів навпаки буде вкрай корисним, так як вони містять речовини, які збільшують активність глутатіонтрансфераз.

Необхідно відзначити, що варіант гена FTO ("fat mass — obesity and associated gene") асоціюється у людей з ожирінням і діабетом. Під час

проведення досліджень з'ясувалося, що при необмеженому доступі до їжі діти з таким варіантом FTO схильні споживати більш калорійну їжу. При цьому ефект такого генетичного варіанту легко модулювався фізичною активністю та збалансованим харчуванням.

Незважаючи на існування генетичних схильностей до ожиріння, діабету, серцево-судинних захворювань та онкологічних процесів, доведено також, що ще і фактори навколишнього середовища відіграють істотну роль у розвитку перерахованих вище патологій. Тому ВООЗ представлені базові рекомендації для підтримки здоров'я: вживання різноманітних фруктів і овочів протягом дня, зниження споживання насичених трансжирів, копченостей, солоної їжі, помірне вживання алкоголю, активний спосіб життя, підтримка нормальної ваги.

Різні дослідження підтвердили зворотну залежність між вживанням овочів, фруктів і частотою виникнення злоякісних новоутворень. Крім того, накопичуються дані про благотворний вплив на здоров'я харчових раціонів з низьким вмістом тваринних білків вже сьогодні змушує дієтологів вибудовувати нову систему збалансованого харчування. Однак для повноцінного розуміння механізмів впливу інгредієнтів їжі (а також їх комбінацій) на організм і можливих відхилень такого впливу серед людської популяції належить ще вирішити ряд проблем, пов'язаних з отриманням достовірної повногеномної інформації у здорових і пацієнтів, а також з її впровадженням в персоналізовану нутрієнтологію.

Контрольні питання.

1. Що називають поліморфізмом?
2. Класифікація Ніколсона-Швердтфегера.
3. Систематизація основних видів харчової продукції.
4. Що є об'єктом нутріціології?
5. Охарактеризуйте моногенні хвороби.
6. Основні завдання нутріціології.
7. Охарактеризуйте полігенні хвороби.
8. Функції їжі, взаємодія організму людини з навколишнім середовищем.
9. Для чого потрібні знання з нутрігенетики і нутрігеноміки?
10. При впливі яких факторів виявляються моно генні хвороби?
11. Які Вам відомі географічні підтипи громадського здоров'я?
12. Які види поліморфізму Вам відомі?
13. Коли виникає збалансований поліморфізм?
14. Що вивчає нутрігенетика?

ЛЕКЦІЯ № 9

ТЕМА «Фармакогенетика. Взаємодія лікарських препаратів та генів організму».

ПЛАН

1. Фармакогенетика як наука.
2. Негативна дія ліків на організм.
3. Фармакогенетичні аспекти спадкових патологій.

1. На межі медичної генетики і клінічної фармакології в середині ХХ ст. сформувалася фармакогенетика.

Фармакогенетика (грец. *Pharmakon* — ліки *igenetikos* — той, що народжує) — наука, що вивчає залежність реакцій організму на лікувальні засоби від спадкових чинників, а також генетичні особливості пацієнта, що впливають на його фармакологічну реакцію.

Про те, що характер реакцій організму на лікарські засоби залежить від особливостей метаболізму конкретного пацієнта, лікарі знали давно, але вивчати генетичні чинники, які впливають на хімічні перетворення в організмі, почали тільки в 20-му столітті.

Внаслідок парадигми «лікувати пацієнта, а не хворобу» з'явилося поняття «персоніфікованої медицини». Суть персоніфікованої медицини — в індивідуалізації лікарської терапії. Реакція на лікарський препарат, оптимальний клас препарату, його доза і режим застосування визначаються, принаймні частково, генетичними детермінантами. Фармакогенетика прагне виявити гени і їх варіанти, що визначають адекватність фармакотерапії і зменшують ризик розвитку побічних ефектів.

Різними авторами дається різна інформація про те, хто ввів термін фармакогенетика: за одними джерелами це був Ф. Фогель (1959), по другим — Арно Мотульський (1957). З цього часу фармакогенетика пройшла ряд етапів:

- I етап накопичення фармакогенетичних феноменів (1932 — початок 1960-х);
- II етап становлення фармакогенетики як фундаментальної науки (початок 1960-х -1990-х років);
- III етап становлення фармакогенетики як прикладної клінічної науки, перехід від фармакогенетики до фармакогеноміки — вивчає роль геному в лікарській відповіді (початок 2000-х років).

Біотрансформація лікувальних засобів в організмі людини відбувається під впливом певних ферментів, які за допомогою активних центрів зв'язуються з лікувальними речовинами та прискорюють їх хімічне перетворення. Біотрансформацію ліків може здійснювати не один фермент, а їх група, особливо коли хімічне перетворення речовини в організмі відбувається у кілька етапів. Кожному ферменту властива висока специфічність, він каталізує певну ланку хімічного процесу.

Розділ медичної генетики і фармакології, завданням якого є вивчення цих реакцій, розробка методів їх діагностики, корекції і профілактики.

Генетичний контроль синтезу ферментів

Синтез ферментів перебуває під генетичним контролем. Мутації відповідних генів спричиняють спадкові порушення структури та властивостей ферментів — т. зв. *ферментопатії*.

Залежно від характеру мутації гена змінюється швидкість синтезу ферменту або синтезується атиповий фермент.

Гени, які контролюють синтез ферментів, поділяють на дві групи:

- 1) гени, що кодують ферменти біотрансформації, та гени речовин-транспортерів, які беруть участь в усмоктуванні, розподілі та виведенні лікувальних засобів з організму. Сучасна наука активно вивчає роль генів, які контролюють синтез і роботу ферментів біотрансформації ліків, а також вплив на фармакокінетику лікувальних засобів поліморфізму генів речовин-транспортерів лікувальних засобів;
- 2) гени, що кодують "молекули-мішені" лікувальних засобів (рецептори, ферменти, іонні канали), а також гени, продукти яких беруть участь у патогенетичних процесах. Виявлення конкретних алельних варіантів цих генів і є метою фармакогенетичних тестів. Застосування таких тестів дає змогу заздалегідь визначати фармакологічну відповідь на лікувальні засоби, а отже, індивідуалізовано обирати ліки та режим їх дозування, а у деяких випадках і тактики ведення пацієнтів. Завданням клінічної фармакогенетики є також розроблення методів діагностики, профілактики та корекції нетипових реакцій організму на ліки.

Спадкові фактори, що визначають нетипові реакції на лікувальні засоби, переважно мають біохімічну природу. Найчастіше це недостатність ферментів, які каталізують біотрансформацію препаратів. Атипові реакції на лікувальні речовини можуть спостерігатися також за спадкових порушень обміну речовин.

Медицина стикається з різноманітними ускладненнями медикаментозної терапії:

— підвищена чутливість пацієнта до ліків на зразок передозування, хоча йому призначено дозу, що відповідає його віку та масі тіла;

— повна або часткова відсутність дії ліків на деяких хворих навіть за умови збільшення дози;

— нехарактерні реакції на ліки всупереч очікуваній з огляду на механізм дії цих ліків.

Зважаючи на те що генетичні особливості пацієнта більш ніж на 50% можуть зумовлювати неадекватну фармакологічну реакцію (неефективність або розвиток небажаних наслідків), персоналізація застосування ліків на основі генетичних досліджень є найперспективнішою.

Перелік лікувальних засобів, щодо яких необхідне фармакогенетичне тестування, швидко розширюється. Розробляють фармакогенетичні тести, що допоможуть обрати найефективніші у мінімальних дозах для конкретного пацієнта засоби для зниження артеріального тиску або протиатеросклеротичні. Застосування такого тестування підвищує впевненість лікаря стосовно зроблених призначень. Наприклад, деякі антикоагулянти зрідка призначають не тільки через неможливість повноцінного контролювання зсідання крові, а й через побоювання розвитку кровотеч. Якщо антикоагулянт призначають з використанням фармакогенетичного тестування, то лікар більш упевнений у безпеці пацієнта. Фармакогенетичне тестування допомагає виробити у хворого довіру до лікування, оскільки переконує, що йому дібрали необхідний препарат в оптимальній дозі.

2. Токсична дія ліків є наслідком: абсолютного або відносного їх передозування. Абсолютне передозування виникає при перевищенні максимально допустимих доз (вищих разових, вищих добових). Спостерігається воно переважно тоді, коли лікарська речовина має малу широту терапевтичної дії. Це може бути, наприклад, при застосуванні серцевих глікозидів. Відносне передозування спостерігається при введенні ліків у терапевтичних дозах і виникає за певних умов. Однією з них є здатність лікарської речовини до кумуляції (накопичення) в організмі. Вона буває матеріальною і функціональною. У першому випадку абсолютна кількість речовини, що надходить в організм щодобово, перевищує кількість, яка елімінується з організму протягом доби. Це характерно для серцевих глікозидів, солей важких металів, борної кислоти, літію карбонату, бромідів. При функціональній кумуляції після виведення лікарської речовини з організму спричинені нею зміни залишаються протягом тривалого часу. Вона властива етиловому спирту. Явище функціональної кумуляції спостерігається при тривалому внутрішньовенному краплинному введенні деяких ліків, коли

терапевтична дія досягається застосуванням менших доз за рахунок кумуляції ефектів.

Відносно передозування ліків може також розвиватися в разі недосконалості систем біотрансформації. Це буває при їх незрілості в дітей або при поступовому зниженні їх активності в похилому і старечому віці, при захворюваннях печінки. Відносно передозування спостерігається при швидкому надходженні в організм терапевтичної дози ліків. Наприклад, при швидкому введенні у вену магнію сульфату розвивається пригнічення і зупинка дихання, новокаїнамід – фатальне зниження артеріального тиску і пригнічення серцевої діяльності.

У процесі призначення лікарських препаратів у терапевтичних дозах часто спостерігаються специфічні побічні ефекти, які пов'язані з їх фармакодинамікою. Наприклад, для нестероїдних протизапальних препаратів характерна ульцерогенна дія, для антибіотиків з групи аміноглікозидів – нефротоксична дія, антибіотиків тетрациклінового ряду – гепатотоксичний вплив. Анаприлін спричинює виникнення бронхоспазму.

До віддалених шкідливих наслідків застосування ліків належить ембріотоксична, тератогенна, фетотоксична, мутагенна та канцерогенна дія.

Ембріотоксична дія розвивається у перші дні і тижні від початку запліднення і є наслідком загальнопротоплазматичного токсичного впливу ліків. У результаті розвиток ембріона, процеси його прикріплення до стінки матки (імплантації) та плацентації порушуються. При цьому вагітність або зовсім не розвивається або відбувається мимовільний викидень на її ранній стадії. Ембріотоксичну дію мають естрогени, гестагени, анаболічні стероїди, фторотан, аспірин, бісептол, тетрацикліни тощо.

Тератогенна дія – це здатність ліків порушувати нормальний розвиток ембріона і викликати вади розвитку в плоді. Вона спостерігається при дії ліків у період 5 тижнів – 3-4 місяців внутрішньоутробного розвитку. В результаті відбуваються значні порушення розвитку мозку, серцево-судинної, травної та інших систем, від яких дитина може загинути. У легших випадках спостерігаються вовча паща, заяча губа, вади кінцівок, статевої та інших систем. Можливе порушення розвитку центральної нервової системи, що в майбутньому може викликати погіршення мислення, пам'яті, зору, слуху, труднощі у навчанні. Тератогенну дію мають вищезгадані препарати, протиепілептичні, протитуберкульозні, таблетовані протидіабетичні засоби, великі дози вітамінів А і Д, етиловий спирт та багато інших речовин. Класичним прикладом тератогенної дії ліків є талідомідова трагедія 60-х років. Тоді, в результаті вживання вагітними жінками широко розрекламованого седативного і снодійного засобу талідоміду, в них народжувалися діти з

ластоподібними (як у тюленів) кінцівками. Усього в світі внаслідок застосування талідоміду народилося близько 10 тисяч таких дітей.

Фетотоксична дія розвивається в результаті впливу ліків на плід (від 12 тижнів до народження, коли вже сформовані всі органи і фізіологічні системи). Наприклад, призначення аспірину та інших нестероїдних протизапальних засобів у кінці вагітності викликає передчасне зарощення артеріальної (боталової) протоки. Призначення резерпіну може спричинити пригнічення дихання, порушення смоктання в новонародженої дитини. Якщо майбутня мати наркоманка, алкоголічка, в новородженої дитини може розвиватися тяжкий синдром абстиненції, зупинка дихання, підвищується ризик раптової смерті.

