

7. Âîçìîæíûå ìåõàíèçìû ñòàð÷åñêîå îåíüîçà

7.1. Êîíöâàÿ íääîďâïëêàöèÿ ëèíáéíîéÄÍÊ. Ðîëü òâëîìăđû

Ĭî ìíáíèþ Áíóëñà (Bowles, 1998), èñòîðè÷ãñèè ìãðãûé ñïãöèàëèçèðîãàííûé ìãðãàíèçì ñòàððãíèý áûë èçîáðãàíí ýãîëèþòèãé, êîããà ýóèàðèòè÷ãñèàý êëãòèà ñòàèà èññíëüçíãàòü èèíãéíóþ ÄÍÊ àíãñòî êîëüòããîé, òèè÷èíé äèý ìãããèýþ ùããî áîëüøèñòãà ìðèèàðèò. Ýòî ñîãûòèã ñðãó æã ìðèããè êîëüãèèèþ ìñíáíã òèèà ñòàððãíèý ÄÍÊ, ñññòîýýùããî àãã óèððè÷ãíèè ìðè ðãíèèèàòèè. Äãè à òîì, ÷òî ðãíèèèàòèèííè èîììèññ, ññçãàííûé ýãîëèþòèãé ìðèìãíèèòãèííè êîëüòããîé ÄÍÊ, íã àññíèíã ìãðîìãèò ê ÄÍÊ èèíãéííé. ×òîãû ñòàððòîãàòü, ýòòò êîììèññèè äèèæãí èìãòü íãèòòîððã êîëè÷ãñòòò íóèèèà ññããà òò ìãñòàãã ìññããèè íà ÄÍÊ. Äãííã òðããíãàíèèã

āāāāā āūīīēīyāōñy, ēīāāā ēīīīēāēñ ēīāāō āāēī ñ ēīēūōāāīē ĀĪĒ. Īāīāēī
 ēñīīēūçīāāīēā òāēīāī īāðāīēçīā ā ñēō÷āā ēēīāēīē ĀĪĒ ñ īāēçāāēīñōūþ
 āīēāīī īīāēā÷ū çā ñīāīē īāāīðāīēēēāōēþ ēīēūōāāūō ó÷āñōēīā īāððēōū, īā ÷ōī
 āīāðāūā áúēī óēāçāīī ā ñāīā āðāīy Īēīāīēēīāūī (Ñēīāīēēīā, 1971; Olovnikov,
 1973, 1996). Òāēīē āā īāāīñòāōīē īðēñōū òāēāā ñēñòāīā ðāīāðāōēē ĀĪĒ
 (Ñēīāīēēīā, 1992). Āīçīēēāāō āīīðīñ, īī÷āīó yóēāðēīðū ā òā÷āīēā īīīāēō
 īēēēēīīīā ēāō ñāīāē yāīēþōēē òāē ē īā óāīñōāēēēēñū ēñīðāāēðū yòē ñāðūāçīūā
 āāōāēðū ā ðāāīòā, īīāēāēóē, ñāīūō āāāīūō òāðīāīòāðēāīūō ñēñòāī,
 īòāāñòāāīīūō çā ðāīēēēāōēþ ē ðāīāðāōēþ ĀĪĒ, ðīòy çā òī āā āðāīy ēīē áúēē
 òñīāøīī ðāøāīū āīðāçāī āīēāā ñēīāīūā īðīāēāīū. Īī Āīóēñō (Bowles, 1998),
 yōī ñēō÷ēēīñū īðāēāā āñāāī īīòīīó, ÷ōī īāīīēēāðī÷īūā yóēāðēīðū ēñīīēūçīāāēē
 īāāīðāīēēēāōēþ ĀĪĒ āēy òñēīðāīēy ñīāīū īīēīēāīēē īòōāī ñīēðāūāīēy
 īðīāīēāēðōāēūīñòē āēçīē **индивидуумъ.**

ñĩòðàíáíèà èíòàèòíũ òàèíìáð íêàçúààò íáàèàãĩĩðèyòííà ààèñòàèà íà äðòáèà àèäú ðàèà (Rudolph et al., 1999; íáñòæääíèà ñì. Lange and Jacks, 1999).