Мутагенна дія виникає внаслідок впливу ліків на статеві клітини і в період розвитку ембріона. Вона, на відміну від тератогенної, успадковується. Зовнішньо це проявляється вадами розвитку, які передаються наступним поколінням. Мутагенну дію мають цитостатики та деякі інші речовини.

Канцерогенна дія — це здатність речовин викликати розвиток злоякісних пухлин. Усі лікарські препарати ретельно перевіряються на відсутність канцерогенної дії. Можна стверджувати, що застосовувані у клініці засоби її не мають.

До негативних ефектів, які зумовлені повторним введенням ліків в організм, належать толерантність, тахіфілаксія, лікарська залежність, пригнічення імунітету та ін.

Толерантність (звикання, резистентність, стійкість) – явище, коли при повторному застосуванні лікарської речовини фармакологічний ефект зменшується і зникає. При цьому підвищення дози ліків відновлює їх дію. Розвиток толерантності характерний для барбітуратів, наркотичних анальгетиків, транквілізаторів, етилового спирту, фенаміну, кофеїну тощо. У деяких випадках при частому повторному введенні ліків відбувається зникнення їх фармакологічних ефектів, які не вдається поновити введенням підвищених доз речовин. Таке явище отримало назву тахіфілаксії і характерне для ефедрину, нафтизину та ін.

Тривале повторне (навіть нерегулярне!) введення ліків, які змінюють психічні функції (стимулюючих, знеболювальних, пригнічуючих), може спричинити розвиток лікарської залежності. Особливо небезпечними є речовини, які викликають ейфорію (стан повного фізичного і психічного благополуччя): морфін, кокаїн, маріхуана, алкоголь, фенамін та ін. Лікарська залежність може бути психічною, коли після припинення прийому речовини хворий відчуває нестримний потяг до неї, порушення психічних функцій, і фізичною, коли розвиваються тяжкі порушення функцій внутрішніх органів і систем організму. Якщо людині, в якій виникла лікарська залежність до

речовини, вчасно не ввести чергову дозу наркотику, в неї розвивається стан, який називається абстиненцією. Він проявляється психічними і фізичними розладами, іноді надзвичайно тяжкими, і є наслідком психічної і фізичної залежності від препарату. Лікарська залежність часто супроводжується розвитком толерантності.

Синдром відміни – це комплекс змін, що можуть розвиватися після раптової відміни препаратів, які до того призначали хворому тривалий час. Клінічна картина синдрому відміни залежить від того, який препарат і з приводу якого захворювання отримував пацієнт. Наприклад, при застосуванні глюкокортикостероїдів проявами синдрому відміни можуть бути надниркова недостатність і загострення перебігу хвороби (ревматоїдного поліартриту, бронхіальної астми тощо). При застосуванні анаприліну синдром відміни характеризується розвитком гіпертензивної кризи, нападу стенокардії тощо. Одним із заходів попередження синдрому відміни є поступове зниження дози перед відміною препарату.

Пригнічення імунітету спостерігається при застосуванні імунодепресантів, цитостатиків, глюкокортикостероїдів. У таких хворих будь-яка інфекція (бактеріальна, вірусна) може набувати генералізованого характеру.

Дисбактеріоз – це стан, який супроводжується порушенням природного складу мікрофлори шкіри і слизових оболонок. Він розвивається внаслідок застосування антибіотиків широкого спектра дії і досить часто супроводжується виникненням суперінфекції. Остання характеризується заселенням шкіри і слизових оболонок мікроорганізмами, що не чутливі до антибіотика, який застосовувався. Це бувають гриби роду кандиди, синьогнійна паличка, метицилінорезистентні штами стафілококів.

Хіміорезистентність мікроорганізмів є проявом загальнобіологічної реакції пристосування живих істот до змінених умов існування. У результаті бактерії стають нечутливими до антибіотиків. Для відновлення впливу на них необхідно синтезувати нові антибактеріальні засоби.

Ще одним проявом негативної дії ліків на організм є ментозна алергія.

Алергічні реакції відповідь на призначення ліків можуть розвиватися у таких випадках: 1) через 7-12 днів після початку застосування препарату; 2) при повторному лікуванні препаратом алергічна реакція може виникати вже після першого його призначення; 3) іноді – після введення засобу перший раз, за умови, що хворий мав контакт із цією речовиною раніше (повітряний, харчовий, професійний).

Необхідно враховувати, що до речовин з подібною хімічною будовою може розвиватись перехресна алергія. Тому, наприклад, при наявності в хворого алергії до новокаїну йому не можна призначати сульфаніламід,

дикаїн, анестезин. Якщо встановлено алергію до бензилпеніциліну, хворому протипоказані всі засоби пеніцилінового ряду і не виключається наявність у нього алергії до цефалоспоринів.

Клінічні прояви алергії можуть бути різноманітними: кропивниця, шкірні висипки, ангіоневротичний набряк Квінке, анафілактичний шок, бронхоспазм, сироваткова хвороба. Вона може проявлятися змінами крові: тромбоцитегранулоцитопенією, апластичною анемією, гемолізом еритроцитів. Ураження печінки, нирок, серця також можуть бути алергічного походження. При медикаментозній алергії відсутня залежність між дозою речовини і тяжкістю алергічної реакції. Іноді мізерні кількості ліків, до яких сенсibilізований хворий, провокують розвиток анафілактичного шоку.

Якщо в людини була алергічна реакція на якийсь препарат, його призначення даному хворому абсолютно протипоказане протягом усього життя.

Медикаментозною ідіосинкразією називається спотворена чутливість організму до лікарських речовин. В основі цієї негативної дії ліків лежать генетичні порушення.

3. Натепер виявлено численні мутації, які спричинюють патологічні реакції людини на ліки, вивчено типи їх успадкування, а стосовно декотрих — і первинний біохімічний дефект.

Атипова псевдохолінестераза.

У сироватці крові та різних тканинах міститься фермент псевдохолінестераза.

У більшості людей під час проведення хірургічних операцій після внутрішньовенного введення розчину певних ліків (міорелаксантів) настає розслаблення скелетних м'язів, що призводить до зупинки дихання. Ця реакція триває протягом двох-трьох хвилин, бо під впливом псевдохолінестерази міорелаксанти швидко руйнуються.

Однак у деякого параліч мускулатури та зупинка дихання тривають одну-дві години і більше внаслідок різкого зниження активності сироваткової псевдохолінестерази. Обстеження родичів хворих з атиповою псевдохолінестеразою допомогло встановити, що в багатьох із них також знижена активність цього ферменту та відповідно підвищена чутливість до міорелаксанту. У такий спосіб було доведено спадковий характер цієї патології.

Дефект успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Аномальні алелі відрізняються за силою вияву.

Частота патології у популяціях Європи становить приблизно 1 : 3500 новонароджених. У популяціях Азії та Африки аномальні алелі псевдохолінестерази трапляються дуже рідко.

Недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

Вона належить до поширених спадкових аномалій фармакорекції. Кількість людей з таким дефектом варіює в різних популяціях від 0 до 15%.

Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа відіграє важливу роль в обміні вуглеводів, у т. ч. в еритроцитах, де вона забезпечує нормальну проникність мембран еритроцитів, уберігаючи їх від окисної дії різних речовин, зокрема ліків.

За недостатності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази прийом деяких лікувальних засобів призводить до масового руйнування еритроцитів (гемолізу) внаслідок дестабілізації їх мембран.

Гострий гемоліз уперше спостерігали в американських чорношкірих після прийому одного з протималярійних препаратів. Гемолітична криза розвивалася у 10% пацієнтів. Подальші біохімічні та генетичні дослідження показали, що у таких хворих активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази не перевищує 15%. Аномальний алель успадковується рецесивно. Серед жінок хворіють лише гомозиготи за аномальним алелем, а серед чоловіків — усі носії цього алеля.

Як правило, хвороба починається раптово: з'являються озноб і різка слабкість, знижується кількість еритроцитів і розвивається стан, загрозливий для життя. Зрідка першими симптомами є головний біль, сонливість, блювання, жовтяниця, які пов'язані з гемолізом.

Людей з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази слід попереджати про небезпеку застосування відповідних препаратів, а також про необхідність вилучення з харчового раціону кінських бобів, агрусу, червоної смородини.

Недостатність каталази.

Цей фермент руйнує перекиси, що утворюються в організмі, а також бере участь у метаболізмі етилового та метилового спиртів. Під дією каталази утворюється величезна кількість дрібних пухирців молекулярного кисню. На цьому основано застосування розчинів перекису водню в медичній практиці для оброблення ран, виразок тощо. За нормальної активності каталази перекиси, які утворюються в організмі, не встигають окисляти ендogenous речовини, у т. ч. гемоглобін.

Повна відсутність цього ферменту у крові та тканинах організму спричинює хворобу акаталазію, яка успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Вона, як правило, виявляється у підлітковому віці повторними виразками ясен, які важко загоюються. У важчих випадках виникають альвеолярна гангрена, атрофія ясен, випадіння зубів. Злоякісна форма акаталазії характеризується поширенням гангрени на м'які тканини та кістки щелеп. Виражених змін в еритроцитах не відбувається, тому що у крові дефіцит каталази компенсується іншими ферментами. Люди з акаталазією мають високу

чутливість до спиртних напоїв через зменшення швидкості окислювання етилового спирту.

Лікування акаталазії симптоматичне.

Контрольні питання.

1. Що відносять до негативних ефектів, які зумовлені повторним введенням ліків в організм?
2. Що таке фармакогенетика?
3. Що таке дисбактеріоз?
4. Етапи розвитку фармакогенетики.
5. Поясніть що таке абсолютне та відносне передозування.
6. Які прояви негативної дії ліків на організм Вам відомі?
7. Опишіть ембріотоксичну дію впливу ліків на організм.
8. Опишіть тератогенну дію впливу ліків на організм.
9. В результаті чого розвивається фетотоксична дія впливу ліків?
10. До чого може призвести недостача або відсутність каталази?
11. Що називають медикаментозною ідіосинкразією?
12. Який стан називають абстиненцією?
13. Опишіть групи генів, що контролюють синтез ферментів.
14. Що таке ферментопатія?

ЛЕКЦІЯ № 10

ТЕМА «Популяційно-видовий рівень організації життя».

ПЛАН

1. Генофонд (алелофонд) виду.
2. Структура виду. Популяції – головні складові одиниці виду.
3. Характеристики популяцій.
4. Ідеальні й реальні популяції.

1. Термін "вид" (species) увів у науку англійський ботанік Джон Рей (1693). З часів Ліннея вид прийнятий за основну одиницю систематики рослинного і тваринного світу (1735). Особливе положення виду серед інших систематичних одиниць (таксонів) зумовлене тим, що в цьому угрупованні окремі особини існують реально.

Видом називають сукупність особин, які подібні між собою за будовою, функціями, каріотипом, екологічними потребами, мають спільне походження, населяють певну територію (ареал), у природних умовах схрещуються виключно між собою і дають плодюче потомство.

Критерії виду:

- морфологічний,
- фізіологічний,
- біохімічний,
- генетичний,
- географічний,
- екологічний,
- етологічний (поведінковий) та ін.

Найбільш зручним для користування є морфологічний критерій. Він встановлює подібність видів за будовою, але єдиним видовим критерієм не може бути через дві обставини.

Фактором, який об'єднує організми у види, є **статевий процес**. Особини одного виду вільно схрещуються між собою, обмінюються спадковим матеріалом, і це веде до перекомбінації у кожному поколінні алелів, які складають генотипи окремих особин. Завдяки статевому процесу відбувається об'єднання генів (алелів), які розміщені у генотипах різних особин, у загальний генофонд виду. Завдяки дії природного добору генофонд виду збалансований і має оптимальні якості щодо умов існування виду. Генофонд утворюють особини одного виду тварин або рослин, у генних локусах яких міститься багато алелів. Внаслідок вільного схрещування виникають високогетерозиготні диплоїдні особини. Генофонду виду приналежить виняткова роль в еволюції. Вид – якісний етап еволюції, її вузловий момент. Проте вид еволюціонує, опосередковано через популяції, які здатні існувати необмежено в часі.

Генофонд — це об'єм генетичної інформації, який містять особини виду на певному етапі його історичного розвитку.

Алелофонд — це генетичний поліморфізм генів, включаючий серії множинних алелів та рідкісні гени.

З іншого боку, вид — це динамічна система, яка характеризується мінливістю, нечіткістю меж ареалу, утворенням та руйнуванням внутрішньовидових групувань (підвидів, популяцій, рас). Динамічність видів є наслідком дії елементарних еволюційних факторів.

2. Біологічний вид – загальна сукупність всіх рас становить складну біологічну макросистему, найбільш важливу популяційну систему в природі і в еволюційній біології.

Вид як жива система характеризується сукупністю організмів, не тільки спільних у своїй якості, але і різних за індивідуальними особливостями. Спадкова інформація визначає вид як живу цілісну систему, формує її як єдність різноманітностей, єдність організмів, індивідуальні властивості яких не завжди співпадають.

Вид має складну внутрішню популяційну структуру, яка забезпечує пристосування до оптимального використання різноманітних умов у межах видового ареалу. Високий ступінь пристосування і пристосованості виду забезпечується мутаційною, комбінативною і модифікаційною мінливістю. На підґрунті комбінативної мінливості формуються популяційна структура і поліморфізм.

Вид складається з менших угруповань особин – популяцій, які мешкають на невеликих ділянках у межах ареалу даного виду. Всередині популяцій відбувається панміксія. Види ізольовані в репродуктивному відношенні від всіх інших таких груп.

Популяція – елементарна структурна одиниця виду, форма його існування за даних умов. Види бувають монотипові і політипові. **Монотипові** види складаються лише з популяцій, навіть з однієї. Але таких видів небагато і вони займають невеликий ареал (наприклад, білий ведмідь в Арктиці). Більшість видів є політиповими. **Політипові** види займають значний ареал і складаються, крім популяцій, з підвидів.

Підвид – надпопуляційна структура і теж є формою існування виду. У складі підвидів виділяють географічні раси (у тварин) і екотипи (в рослин).

Популяцією називається сукупність особин одного виду, які впродовж тривалого часу (багато поколінь) населяють частину ареалу виду, вільно схрещуються між собою (панміксія) і відносно ізольовані від інших популяцій того самого виду. Елементарною структурною одиницею виду є популяція. Оскільки популяція є елементарною структурною одиницею виду і має власну еволюційну долю, то за елементарну одиницю еволюції прийнятий не вид, а популяція. Роль виду в еволюційному процесі інша. Вид – якісний етап еволюції.

3. Характеристики популяцій. В природних умовах особини поселяються нерівномірно, створюючи ділянки з різною концентрацією особин. Внаслідок чого, вид розпадається на популяції.

В популяціях високий рівень панміксії. Популяції віддалені одна від одної різними формами ізоляції. Популяції характеризуються:

1) загальними морфологічними критеріями, які змінюються у межах норми реакції та комбінативної мінливості;

2) екологічними характеристиками.

Екологічно популяції характеризуються розміром ареалу, який займають; чисельністю особин, яка залежить від екологічної ситуації, сезону, наявності їжі, тощо. Існує мінімальна чисельність, при якій популяція може підтримувати себе в часі. Важливі характеристики популяцій: віковий та статевий склад, смертність та народжуваність. Віковий склад залежить від тривалості життя, інтенсивності розмноження, репродуктивної зрілості, екологічних, а у людини і соціальних умов життя. Статевий склад популяцій зумовлений еволюційно закріпленими механізмами формування первинного (під час запліднення), вторинного (під час народження), третинного (зрілий вік) співвідношення статей. Наприклад, в популяціях людини спостерігаються такі зміни статевого складу:

- при народженні на 100 ♀ ÷ 106 ♂, (1 : 1,06);
- в 16 – 18 років — 1 : 1;
- в 50 років — 100 ♀ ÷ 85 ♂ (1: 0,85);
- в 80 років — 100 ♀ : 50 ♂ (2 : 1).

Генетичні характеристики популяцій. Основна генетична характеристика популяцій — їх генофонд (алелофонд), це сукупність генів та їх алелів, які представлені в усіх генотипах особин популяції (або виду).

Генофонди популяцій визначаються:

- спадковою різноманітністю або генетичною гетерогенністю (поліморфізмом);
- генетичною єдністю;
- динамічною рівновагою частки особин з різними генотипами. Генетична гетерогенність
- наявність в генофонді різних алелів генів.

Гетерогенність є наслідком мутаційного процесу, який відбувається постійно. Більшість мутацій рецесивні, вони в гетерозиготному стані фенотипово не проявляються. Накопичуючись, вони створюють в популяціях резерв спадкової мінливості (І.І. Шмальгаузен). Завдяки комбінованій мінливості в кожному поколінні створюються нові комбінації, в гомозиготному стані рецесивні гени фенотипово проявляються і підпадають під дію природного добору. Об'єм генетичних комбінацій надзвичайно великий. Так, при схрещуванні організмів, які відрізняються за 1000 генів, кожен з яких представлений 10 алелями кількість можливих варіантів генотипів становить 101000 (це величина більша ніж кількість електронів Всесвіту).

Генетична єдність визначається рівнем панміксії, що в умовах випадкового підбору пар для схрещування забезпечує включення усіх особин, усього генофонду популяції.

Генетична єдність також проявляється в загальній реалізації генетичної інформації популяцій при змінах умов існування, що визначає як виживання виду, так і видоутворення

Морфо-фізіологічна характеристика популяцій. Популяції одного виду характеризуються спільними морфологічними та фізіологічними ознаками й одночасно відрізняються між собою статистично - частотою зустрічальності певних ознак.

Для порівняльної характеристики вибирають не будь-які, а дискретні, якісні ознаки, зумовлені альтернативними алелями гена. Ці ознаки називають фенами, або маркерами генотипного складу популяцій, їх легко кількісно обліковувати.

Екологічні характеристики популяцій. Екологічно популяції характеризуються величиною (ареалом, чисельністю), віковим і статевим складом, динамікою. Розміри популяційних ареалів значною мірою залежать від ступеня рухливості особин – радіуса індивідуальної активності. Якщо такий радіус невеликий, розміри популяційного ареалу також малі.

Віковий склад популяції визначається тривалістю життя особин, віком досягнення ними статевої зрілості, інтенсивністю розмноження. Популяції дрібних ссавців з невеликою тривалістю життя складаються переважно з молодих статевонезрілих особин. Такі популяції характеризуються значними коливаннями чисельності. У популяціях тварин з великою тривалістю життя число статевозрілих особин завжди переважає число статевонезрілих. Коливання чисельності особин у таких популяціях незначні. Статевий склад популяції зумовлений еволюційно закріпленими механізмами формування співвідношення статей: первинного (на момент зачаття), вторинного (на момент народження) і третинного (у дорослому стані).

Генетична характеристика популяцій. Генетично кожна популяція характеризується певним генофондом (сукупність усіх генів популяції). Носіями генів є особини популяції. Сукупність генів однієї особини називається генотипом. Гени існують у різних формах (алелях). У генотипі особини представлені тільки два алелі даного гена, і в рівних співвідношеннях (0,5A:0,5a), у генофонді популяції можуть бути всі алелі даного гена і ці алелі зустрічаються в різних співвідношеннях, з різною частотою.

Генофонд популяції – це різноманітність елементарних спадкових ознак у межах сукупності особин, які складають популяцію. Генофонд - це сукупність алелів, які містить певна вибірка індивідів. Тому термін генофонд тотожний терміну алелофонд. Генофонд локальної популяції містить, крім мономорфних, різні поліморфні гени. Облік генофонду популяції завжди залишається

неповним, що зумовлено недосконалістю методик, обмеженістю можливостей вивчення всіх особин популяції тощо.

4. Закон постійності генетичної структури ідеальних популяцій (закон Харді-Вайнберга), його використання для розрахунку генетичної структури реальних популяцій і популяцій людей.

Популяція, яка описується рівнянням Харді -Вайнберга $(p+q)^2$, є ідеальною популяцією; вона знаходиться у стані генетичної рівноваги (генетичної стабільності). У такій популяції генофонд не змінюється з покоління в покоління, відсутня генетична мінливість і не відбувається еволюційний процес.

У природі ідеальні популяції не зустрічаються, існують реальні популяції, в яких: чисельність особин не буває нескінченно великою, панміксія не абсолютна, відбуваються мутаційний процес, природний добір, міграції. Але це не зменшує цінності закону Харді - Вайнберга. Він визначає умови генетичної стабільності вільносхрещуваної популяції і умови, які порушують цю стабільність.

З рівняння Харді-Вайнберга випливає важливий наслідок – значна частина рецесивних алелів у популяції знаходиться у гетерозиготному стані. Тому в кожному поколінні з популяції може елімінуватися лише незначна частина рецесивних алелів – ті алелі, які перейдуть у гомозиготний стан (aa), проявляться фенотипно і підпадуть під дію природного добору. Закон Харді-Вайнберга носить теоретичний характер, але має широке застосування в популяційній генетиці як основа популяційно-статистичного методу при математичному вивченні проблем еволюції. У медико-генетичних дослідженнях він без будь-яких додаткових методів дозволяє встановити частоту рецесивного патологічного алеля, частоту гетерозигот – носіїв цього алеля, генетичну структуру популяції. Для цього потрібно знати частоту рецесивних гомозигот q^2 , тому що це єдиний генотип, який можна розпізнати за його фенотипом.

Контрольні питання.

1. Якими ознаками визнаються генофонди популяцій?
2. Що таке вид?
3. Генетична характеристика популяцій.
4. Опишіть закон Харді –Вайнберга.
5. Якими ознаками визначається віковий склад популяції?
6. Що таке алелофон?
7. Хто ввів поняття «вид»?

8. Морфо-фізіологічна характеристика популяцій.
9. Які існують критерії виду?
10. Коли проявляється генетична єдність?
11. Що таке генофонд?
12. Характеристики популяцій.
13. Які бувають види в популяціях?
14. Що таке популяція?

ЛЕКЦІЯ № 11

ТЕМА «Еколого-генетичні еволюційні фактори».

ПЛАН

1. Сучасна теорія біологічної еволюції як синтез дарвінізму і популяційної генетики.
2. Елементарні еволюційні фактори, їх роль у створенні та закріпленні змін генетичного складу популяцій.
3. Природний добір як головний рушійний фактор еволюції, його форми.
4. Поняття про мікро- та макроеволюцію.
5. Проблема генетичного обтяження й вплив мутагенних навантажень (радіаційних, хімічних) на популяції людей, медико-біологічні напрямки.
6. Походження людини. Формування людини розумної— закономірний етап еволюції органічного світу.

1. Еволюція органічного світу (біологічна, органічна еволюція) - процес історичного розвитку живої природи. Термін "еволюція" (лат. *evolutio* - розгортання) вперше ввів у науку швейцарський натураліст Шарль Бонне.

Одним з основних положень еволюційної теорії є положення про те, що складні організми утворилися від простих форм, які існували раніше, шляхом поступових змін пристосувального характеру і нагромадження в ряду поколінь. Цей процес супроводжувався зміною генетичного складу популяцій, виробленням адаптацій, виникненням одних і вимиранням інших видів, перетвореннями біогеоценозів і біосфери.

Еволюція в загальному – процес поступовий, прогресивний, пристосувальний і незворотний. Результати еволюції – величезна різноманітність видів, пристосованість їх до середовища існування і складність будови багатьох з них.

Першу цілісну еволюційну теорію розробив французький учений Жан Батіст Ламарк.

Її основні положення викладені у праці "Філософія зоології" (1809). Факт еволюції Ламарк підтверджував мінливістю видів. У природі, за Ламарком, існує зростаюча складність організації – "істинний порядок речей" (принцип градації). Розвиток природи відбувається від простого до складного, від нижчих ступенів організації до вищих. Основним фактором еволюції Ламарк вважав внутрішню силу – властиве всьому живому внутрішнє прагнення до вдосконалення, яке визначає прогресивний розвиток природи і не залежить від умов середовища.

Ламарк вважав, що ознаки, набуті в результаті прямого, " безпосереднього впливу зовнішніх умов, внаслідок вправ або невправ органів, успадковуються.

Наукова перевірка цього положення показала, що набуті ознаки (модифікації) не пов'язані зі зміною генотипу і не успадковуються через статеві клітини.

Наукову теорію еволюції обґрунтував англійський вчений Дарвін, її положення викладені у праці "Походження видів шляхом природного добору або виживання обраних порід у боротьбі за життя" (1859). За життя Дарвіна вийшло шість видань. У "Походженні видів" Дарвін не тільки навів численні і незаперечні докази еволюції, але й матеріалістично пояснив, як відбувається еволюційний процес. В основі еволюції, за Дарвіном лежить взаємодія таких природних явищ: **мінливості, спадковості, боротьби за існування і природного добору**. Природному добору належить роль вирішального фактора в еволюції.

У першій чверті ХХ ст. виникла криза дарвінізму, основною причиною якої було зародження генетики (1900) й та обставина, що засновники генетики (Гуго де Фріз, У. Бетсон, В. Йогансен) не змогли правильно оцінити значення своїх відкриттів для еволюційної теорії (генетичний антидарвінізм).

Виходом еволюційної теорії з кризи стало **створення синтетичної теорії еволюції** на основі синтезу дарвінізму, генетики та екології. Започаткував таке поєднання російський учений **С. С. Четвериков** своєю працею "Про деякі моменти еволюційного процесу з погляду сучасної генетики".

Значення синтетичної теорії еволюції полягає у заміні типологічного мислення, за яким елементарною одиницею еволюції вважалася особина (індивідуум), на популяційне, що ґрунтується на визнанні популяції як елементарної одиниці еволюції. Синтетична теорія еволюції показала неспроможність попередніх еволюційних теорій пояснити еволюційний процес дією лише одного еволюційного фактора. За цією теорією, еволюція є

результатом взаємодії всіх елементарних еволюційних чинників при інтегруючій і спрямовуючій ролі природного добору.

2. Відповідно синтетичній теорії еволюції елементарне еволюційне явище, з якого починається видоутворення визначається зміною генетичного складу (генофонду) популяцій. Процеси, які порушують генетичну стабільність та змінюють генофонд називають *елементарними еволюційними факторами*. **Найважливіші елементарні еволюційні фактори:**

а) неспрямовані (мутаційний процес, генетична комбінаторика, горизонтальне перенесення генетичного матеріалу, популяційні хвилі, ізоляція, потік та дрейф генів);

б) спрямовані: (природний добір).

Мутаційний процес — найважливіший фактор мікроеволюції. Зміни спадкового матеріалу: генні і хромосомні та геномні мутації відбуваються постійно. Генні мутації мають особливе значення, вони приводять до генетичного поліморфізму, таким чином, до різноманітності спадкової інформації і фенотипової різноманітності.

Мутації, змінюючи генофонд популяції, створюють елементарний еволюційний матеріал (сукупність мутантних алелів), резерв для спадкової мінливості та видоутворення.

Більшість мутацій мають на організм небажану дію, але в популяціях знаходяться в гетерозиготному стані. Це вирішує наступне:

- 1) викликається безпосередній негативний вплив мутантних генів;
- 2) зберігаються мутації, які матимуть позитивний ефект в нових умовах;
- 3) накопичуються мутації, які створюють резерв спадкової мінливості.

Мутаційний процес діє на протязі всього періоду існування життя (і в популяціях людини). Генофонд кожної популяції знаходиться під постійним тиском мутаційного процесу.

Популяційні хвилі (хвилі життя, С.С. Четверіков) — це коливання чисельності організмів. Коливання чисельності в природі має екологічну природу (в популяціях людини — і соціально-економічну). Популяційні хвилі змінюють генофонд популяцій. При під'йомі відбувається збільшення чисельності, і як наслідок злиття генофондів, інтенсифікація міграцій особин виду, організми, які потрапили за межі ареалу, підпадають під дію нових незвичайних умов існування.

Зменшення чисельності призводить до розпаду великих популяцій на малочисельні із зміненими генофондами, рідкісні мутації можуть проявлятися, а при їх збереженні різко збільшується частота алеля.

Деякі популяції залишаються за межами звичайного ареалу (ізоляти) і можуть вимерти. Таким чином, *популяційні хвилі* — ефективний дестабілізуючий фактор генетичної інертності.

Ізоляція — обмеження свободи панміксії організмів. В залежності від природи факторів, які обмежують панміксію виділяють:

- географічну ізоляцію – це просторова відокремленість популяцій завдяки особливостям ландшафтів (географічних бар'єрів) у межах ареалу.

- біологічну ізоляцію – виникає внаслідок внутрішньовидових відмінностей і має наступні форми: а) екологічна ізоляція; б) етологічна ізоляція; в) фізична (механічна) ізоляція.

- генетичну (репродуктивна) ізоляцію – створює бар'єри для схрещування. Заключається у несумісності гамет, елімінації зигот, стерильності або малої життєздатності гібридів.

Ізоляція в процесі утворення видів взаємодіє з іншими елементарними еволюційними факторами, збільшує генетичну гетерогенність, яку створює мутаційний процес та генетична комбінаторика.

3. Дарвін визначив природний добір як процес, в результаті якого виживають і розмножуються більш пристосовані, а менш пристосовані гинуть. Перші передають корисні ознаки наступному поколінню, інші – не передають. Синтетична теорія еволюції розглядає природний добір як диференціальне (вибіркове) відтворення (розмноження) альтернативних генотипів (генів). Цим підкреслюється той факт, що для еволюції має значення не саме по собі виживання, а внесок кожної особини у генофонд популяції. У популяціях існують різні форми природного добору. Основними з них є три: рушійний, стабілізуючий і дизруптивний.

Рушійний (спрямований) добір відбувається у відповідь на односпрямовану поступову зміну середовища, або коли вид розширює свій ареал периферійні популяції пристосовуються до нових умов. Добір при цьому поступово зсуває середнє значення ознаки (норму, оптимальний фенотип) в той бік, а це веде до поступового заміщення старої норми, яка прийшла у невідповідність до нових умов, на нову норму (з числа існуючих фенотипів), яка виявилася більш пристосованою. Класичним прикладом рушійного добору є явище індустріального меланізму - поступове заміщення світлих форм у популяціях метеликів на темні у відповідь на забруднення середовища темними промисловими викидами в результаті промислової революції.

Стабілізуючий добір. За відносно стабільних умов середовища стабілізуючий добір елімінує (усуває) всі крайні відхилення як непристосовані і збегіає середнє значення ознаки – норму, яка встановилася раніше і

пристосованість якої вже доведена результатом попереднього добору. Це консервативна форма добору, яка зменшує мінливість ознаки, звужує норму реакції, підтримує стабільність фенотипу і не сприяє еволюційним змінам.

Дизруптивний (розсікаючий) добір. За умови тривалої і різноспрямованої зміни середовища дизруптивний добір зберігає крайні варіанти й елімінує середні, проміжні, варіанти. Добір при цьому розсікає популяцію на дві і більше субпопуляцій (дивергенція), кожна з яких однаково добре пристосована до умов існування. В результаті дизруптивний добір веде до появи у популяції різних фенотипів (поліморфізм). Класичний приклад дії дизруптивного добору - на океанічних островах, де дмуть сильні вітри, комахи або зовсім не мають крил, або мають дуже розвинуті крила. В обох випадках вони не зносяться вітром у море.

Статевий добір. Однією з форм природного добору є статевий добір. Його основу складають взаємостосунки між статями. У статевому доборі більшу активність мають переважно самці, що проявляється у бійках, співах, залицянні, демонстративній поведінці. Найсильніший самець або самець, що найбільш здатний привернути до себе увагу самки, має більше шансів залишити після себе численне потомство.

Індивідуальний і груповий добір. Індивідуальний добір веде до диференціального розмноження окремих особин, які мають перевагу в боротьбі за існування, груповий добір - до диференціального розмноження певної групи особин, яка вступила у конкурентні взаємовідносини з іншими групами. При груповому доборі закріплюються ознаки, корисні для групи в цілому, для окремої особини вони можуть бути і несприятливими.

4. Процес формування систематичних груп (таксонів) надвидового рангу називають макроеволюцією.

Процес макроеволюції вивчали різними методами: палеонтологічним; порівняльно – анатомічним; порівняльно – ембріологічним. А також сучасними методами: імунологічним; молекулярно – генетичним.

Виділяють такі напрямки еволюції: алогенез, арогенез і катагенез.

При алогенезі у організмів даної групи зберігаються характерні ознаки, тому їх рівень організації залишається незмінним.

Алогенна еволюція відбувається у межах однієї адаптивної зони, інтенсивне заселення зони забезпечується виникненням у організмів ідіоадаптацій — локальних пристосувань до певних умов існування. Приклад – адаптації комахоїдних до умов пристосування.

Арогенез — напрям еволюції, при якому з'являються нові морфофізіологічні ознаки, які забезпечують підвищення загального рівня їх

організації. Нові, у порівнянні з попередніми формами, прогресивні риси організації називають *ароморфозами*.

Поява ароморфозів дозволяє розселятися в нових, більш складних адаптивних зонах. Так, арогенез, раних земноводних забезпечив такі ароморфози, які дозволили їм перейти до наземного способу життя, більш складного, ніж водний. Періоди арогенної еволюції змінюються періодами алогенної еволюції — розселенням представників групи на різних територіях та виникненням різноманітних ідіоадаптацій.

Катагенез — шлях еволюції, який пов'язаний із заселенням організмами більш простішого середовища і, як наслідок, спрощенням їх загальної організації та способу життя. Наприклад, у асцидій внаслідок переходу до сидячого способу життя спрощується загальна організація, зникає хорда і нервова трубка (катагенна організація).

В еволюції існують 2 форми: філетична і дивергентна.

Філетична еволюція — це еволюція однієї групи, яка змінюється з часом. Наприклад, філогенетичні ряди коней, слонів та інших груп.

Дивергентна еволюція — це така еволюція, коли з однієї групи утворюється декілька похідних груп. Вона забезпечує утворенню в таксонах різних нових груп. Такі форми еволюції відбуваються на загальній генетичній основі. Можлива еволюція, яка відбувається на різній генетичній основі (для різних груп організмів) — це співвідносна конвергентна та паралельна еволюції.

Будь-яка еволюція призводить до розселення живих організмів. Вона відбувається двома шляхами: шляхом біологічного прогресу і біологічного регресу.

Біологічний прогрес характеризується:

- 1) збільшенням кількості представників даної групи;
- 2) розширенням ареалу;
- 3) активізацією видоутворення в різних таксонах даної групи.

Біологічний регрес приводить до зменшення філогенетичної групи, вимирання окремих груп. Популяційна структура людства.

Усі люди належать до одного біологічного виду *Homo sapiens*. Цей вид, як і види інших організмів, складається з популяцій. Популяцією людей називають групу людей, які населяють спільну територію і вільно вступають у шлюб. У формуванні популяцій людей головне значення і має не спільність території, а споріднені зв'язки між членами популяції.

Крім великих популяцій, існують малі популяції людей (деми, ізоляти).

Деми (від грец. $\delta\zeta\mu\omicron\varsigma$ — населення) — малі популяції чисельністю 1500-4000 осіб, характеризуються низьким природним приростом населення (25 % за

покоління), невеликою кількістю осіб, які походять з інших груп (1-2 %) і високою частотою внутрішньогрупових шлюбів (80-90 %).

Ізоляти (від франц. *isolez* – ізолювати, виділяти) – малі популяції чисельністю до 1500 осіб. В ізолятах природний приріст населення становить 20 % за одне покоління, кількість осіб з інших груп – менша 1 %, незначний рівень шлюбної імміграції впродовж декількох поколінь, частота внутрішньогрупових шлюбів – понад 90 %. Внаслідок високої частоти внутрішньогрупових шлюбів в ізолятах, якщо вони існують упродовж 4-х поколінь (приблизно 100 років), усі його члени є не менш як троюрідні брати і сестри. У таких популяціях можливий дрейф генів і перехід рецесивних патологічних генів у гомозиготний стан, що веде до збільшення частоти відповідних спадкових захворювань.

Демографічними характеристиками людських популяцій є такі показники: розмір, народжуваність, смертність, віковий і статевий склад, захворюваність, рід занять, економічний стан.

5. В різних популяціях спадкова гетерогенність знижує реальну пристосованість популяції людини так, як збільшується тиск добору та особин з певними генотипами і фенотипами. Тому виникло поняття про **генетичну обтяженість**. Значення генетичної обтяженості можливо оцінити, вводячи поняття летальних еквівалентів (ЛЕ).

Підраховано, що у перерахунку на гамету ЛЕ від 1,5 до 2,5, або від 3 до 5 на зиготу небажаних генів. Це означає, що в генотипі кожної людини за сумарним шкідливим впливом 3–5 рецесивних алелів, які в гомозиготному стані летальні.

Встановлено, що наявності небажаних алелів та їх комбінацій $\approx 50\%$ зигот не забезпечують передачу генів поколінням (наприклад, 80% зигот з геном гемофілії елімінується); 15 % організмів гине до народження; 50 % — під час та після народження; 3 % — не досягнувши репродуктивного віку; 10 % шлюбів бездітні.

Небажана дія генетичного обтяження проявляється також у зниженні здоров'я, розумових здібностей. Історичний розвиток людства внаслідок соціальних факторів майже не залежить від генетичної інформації, яка накопичена *Homo sapiens* в процесі еволюції. Але людство продовжує сплачувати за перспективи соціального розвитку, втрачаючи в кожному поколінні певну частину нащадків внаслідок їх генетичної обтяженості. Тільки це не означає, що через певний час генетична обтяженість приведе до загибелі людства, так як на різних рівнях організації живого діють біологічні антимутагенні механізми. Небажані мутації підпадають 41 під високий тиск

добору і частково елімінуються, а для зміни частот генів в популяціях потрібний значний час, зміна десятків та сотень поколінь.

Адаптація організмів до умов середовища і походження біологічної доцільності.

Під час еволюції крім загальної пристосованості в процесі еволюції виникають пристосування або адаптації для рішення організмом екологічних задач.

Окремі адаптації — це еволюційно обумовлені пристосування до конкретних факторів середовища, які постійно виникають, змінюються, зникають, самоудосконалюються.

Адаптації виникають у відповідь на конкретні екологічні задачі. Вони утворюються тільки при наявності в генофонді виду спадкової інформації, яка дозволяє зробити зміни у необхідному напрямку.

Є такі класифікації адаптацій:

1) за механізмом дії: – пристосування пасивного захисту (висока плодючість, забарвлення); – активного захисту, рух, добування їжі (вдосконалення апарату руху, НС, органів чуття...); – пристосування до суцільного способу життя (розподіл праці), до співжиття з іншими організмами (симбіоз, паразитизм).

2) залежно від характеру змін: – адаптації ускладнення та спрощення морфологічної організації.

3) за масштабом: спеціалізовані та загальні.

Адаптації забезпечують значну екологічну та еволюційну пластичність, засвоєння різноманітних екологічних ніш (сукупність умов середовища та способу життя даного організму).

Біологічна доцільність організації живих організмів проявляється у гармонії з морфологією, фізіологією, поведінкою організмів різних видів та середовищем їх існування. Доцільніше проявляється узгодженням будови і функції окремих частин і систем організму.

Як прояв адаптації так і біологічна доцільність є результатом дії природного добору. З багатьох випадкових мутацій природний добір зберігає та накопичує спадкові зміни, які мають біологічну цінність. Біологічна доцільність має відносний характер.

Роль іонізуючого випромінювання в мутагенній дії на людину особливо зросла у зв'язку з широким використанням джерел іонізуючого випромінювання у промисловості, сільському господарстві, медицині, з науковими цілями, з розвитком атомної енергетики, космічними польотами. Непередбачені негативні наслідки має аварія на Чорнобильській АЕС – найбільшій техногенній катастрофі сучасності.

Внаслідок аварії більш як 36000 гектарів території України забруднено радіонуклідами з щільністю по цезію-137 понад 1 кюрі на квадратний кілометр. Під вплив наслідків аварії на ЧАЕС потрапило 3427000 осіб.

Основними захворюваннями, які визнаються пов'язаними з наслідками аварії на ЧАЕС є переважно онкологічні захворювання системи кровообігу і нервової системи. Стан здоров'я потерпілих від аварії свідчить про тенденцію до його погіршення.

Аварія має негативні генетичні наслідки. Встановлено, що загальний рівень аберацій хромосом у дітей із зон радіаційного контролю втричі вищий, ніж у дітей, народжених у 1992 р. у відносно екологічно чистих районах. Пошкодження спадкового матеріалу соматичних клітин може призвести до різкого збільшення ракових захворювань, передчасного старіння, ослаблення захисних сил організму. Усе це впливає на народжуваність населення і веде до біологічного регресу.

6. На різних етапах суспільного розвитку люди робили спроби пояснити, яким чином людина виникла на Землі і яке місце вона займає в органічному світі. Релігії різних народів пояснювали походження людини надприродними силами, творінням бога. Поряд з ідеалістичними поглядами ще в глибоку давнину існували думки про те, що люди могли походити від якихось тварин: ведмедів (у Північній Америці), людиноподібних мавп (у Індонезії) і т. п.

У XIX ст. деякі вчені – Бюффон, Ламарк – звернули увагу на подібність людиноподібних мавп і людини, але всі вони підкреслювали духовні здібності людини, які, на їхню думку, могли мати тільки "божественне" походження. Ч. Дарвін у книзі "Походження людини і статевий добір" (1871) привів докази походження людини від мавпоподібних предків шляхом послідовних змін у результаті добору. У роботі Ч. Дарвіна підкреслювались в основному біологічні фактори, які визначали еволюцію людини. Соціальні фактори були розкриті Ф. Енгельсом у роботі "Роль праці у процесі перетворення мавпи на людину" (1876). Дарвін навів багато фактів походження людини від тварин, які пізніше були доповнені роботами багатьох вчених.

Дані порівняльної анатомії і фізіології людини і тварин показали подібність людини до ссавців як у загальному, так і в багатьох деталях. При порівнянні скелета і мускулатури людини і таких тварин, як собаки, коня, мавпи, були знайдені ті ж кістки і м'язи, що відрізнялися від людських лише за розмірами і деякими особливостями. Дивовижна подібність внутрішніх органів – серця, легень, органів травлення людини і тварин, а також ембріонального розвитку, вигодовування малят молоком тощо.

Дуже велика подібність до людини за низкою біохімічних показників людиноподібних мавп. Так, у шимпанзе, як і в людини, 4 групи крові, і людську кров відповідної групи можна переливати шимпанзе. При цитологічному аналізі встановлено, що структура хромосом шимпанзе багато в чому подібна до структури хромосом людини; диплоїдний набір хромосом шимпанзе дорівнює 48 (а в людини 46), у той же час диплоїдний набір хромосом інших мавп складає 54-78. Людиноподібні мавпи можуть хворіти тими ж хворобами, що і людина – тифи, сифіліс та ін.

У людини є рудиментарні органи, не пов'язані з виконанням якихось суттєвих функцій в її організмі.

У той же час, аналогічні органи у тварин виконують важливі функції.

На тваринне походження людини вказують і факти, що відносяться до ембріології. У своєму розвитку зародок людини проходить ті ж етапи, що і зародки інших хребетних тварин.

Наука доводить, що люди і сучасні людиноподібні мавпи виникли від спільного предка, якийжив у далекому минулому, а далі настала дивергенція людини і людиноподібних мавп. Так, людина і шимпанзе розійшлися близько 5 млн років, а людина й орангутан – понад 13-16 млн років тому.

Суттєвою морфологічною відміною людини від людиноподібних мавп є об'єм головного мозку. У людини він у середньому становить 1400-1600 см³, а у мавп – до 600 см³. Поверхня півкуль переднього мозку в людини в середньому дорівнює 1250 см², а в людиноподібних мавп – менше в 3,5-4 рази. Найважливішими якісними особливостями людини як біологічного виду є свідомість, мислення, її здатність до усвідомленої праці.

Контрольні питання.

1. Класифікації адаптацій.
2. Дайте визначення поняттю «деми».
3. Адаптація організмів до умов середовища і походження біологічної доцільності.
4. Дайте визначення поняттю «ізоляти».
5. Поясніть поняття «генетична обтяженість».
6. Якими ознаками характеризується біологічний прогрес?
7. Дайте визначення поняттю «катагенез».
8. Якими методами вивчають процес макроеволюції?
9. Які існують форми еволюції?
10. Які виділяють напрямки еволюції?
11. Опишіть поняття «популяційні хвилі».
12. Охарактеризуйте основні форми природного добору.

13. Назвіть найважливіші елементарні еволюційні фактори.
14. Еволюційні теорії.

ЛЕКЦІЯ № 12

ТЕМА «Предиктивна медицина як прикладний напрям генетичної екології».

ПЛАН

1. Сучасний стан медицини.
2. Концепція «З-П»-медицини.
3. Молекулярна медицина сьогодення і перспективи.

1. Сучасна медицина досягла значних успіхів. Завдяки зусиллям медиків переможено основні інфекційні захворювання, фактично поставлений на потік процес пересадки серця і нирок. У діагностиці захворювань людини використовуються сучасні комп'ютерні технології. Здавалося б, всі хвороби мусять відступити перед таким натиском досягнень сучасної медицини, проте аналіз стану здоров'я населення в нашій країні і в більшості зарубіжних країн показав, що в цілому воно не покращилось, а у ряді країн навіть сильно погіршилося. В Україні наслідком погіршення стану здоров'я населення є зниження тривалості життя. Згідно Біблії, дід Ноя, Мафусаїл, прожив 969 років. У це повірити досить складно. Значно простіше прийняти, що, за розрахунками геронтологів, біологічний ресурс організму людини складає ніяк не менше 120 років. Славнозвісний Парацельс вважав, що людина може прожити 600 років. А. Галлер і Ф. Гуфеланд (XVIII ст.) вважали, що межею людського життя є вік 200 років. І. Мечников і О. Богомолець говорили про 160 років. Розуміння того, що переважна більшість з нас «не доживає» 60–80-х років до своєї природної межі, вкрай песимістично характеризує сьогodнішню медицину, навряд чи виправдано іменовану іноді «охороною здоров'я»: сучасна медицина здоров'я людини не охороняє її або майже не охороняє.

Сучасна медицина — це «медицина ремонту», медицина пігулки або скальпеля. Нинішня класична медицина — це медицина поля битви, коли перед лікарем стоїть одне завдання — врятування життя людини, навіть якщо платою за це буде повна або часткова втрата здоров'я. В результаті поки у людини не з'явилися яскраво виражені симптоми якогось захворювання, звертатися до класичної медицини не прийнято. Лікареві такий пацієнт не цікавий, адже

існуюча система бюджетного фінансування покликана платити за відвідини хворим лікаря в поліклініці, за ліжко в стаціонарі, на якому лежить хворий і, нарешті, саме за пролікованого хворого.

Сьогодні кожна галузь медицини займається питаннями лікування захворювань певних органів і систем, кожен лікар пропонує свій вибір медикаментів, сильних хімікатів, що впливають на певні регуляторні процеси в організмі. Більш того, лікарі, як правило, не враховують, чим може закінчитися для здоров'я пацієнта призначення декількох медикаментів, оскільки недостатньо ясно уявляють собі результати їх сумісної дії.

Необхідно відзначити, що «стратегія пігулки» себе практично вичерпала. Сьогодні середня вартість розробки одного препарату до його виходу на ринок складає більше 1 млрд доларів. При цьому не тільки практикуючі лікарі, але і фармакологи визнають, що «стратегія пігулки» ефективна не більше ніж у 30 % випадків. Деякі вчені вважають, що неефективність, або навіть шкідливість фармпрепаратів, досягає 85 % випадків.

Сьогоднішня ситуація в медицині — це не провина організаторів медицини і, тим більше, практикуючих лікарів. Так склалося історично. Медицина впродовж свого історичного розвитку основну увагу приділяла хворій людині, акцентуючи її на вченні про хворобу (нозології), тому інформація про здорову людину і про так звані донозологічні стани, що передують розвитку хвороби, залишалася в тіні. Розуміючи принципову ущербність положення, що склалося в медицині, необхідно задуматися над новою медичною парадигмою, що забезпечує новий підхід і до здоров'я, і до лікування.

Тенденції розвитку національних систем охорони здоров'я економічно розвинених країн сьогодні концентруються навколо досягнень напряму, що активно розробляється, який отримав назву предиктивної, превентивної та персоналізованої медицини (ПППМ), або, як її ще називають, «3П»-медицини. Так, концепція ПППМ зацікавила і організаторів міжнародних конференцій, що включили профільні доповіді в програми форумів з інновацій в Кембріджському і Оксфордському університетах (2010 і 2012 рр.), а також у програми 10-го Міжнародного симпозіуму з біопредикторів (Дрезден, Німеччина, 2011 р.) і Першого Європейського конгресу з ПППМ, який пройшов у вересні 2011 р. в Бонні, заснувавши Європейську асоціацію з ПППМ (EPMA) і давши життя новому міжнародному журналу «The EPMA Journal».

Практичне впровадження інноваційних технологій на користь предиктивної діагностики, цілеспрямованих профілактичних заходів і персоналізованого лікування пацієнтів в системі охорони здоров'я є центральною ідеєю Європейської асоціації з ПППМ. Національні інститути

здоров'я (США) включили ПППМ у п'ятірку пріоритетних галузей розвитку медицини в ХХІ столітті, а директор і засновник міжнародної програми «Геном людини» професор Ф. Коллінз заявив, що «... медична аудиторія відчуває дефіцит у розвитку засобів і методів предиктивної медицини...»

2. Що ж означає кожна «П» в концепції «3П»-медицини?

Предиктивна медицина — аналог словосполучення «передбачувальна медицина». Сенс її полягає у визначенні індивідуальної схильності до розвитку захворювань на молекулярно-генетичному рівні, обумовлених мутацією і генетичними поліморфізмами.

Мета предиктивної медицини — це раннє виявлення спадкової схильності людини до захворювань, що може дозволити своєчасно проводити профілактичні заходи для попередження їх розвитку, поліпшити стан здоров'я, підвищити якість і збільшити тривалість активного періоду життя. Предиктивна медицина повинна навчити людину жити в гармонії зі своїми генами. Превентивна медицина — це медицина профілактична, принципами якої є не пасивне очікування хвороби, а проведення застережливих і коригуючих заходів задовго до розвитку хвороби. Ця медицина орієнтована, насамперед, на підтримку здоров'я, поліпшення його якості, на попередження процесів передчасного старіння організму. Ще Авіценна говорив, що «людина може бути не хворою, але і не здоровою».

На жаль, в наше століття високих технологій більшість населення знаходиться в «пограничній зоні» між здоров'ям і хворобою. Скорочення цієї «пограничної зони» у бік здоров'я — основне завдання, вирішення якого покладене на превентивну медицину. За даними звіту американського Інституту медицини (1999 р.), застосування профілактики, заснованої на генетичному тестуванні, дозволяє щорічно запобігти 100 тис. прогнозованих смертей, 3 млн медичних помилок, близько 2,5 тис. алергічних реакцій на медичні препарати, 2,2 млн хірургічних операцій.

Персоналізована медицина є спробою перейти від наукових досліджень і терапевтичної практики, значною мірою орієнтованих на середньостатистичного пацієнта, до досліджень і практики, які були б чутливими до унікальних біо логічних і особистісних особливостей конкретного пацієнта. При цьому наявна тенденція зводити поняття персоналізації до обліку унікальних генетичних, як і інших біологічних, маркерів в діагностиці, прогнозі та лікуванні захворювань.

Для вираження специфіки особистісного підходу деякі вчені пропонують включити в «3П»-медицину ще одне «П», що має на увазі сумісну (participatory) медицину.

Особистісний аспект в даному випадку реалізується найадекватніше у праві і здатності пацієнтів брати участь в ухваленні найбільш істотних медичних рішень, які їх стосуються. Вказівки на необхідність персонального підходу до хворого висловлювалися корифеями медицини в різні часи. Наприклад, Парацельс вважав, що «важливіше знати, ким є хворий, ніж те, на яку хворобу він хворіє». Унікальний вчений, клініцист, філософ Д.Д. Плетньов вважав, що «хворою людиною не є прихованим усередині нього патологоанатомічним препаратом, що виявляється тими або іншими об'єктивними і суб'єктивними ознаками: хворим є вся людина. Як діагноз хвороби, так і терапія повинні бути строго індивідуальними. Лікар має справу з тими або іншими анатомічними ураженнями серця або судин, з порушенням їх функціональних пристосувань, з порушенням функціональних координацій різних органів і систем у того або іншого індивідуума у зв'язку з умовами його конституції, соціального устрою, побуту, праці, звичних інтоксикацій...».

Активне впровадження в практику моделі ПППМ можливе завдяки досягненням геноміки, протеоміки, метаболоміки і біоінформатики, що дозволяють проникати всередину біоструктур і створювати в них умови для візуалізації осередків ураження, прихованих від очей клініцистів. Так, вирішальним кроком у створенні моделі ПППМ стала розшифровка генома людини. З'явилася можливість отримувати наукову інформацію про індивідуальні особливості конкретного пацієнта, що дозволяє визначати характер виникнення і перебігу захворювання, а також реакцію на певні види лікування. Разом з тим велика комплексність генома людини, неможливість функціонально охарактеризувати ряд рідкісних мутацій створюють тенденцію до деякого скепсису в науковому суспільстві відносно застосовності на практиці повногеномних даних.

Слід вважати, що більшість перспективних досліджень в області ПППМ будуть засновані на даних постгеномних технологій, що інвентаризують в організмі людини результати генної експресії на різній стадії: матричні та інші РНК (транскриптоміка), білки (протеоміка) і, нарешті, метаболіти (метаболоміка).

Транскриптоміка — інвентаризація РНК за допомогою технологій мікрочіпів і високопродуктивного секвенування нуклеїнових кислот. Це дозволяє, наприклад, диференціювати окремі види раку і їх підтипи, що потребують різних схем лікування. Є відомості про застосування підходів транскриптоміки до ряду інших захворювань: серцево-судинних, ревматичних, неврологічних та ін.

Підходом ПППМ, що інтенсивно розвивається, є використання протеоміки. Для пошуку критеріїв розмежування між станом здоров'я і хворобою

протеоміка повинна визначити повний набір білків, що асоціюються з конкретним фізіологічним або патологічним станом. Саме протеоміку розглядають як пріоритетну галузь для виявлення біомаркерів. Стійкі зміни у вмісті багатьох молекул-біомаркерів є індикатором неблагополуччя, що починається, а вчасно вжиті профілактичні заходи у багатьох випадках дозволяють відвести загрозу хвороби.

Серед протеомних методів, перспективних для ПППМ, слід зазначити білкові біочіпи, на яких іммобілізовані зв'язуючі білки — антигени, антитіла, ферменти, мас-спектрометричну візуалізацію тканин людини, або іміджинг, та ін. Визначення низькомолекулярних продуктів різного походження визначають як окрему галузь ПППМ в діагностиці — метаболоміку.

Метаболом людини містить більше 5000 низькомолекулярних метаболітів. Деякі з них можуть бути індикаторами патологічних станів. Встановлено ряд змін метаболома при ішемії, діабеті, нейродегенеративних хворобах, злоякісних пухлинах.

Як же осмислити дані метаболоміки, геноміки та протеоміки в цілому? Цю задачу покликана розв'язувати біоінформатика із застосуванням методів математичного моделювання. Вже найближчим часом результати генотипування і фенотипування, піддані комп'ютерній обробці, будуть використовуватись у створенні єдиних інформаційних баз, необхідних для біомоніторингу індивідуального стану, тобто в рамках завдань ПППМ, що базується на принципах біопредикції і біопревенції з етапом доклінічної діагностики.

Доклінічна діагностика повинна, поперше, вміти своєчасно визначати генетичну схильність до виникнення конкретної патології; по-друге, з високою достовірністю визначати кількісний показник ризику виникнення патології на її доклінічному (і, як правило, безсимптомному) етапі; по-третє, в ході стеження за динамікою біомаркерів і біопредикторів контролювати відповідні реакції осіб з групи ризику на фармакопревентивні заходи. Як вже зазначалося, сучасний рівень світової фундаментальної науки і, зокрема, стрімкий розвиток таких галузей науки, як імунологія, молекулярна біологія і генетика, біоінженерія і медична нанотехнологія, є базою, без якої існування ПППМ неможливо представити. Розглядаючи в цьому відношенні рівень розвитку медичної науки більшості країн, слід констатувати, що лише серйозні якісні перетворення у сфері фундаментальних напрямів медичної науки, її розвиток відповідно до світових тенденцій і широка міжнародна інтеграція можуть сприяти формуванню наукової бази, необхідної для впровадження в практичну охорону здоров'я принципів ПППМ.

Найважливішим моментом у вирішенні вказаних питань є радикальне перетворення існуючої системи медичної освіти і підготовки висококваліфікованих науково-педагогічних кадрів, оскільки функціонуюча сьогодні достатньо консервативна і недостатньо мобільна система вищої медичної освіти за своєю ідеологією, формою, змістом і кінцевим результатом не відповідає сучасним викликам і вимогам, неспроможна забезпечити повною мірою підготовку фахівців нової генерації, особливо в проривних галузях суспільного здоров'я і медичної науки.

Місцем реалізації та розробки даної стратегії можуть стати кафедри, а пізніше — факультети ПППМ на базі провідних медичних вузів. Перехід на нову модель медицини — ПППМ потребує вирішення принципово нових завдань організаційного, технологічного і інноваційного характеру, їх поетапної реалізації, співзвучно із завданнями практичної охорони здоров'я і світовими тенденціями його розвитку. Зміна парадигми мислення і орієнтації лікарів і керівників охорони здоров'я з переважно лікувально-діагностичного на переважно предиктивний, превентивний, персоналізований процеси при активній участі пацієнтів потребуватиме від держави і суспільства серйозних зусиль, але все окупиться зниженням захворюваності і збільшенням якості і тривалості здорового життя.

3. Розшифровка будови генома людини різко підвищила інтерес до генетичних проблем людини, в тому числі і до спадкових захворювань. Велике число вчених світу сприяли тому, що Міжнародний проект «Геном людини» відкрив нову сторінку в пізнанні людиною самої себе в навколишньому світі, у відкритті категорії нових хвороб, нових не тому, що їх не було, а тому, що ми не знали причини таких станів. Завдяки виконанню проекту вдалося провести ідентифікацію дуже багатьох генів, вивчити молекулярні причини і механізм розвитку спадкових хвороб, описати нові класи спадкових хвороб – мітохондріальні, хвороби експансії нуклеотидних повторів, хвороби геномного імпринтингу, гетерохроматинові і епігенетичні хвороби. Генетики в усьому світі відразу ж скористалися в практичній роботі цими знаннями і показали значне місце зазначених хвороб в патології людини. Молекулярна медицина була поділена на 3 частини: молекулярну діагностику, профілактичну медицину і генну терапію (введення нуклеїнових кислот в клітку з метою лікування). Найбільшого успіху в розвинених країнах сьогодні досягли молекулярна діагностика та попереджувальна (передективна) медицина.

Що ж до генної терапії спадкових і неспадкових хвороб, то вона, стрімко розвиваючись, все ще має масу невирішених проблем, тому що при генній терапії ген набуває функції лікувального препарату і забезпечує

індивідуальність лікування хворого. Про цю основоположну властивість молекулярної медицини майже 2 сторіччя тому здогадався великий терапевт Мудров. Індивідуальність лікування в молекулярній медицині можна проілюструвати лікуванням раку за допомогою генної терапії, яка почала розвиватися в останні роки. Так, якщо приготувати вакцину з шматочка пухлини конкретної людини, то її можна застосувати для його ж лікування. Крім цього шляху, стало можливим зупинити зростання пухлини, позбавивши її клітини «безсмертя», яким ракові клітини відрізняються від звичайних, повернути їм властивість апоптозу (програмованої загибелі). Якщо таке лікування вдається, то ракові клітини гинуть, а людина одужає. Така генна корекція вже врятувала деяких хворих і інтенсивно розробляється в світі генної терапії. Як тільки розробники досягнуть стійких позитивних результатів, такий вид лікування стане доступним.

Проте всі методи генної терапії, які використовуються в даний час, носять характер «подвійних технологій», тобто вони можутьвилікувати хворого, але вони ж можуть стати брудною генною зброєю, дію якої не можна зареєструвати органолептичними властивостями людини: вона невидима, не відчутна, легко здійснима, тому що технології її приготування не складні (кухонний тероризм). Вчені світу зайняті пошуком виживання на випадок такого тероризму. І найбільш ефективним способом виявилось зміцнення імунітету. Якщо говорити про етнічний тероризм, то його можна запобігти лише, завдяки державному контролю. Профілактична медицина є найбільш перспективним напрямком молекулярної медицини, а її розвиток визначається розширенням числа генетичних тестів, які дозволяють застосовувати досімptomатичну діагностику спадкових хвороб, для яких розроблені методи ефективної терапії, що позитивно впливають на показники дитячої смертності.

Реалізувалася можливість виявлення носійства патологічних генів в родинах високого ризику спадкової патології. Реальною стала допологова діагностика, як метод однозначного прогнозування та вторинної профілактики. Розроблено підходи до генетичного тестування генів схильності до спадкових захворювань, які проявляються в дорослому періоді, онкогенетичних захворювань і поширених мультифакторіальних хвороб. Спокусливим виявилось впровадження «генетичного паспорта» і можливість створення етнічних баз даних. Проте всі ці можливості, які відкрилися, базуються на розвитку технології діагностики спадкової патології. Без точного діагнозу використання профілактичної медицини нереально, чим вище рівень діагностики спадкової патології, тим ефективніше розвиток всіх складових молекулярної медицини.

Рівень діагностики забезпечується:

- Високим рівнем медико-генетичного консультування (оцінкою історії сім'ї, хвороби; зовнішніх даних людини і його внутрішніх органів; аналізом родоводів).

- Оцінкою біохімічних характеристик людини, яка відображає правильність роботи генів.

- Адекватною оцінкою виявленої мутації як причини фенотипічних проявів.

Сьогодні розроблено широкий спектр генетичних тестів, що дозволяють здоровій людині дізнатися про свої потенційні небезпеки, які заковані на ДНК. Перша реакція у кожної людини, котра дізналася про таку можливість, позитивна, кожен готовий її отримати. Але можливість генетичного тестування вносить радикальні зміни в підходи до діагностики, профілактики та лікування багатьох захворювань людини. Медичне застосування генетичного тестування піднімає ряд етичних, правових і соціальних питань. Наявність «поганого» гена на нитці ДНК ще не означає що цей ген «запрацює» і створить складну медичну проблему для його власника. Відповідно до непорушної істини генетики, відповідно до якої «кожен ген реалізується в умовах зовнішнього середовища», володар патологічного гена може ніколи не захворіти. Разом з тим, знання того, що ти є потенційним носієм тієї чи іншої хвороби, навряд чи позитивно вплине на життєвий комфорт і, безумовно, буде вносити елемент приреченості. Ми ще не готові керувати системою свого організму так розумно, як вона влаштована, але прагнути до цього сьогодні вже треба: досягнення науки не зупинити і про себе треба знати все можливе, як і про навколишній світ в межах тих розумних обмежень, які не перетворюють життя кожного в пекло.

У документах Незалежної експертної групи Європейської комісії ЄС та інших міжнародних організацій використовується широке визначення поняття генетичне тестування. Під ним розуміється «будь-який тест, що виявляє генетичні дані (генетичну інформацію)».

Генетична інформація – дані «про характеристики окремих осіб, які ними успадковані, отримані шляхом аналізу нуклеїнових кислот або одного наукового аналізу». При використанні генетичних тестів неминуче виникають етичні проблеми, вони стосуються питань використання особистої генетичної інформації. Генетичні дані дозволяють з досить високою ймовірністю передбачити майбутній стан здоров'я людини, здорового на момент обстеження. Саме тому небезпечно використання цих даних для обмеження його прав і дискримінації третіми сторонами. Генетичні знання виявляють характер впливу на сім'ю, нащадків обстежуваного, факторів зовнішнього середовища, розкривають інформацію, значення якої легалізується на підставі аналізу біологічних зразків і навіть в процесі їх збору. Багато країн світу

досягли врегулювання складних етичних і правових проблем під час збирання і оцінки генетичної інформації за допомогою створення спеціальних юридичних документів. В даний час для країн-членів Ради Європи, і Росії зокрема, рекомендовано вважати, що генетичне тестування, обґрунтоване медичними показниками, має бути невід'ємною частиною спектру медичних послуг для населення, але воно не повинно нав'язуватися, а має бути справою вільного особистого вибору. Для поширення інформації про доступні генетичні тести повинні бути обрані відомі та надійні джерела. Національні системи охорони здоров'я зобов'язані забезпечити рівну доступність генетичного тестування всім, хто його потребує.

Основним показанням для проведення генетичних тестів є наявність у сім'ї тих чи інших спадкових захворювань, ризик яких для пацієнта відноситься до категорії високого. Для того, щоб потенційний носій даного патологічного гена міг вибудувати своє життя так, що захворювання ніколи не проявиться, він повинен мати підтвердження наявності у нього патологічного гена і створити собі такі умови, за яких цей хворий ген не виявиться.

Підставою для проведення генетичного тестування є медична користь такого тестування для пацієнта. Виникають певні етичні проблеми в тих випадках, коли проводиться генетичне тестування на спадкові захворювання з пізнім віком початку, для яких немає ефективних методів діагностики та лікування, і на спадкову схильність до широко поширених захворювань. Накопичений досвід дозволяє вважати, що досимптоматичне тестування на захворювання з пізнім віком початку має бути доступне дорослим з високим ризиком, які хочуть цього, навіть за умови відсутності лікування. Але такого тестування має передувати відповідне консультування та отримання інформованої згоди пацієнта.

При цьому повинні дотримуватися такі умови:

- отримана інформація буде використана для попередження шкоди тому, хто тестується, його сім'ї, майбутнім дітям та ін;
- пацієнт повністю інформований про обмеження тесту, включаючи можливість неінформативних результатів і неможливість передбачити вік початку і тяжкість симптомів;
- пацієнт здатний сприймати інформацію і дати на її основі згоду;
- є програма консультування та психологічної підтримки осіб, які пройшли тестування.

Найбільший інтерес у лікарів і пацієнта викликає тестування на схильність до широко поширених захворювань, які значно впливають на тривалість життя, захворюваність та інвалідність населення Планети. Але наявний нині досвід дає підставу вважати, що таке тестування поки що створює більше етичних

проблем, ніж вирішує клінічні задачі. Тому тестування генетичної схильності в осіб із сімейним накопиченням серцевосудинних, онкологічних та інших частих хвороб може проводитися лише за умови, що отримана інформація буде ефективно використана для профілактики та лікування.

У світлі мінливої економічної та соціальної ситуації в нашій країні особливе значення набувають потенційні факти негативного впливу тестування на життя людини в суспільстві.

Тому дуже важливо забезпечити таку організацію тестування, при якій роботодавці, страхові компанії, школи, урядові установи та інші треті сторони не будуть мати доступу до результатів тестування. Для того щоб генетичне тестування не завдало шкоди тому, хто проходить тестування, воно повинно супроводжуватися медико-генетичною консультацією, в результаті якої буде представлена найбільш важлива інформація, визначений прогноз появи захворювання і тяжкості його перебігу. Але медико-генетичному консультуванню повинно передувати інформаційна згода, під якою розуміється добровільне підтвердження пацієнтом його згоди брати участь у тому чи іншому дослідженні. Інформаційній згоді передують повне ознайомлення пацієнта з усіма видами передбачуваних досліджень, можливими результатами і варіантами способу дій на основі отриманих результатів дослідження. Після проведеного ознайомлення інформаційна згода обов'язково документується підписом хворого з зазначенням дати, для прийняття рішення хворому надається будь-який необхідний для нього час.

При проведенні генетичного тестування особливого значення набуває потенційна можливість розголошення лікарської таємниці. Для того щоб уникнути такого ускладнення, необхідно розробити механізм відповідальності всіх тих, хто так чи інакше буде мати доступ до цієї інформації. Найбільш доцільним слід визнати встановлення дисциплінарної, адміністративної та кримінальної відповідальності за розголошення лікарської таємниці при проведенні генетичного тестування на рівні законодавчих актів. Гарантія конфіденційності відомостей, які становлять лікарську таємницю, повинна бути згадана у відповідному Указі Президента країни, який стосується професійної діяльності.

Не менш важлива проблема виникає при проведенні генетичного тестування в ситуаціях, коли потрібно інформувати родичів пацієнта. За прийнятими Основами законодавства лікар не має права передавати відомості про пацієнта будь-яким особам без його згоди, незалежно від ступеня споріднення, і це має суворо дотримуватися на всіх етапах спілкування з родиною. Найбільш етично складна проблема виникає при необхідності медикогенетичного консультування подружжя, коли в одного з них ризик

спадкової патології вище ніж в іншого. У такій ситуації зустріч лікаря з подружжям при першому звертанні може бути спільною, а після встановлення спадкової патології або високого ступеня її ризику кожна людина повинна консультиватися індивідуально. У випадку, якщо в одного з подружжя виявляється необхідність передати свою інформацію іншій людині, то він це робить сам або в присутності лікаря. Характер консультивання з медикогенетичним питань осіб, що вступають у шлюб, повинен бути абсолютно добровільним і результати обстеження, що становлять медичну таємницю, можуть бути повідомлені його майбутньому чоловікові тільки за згодою обстеженого.

При проведенні генетичного тестування зміни, виявлені в одного хворого, так чи інакше будуть зачіпати інтереси інших членів сім'ї, які мають спільність генетичної інформації, тобто виникне необхідність їх інформування про ступінь ризику розвитку спадкової патології. Лікар повинен зберегти конфіденційність інформації про пацієнта і разом з тим повідомити йому необхідність передачі цієї інформації тим його родичам, яким загрожує високий ризик розвитку аналогічного захворювання. Таким чином, проведення генетичного тестування, яке в найближчому майбутньому буде більше поширюватись, зачепить інтереси кожної людини, усіх членів сім'ї, популяції і співтовариства.

Для того щоб це досягнення цивілізації принесло користь пацієнтові і суспільству, щоб воно не стало «подвійною технологією», небезпека якої буде вище її користі, необхідно в терміновому порядку поширити серед населення і фахівців точну інформацію про можливості сучасної медицини, оцінити існуючу та потенційну небезпеку для здоров'я, впровадити розуміння того, що високі сучасні технології здатні розшифрувати систему людського організму до рівня молекул. Але це не означає, що розшифровка геному, всіх мутацій, які відбулися в ньому, відразу зробить нас – жителів планети Земля – хворими людьми. Насправді, проникнення в таємницю роботи геному вимальовує перед людиною вірний спосіб життя (для кожного індивідуальний), який дозволить людині гармонійно розвиватися і жити у відповідності зі своєю генетичною програмою, не скорочуючи її за рахунок незнання.

Найбільший ворог сьогоднішньої людини – дисгармонія з світобудовою. Його можна перемогти кожній людині окремо і всім разом, але для цього необхідне повернення до високої духовності, як найбільш сильно постраждалої частини людського буття. І тоді переможе відновлювальна та профілактична медицина.

Контрольні питання.

1. Дайте визначення поняттю «генетична інформація».

2. Що є основним показанням для проведення генетичних тестів?
3. Як досягти високого рівня діагностики?
4. Які Вам відомі досягнення розвитку технології діагностики спадкової патології?
5. Яка мета предиктивної медицини?
6. Що таке транскриптоміка?
7. Опишіть сучасний стан медицини.
8. Дайте визначення поняттю «предиктивна медицина».
9. Що Вам відомо про генетичне тестування?
10. Охарактеризуйте концепції «3П»-медицини.
11. Охарактеризуйте міжнародний проект «Геном людини».
12. Опишіть проблеми, що виникають при проведенні генетичного тестування.
13. Що розуміють під поняттям «генетичне тестування»?
14. Підходи 3-П медицини.

САМОСТІЙНА РОБОТА

№ з/п	Назви тем та короткий зміст за навчальною програмою
1	<p>Тема 1. Позахромосомні фактори передачі спадкової інформації.</p> <p>Зміст</p> <p>1.1. Пластидна спадковість.</p> <p>1.2. Мітохондріальне успадкування.</p> <p>1.3. Плазмідне успадкування. Особливості різних типів плазмід. Використання плазмід у дослідженнях генетичної екології.</p> <p>1.4. Цитоплазматичне спадкування.</p> <p>1.5. Спадкування позахромосомних генетичних елементів.</p>
2	<p>Тема 2. Будова клітини. Механізми підтримання структури та функцій клітини за дії несприятливих факторів середовища.</p> <p>Зміст</p> <p>2.1. Утворення клітини – якісний етап еволюції.</p> <p>2.2. Клітина – складна відкрита динамічна система.</p> <p>2.3. Клітинні мембранні структури: будова та функції.</p> <p>2.4. Механізми дії стресових факторів на клітинному рівні.</p> <p>2.5. Молекулярно-генетичні основи підтримання клітинного гомеостазу.</p> <p>2.6. Сучасна клітинна теорія. Можливості та перспективи використання цитотехнологій.</p>
3	<p>Тема 3. Розшифровка геному людини.</p> <p>Зміст</p> <p>3.1. Будова геному людини.</p> <p>3.2. Вивчення геному людини в рамках міжнародної програми «Геном людини».</p> <p>3.3. Методи дослідження геному людини.</p> <p>3.4. Медичні та етичні аспекти дослідження геному людини.</p>
4	<p>Тема 4. Етичні та соціальні аспекти генної інженерії.</p> <p>Зміст</p> <p>4.1. Поняття про генну інженерію.</p> <p>4.2. Використання методів генної інженерії для вивчення фундаментальних проблем генетики та екології.</p> <p>4.3. Проблеми екологічної безпеки у галузі генної інженерії.</p> <p>4.4. Морально-етичні і правові проблеми при клонуванні.</p> <p>4.5. Сучасний стан та проблеми правових відносин генетичної безпеки.</p>

5	<p>Тема 5. Трансгенез у рослинництві та його екологічні наслідки.</p> <p>Зміст</p> <p>5.1. Мета створення трансгенних рослин.</p> <p>5.2. Отримання трансгенних рослин.</p> <p>5.3. Агротехнічні та екологічні ризики, пов'язані з використанням трансгенних рослин.</p> <p>5.4. Генно-інженерні підходи до створення інтенсивних технологій в харчовій галузі.</p> <p>5.5. Ризики неконтрольованого поширення генно-модифікованих рослин.</p> <p>5.6. Екологічні проблеми, пов'язані з використанням трансгенних рослин.</p> <p>5.7. Методика оцінки ризику та попередження можливих несприятливих ефектів ГМО.</p>
6	<p>Тема 6. Значення генної інженерії для здоров'я людини.</p> <p>Зміст</p> <p>6.1. Медицина і генно-модифіковані організми.</p> <p>6.2. Генна інженерія сільськогосподарських тварин.</p> <p>6.3. Система біобезпеки та правове регулювання при створенні, випробуванні, транспортуванні та використанні генетично модифікованих організмів.</p> <p>6.4. Напрями правового регулювання ГМО в Україні.</p>
7	<p>Тема 7. Міжнародні проекти, присвячені вивченню взаємодії генів та факторів навколишнього середовища.</p> <p>Зміст</p> <p>7.1. Міжнародний проект «Геном людини».</p> <p>7.2. Міжнародний проект «Гаплоїдний геном».</p> <p>7.3. Міжнародний проект «Спадковість».</p> <p>7.4. Український стартап «Myhelix».</p> <p>7.5. Міжнародний проект «Геном 10К».</p>
8	<p>Тема 8. Біологічна та соціальна спадковість. Охорона генофонду.</p> <p>8.1. Генофонд популяції.</p> <p>8.2. Фактори, що впливають на генофонд популяції.</p> <p>8.3. Медико-соціальні аспекти охорони здоров'я матері та дитини.</p> <p>8.4. Генетичний моніторинг як засіб підтримання генетичної безпеки популяції.</p>

СЛОВНИК ТЕРМІНІВ

Аутосома – будь-яка нестатева хромосома.

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

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

Вади розвитку – структурні порушення, що виникають у пренатальний період, виявляються відразу або через певний час після народження і викликають порушення функції органу.

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

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

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

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

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

Генетична карта хромосоми — це схема взаємного розташування і відстані генів, локалізованих у цій хромосомі.

Генетичний код – інформація, що існує у вигляді особливої послідовності азотистих основ у ДНК.

Генетично модифіковані продукти харчування (генетично змінені продукти, або трансгенні) – види харчової продукції, що мають нову, невластиву для себе комбінацію генетичного матеріалу, переміщеного завдяки техніці генетичної інженерії.

Генна експресія – молекулярний механізм реалізації спадкової інформації, завдяки якому ген виявляє свій потенціал конкретною фенотиповою ознакою організму.

Генні мутації – це стабільні зміни хімічної структури генів, що повторюються в наступних циклах реплікації та виявляються в нащадків у вигляді нових варіантів ознак.

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

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

Генотип – система взаємодіючих генів організму. **Генофонд** – сукупність генів популяції.

Генофонд – сукупність алелей, що входять до складу популяції.

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

Гібрид – нащадок від схрещування між двома генетично різними організмами.

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

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

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

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

Домінантний – алель або ознака, що проявляється в гетерозиготі.

Еколого-генетичний моніторинг – комплекс заходів, спрямованих на відслідковування виникнення і поширення патологій, пов'язаних з пошкодженням генетичного апарату.

Інбридинг – схрещування між спорідненими особами. **Інтрон** – некодуючі нуклеотидні послідовності в еукаріотичній ДНК, що поділяють на частини ген.

Каріотип – сукупність хромосом клітини, яка характеризується їх числом, розмірами і формою.

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

Комутагени – речовини, які підвищують ефекти середовищних мутагенів, хоча самі по собі не здатні до мутагенної дії та не мають власної мутагенної активності.

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

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

Мінливість – відмінності між особинами одного виду – предками і нащадками, які виникають внаслідок змін спадкового матеріалу або внаслідок впливу екологічних факторів.

Монозиготні близнюки – близнюки, які розвиваються з однієї зиготи.

Мутагени – чинники, що викликають мутацію.

Мутагенез — процес виникнення або штучного одержання успадковуваних змін у геномах осіб, які проявляються через зміни у фенотипах.

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

Мутації – будь-які зміни структури ДНК, що можуть виникнути без видимих причин (спонтанно) або бути індукованими впливом зовнішнього середовища на організм.

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

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

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

Плейотропія – вплив одного гена на кілька фенотипних ознак.

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

Поліморфізм – наявність у популяції кількох форм гена.

Поліплоїд – клітина, тканина чи організм, що має три або більше наборів хромосом. Поліфагія – надмірний апетит, обжерливість.

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

Прогерія – передчасне старіння організму.

Рекомбінація – процес перерозподілу генетичного матеріалу батьків при передачі нащадкам, що призводить до створення нової комбінації генів.

Реплікація – процес самовідтворення молекул ДНК, який відбувається в результаті комплементарного синтезу нового ланцюга ДНК на існуючому матричному ланцюгу.

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

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

Спадковість – це властивість всіх живих організмів, яка полягає в здатності передавати наступному поколінню ознаки і особливості розвитку. Завдяки цьому досягається схожість між поколіннями.

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

Тератогени – чинники, які викликають порушення розвитку.

Тератоми – природжені аномалії чи уроджені вади розвитку.

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

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

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

Фен – ознака організму.

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

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

Фенотип – сукупність всіх ознак (зовнішніх і внутрішніх) і властивостей організму, які можна спостерігати при анатомічних, фізіологічних, морфологічних і цитологічних дослідженнях. Фенотип – це реалізація генотипу за певних умов зовнішнього середовища.

Хімічні реакції – це явища, при яких одні речовини, що мають певний склад і властивості, перетворюються на інші речовини – з іншим складом й іншими властивостями.

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

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

Хромосоми – ниткоподібні щільні тільця, видимі у світловий мікроскоп тільки впродовж поділу клітини. Вони утворюються в результаті ущільнення і спіралізації хроматину.

Хромосомні хвороби – захворювання, зумовлені геномними (зміна числа хромосом) і хромосомними (зміна структури хромосом) мутаціями. Геномні, хромосомні і генні аберації в соматичних клітинах є наслідком дії мутагенних екологічних факторів.

Чиста лінія – потомство, що отримане лише від одного батьківського організму, яке має з ним повну схожість по генотипу.

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Базова

1. Градович Н.І., Кропивка С.Й. Генетична екологія : навч. посіб. Львів: ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького, Львів, 2019. 108 с.
2. Гречаніна О. В. Медична генетика. К. : Медицина. 2006. 536 с.
3. Кандиба Н. М. Генетика : курс лекцій : навч. посіб. Суми : Університетська книга, 2013. 397 с.
4. Лановенко О.Г. Генетика людини: Курс лекцій : навч. посіб. для студентів біологічних спеціальностей університетів. Херсон: ФОП Вишемирський В.С., 2019. 202 с. URL: <http://www.kspu.edu/eKhSUIR.kspu.edu>
5. Лановенко О.Г. Генетика. Закономірності та механізми спадковості: підручник у 2 частинах. Херсон : ФОП Вишемирський В.С., 2019. 312 с.
6. Марценюк М. Генетика : конспект лекцій. Миколаїв : МНАУ, 2015. 152 с.
7. Помогайбо В.М., Петрушов А.В. Генетика людини. К.: Академія, 2014. 325 с.
8. Сіренко А. Г. Лекції та задачі з генетики. Івано-Франківськ : Голіней О.М., 2018. 300 с.

Допоміжна

1. Біотехнологія з основами екології : навчальний посібник / Трохимчук І.М., Плюта Н.В., Логвиненко І.П., Сачук Р.М. Київ : Видавничий дім «Кондор», 2019. 304 с.
2. Дробик Н. М., Гуменюк Г. Б., Грубінко В. В. Лабораторний практикум з біотехнології. Тернопіль, 2019. 124 с.
3. Комарова І. О. Генетика. Криворіз. держ. пед. ун-т, 2021. URL: <https://doi.org/10.31812/123456789/4164>
4. Конєва О.Ю. Міжпопуляційні відмінності параметрів ДНК – комет гемоцитів молюсків *Lymnaea stagnalis* з регіонів з різноманітним екологічним навантаженням. *Цитологія*. 2013. Т.55, №7. С. 475–481.
5. Лановенко О.Г. Генетика. Лабораторний практикум: навч. посіб. для студентів біологічних спеціальностей університетів. Херсон : ПП Вишемирський В.С., 2018. 204 с.
6. Ніколайчук В.І., Вакерич М.М. Генетика: підруч. для вищ.навч.закл. Ужгород : Гражда, 2013. 504 с.

7. Пристай В. С. ДНК-чіпи. Генетична діагностика : Theses. 2012. URL: <http://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/27055>
8. Сабадишин Р.О., Бухальська С.Є. Медична біологія : підруч. для студентів. Третє вид. зі змінами та допов. Вінниця : Нова кн., 2020. 343 с.
9. Advanced Textbook on Gene Transfer, Gene Therapy and Genetic Pharmacology Principles, Delivery and Pharmacological and Biomedical Applications of Nucleotide-Based Therapies. 2nd ed. / D. Scherman (Ed.). Singapore: World Scientific Publishing, 2019. 636 p.
10. Strachan T., Read A. Human Molecular Genetics. 5th ed. Boca Raton: CRC Press (Taylor & Francis Group), 2018. 770 p.

Інформаційні ресурси

1. База знань з біології людини (розділ «Генетика») URL: <http://humbio.ru/humbio/genetics.htm>
2. Бібліотека Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького URL: <http://books.lvet.edu.ua/>
3. Електронний підручник «Генетика людини» URL: <http://niib.sfedu.ru/uchebnaya-literatura/ebook>
4. Львівська національна наукова бібліотека України імені В. Стефаника. URL: <http://www.lsl.lviv.ua>
5. Львівська обласна універсальна наукова бібліотека. URL: <http://www.lounb.lviv.ua>
6. Національна бібліотека Вернадського URL: <http://www.nbuv.gov.ua/>
7. Інститут молекулярної біології і генетики Національної академії наук України URL: <http://www.imbg.org.ua/uk/>
8. Фармацевтична енциклопедія URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/>
9. Encyclopedia of DNA elements URL: <http://genome.ucsc.edu/ENCODE/>
10. MedicalPlanet (розділ «Генетика») URL: <http://medicalplanet.su/genetica>
11. NCBI databases URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
12. OMIM database URL: <http://omim.org/>