À ëþáíì ñëó÷àà ìðääñòààèyàòñy ì÷ààèáíũ, ÷òí íáãíðáíàðàòèy è íáãíðáíèèèàòèy èèíáéíé ÄÍÊ ìíyàèèèñú à ìðíòáññà yáíëþòèè óæà ó íáííèèàòí÷íũ ýòèàðèìò, ò.á. çàáíèãí àí àíçíèèííááíèy èàíòáðíááíçà. Ìíyòíìò èò ìðèíáíáíèà ìðääíèçìíì äèy çàùèòú ìò ðàèà, àñèè òàèííáy ààèñòàèèòèüíí ñòùáñòáòò, àíëæíí ìðääñòààèyòù ñíáíé àèáíèçíáíáíèà èàèíé-òí äðòáíé, áíèää äðááíáé òóíèòèè.

7.2 Íðääííìòíç æèçíáíííààæíũð ìðääííà. Èíòàðèò è èíñóèüò

Èíòàðèò è èíñóèüò, yàèyñú íàèáíèää ÷àñòúìè ìðè÷èíáíè ñíáðòè, çààèñyùèìè ìò àíçðáñòà, íàíííèíàþò ìí íáðàíèçíò ðàçàèòèy ìàòíèíèè ñáíðè÷àñèèè øíè à íáííì ì÷áíú ààæííì àñíàèòà. Áí àñàò òðáò ñëó÷àyò ñíáðòù àñòù ðàçòèüòàò ìàññíáíáí àíííòíçà èèàòíè, íáðàçòþùèò æèçíáíííààæíúà ìðääíú. Íáíáèí ìðè÷èíú, áúçúààþùèà àíííòíç, íêàçúààþòñy ðàçíúìè. Á ñëó÷àà ñáíðè÷àñèíáí øíèà - ýòí ìíyàèáíèà à èðíàè è òèáíyò ààèòáðèèüíũ èèíííèèñàòàðèáíà. Á ñëó÷àà èíòàðèòà è èíñóèüòà çàíóñè àíííòíçà ìñòùáñòàèyàòñy ìí àñáè àáðíyòííñòè èàèèìè-òí ñíáúòèyíè, ñííòòñòáòþùèìè ðáíèñèàáíàòèè ìíñèà ìðääáàèáííáí íáðèíáà áííèñèè. Íáíèì èç òàèèò ñíáúòèè **ìíæàò** áúòù àíññòáííàèáíèà èíííà Fe^{3+} àí Fe^{2+} ìðè áííèñèè ñ ìíñèàáòþùèì ìðááííñì ýàèòðíííà ñ Fe^{2+} íà ìðáèèñú àíáíðíàà, íáðàçòþùòþñy ìðè ðáíèñèàáíàòèè. Òàèíé ýòòàèò àíëæáí ìðèáíèèòù è ìíyàèáíèþ ÍÍ', íàèáíèää àáðáññèáííè ÄÔÊ, áúçúààþùáè àíííòíç. Ìðè ýòíì ìíáèáíòò íá òíèüèí èèàòèè, òàè èèè èíà÷á ìíðáðæääííúà ìðè áííèñèè, ìí è èò áèèæàèøèà ñíñáàè. Áíò ìí÷áíò íááíèüøèà íáèðíòè÷àñèèà çííú à èíòàðèòííì ñáðáòà èèè èíñóèüòííì ìíçàà íèðòæáíú àíðàçáí áíèää íáøèðíúìè íáèàñòyíè, ñíñòààèáííúìè èç èèàòíè, óíáðøèò ìò àíííòíçà (íáçíðú ñì. Ñéóèà÷áà, 1999; Skulachev, 1999a, 2000à).

Ìííáííáàùàþùèè ìíáðíà è èã÷áíèþ èíòàðèòà è èíñóèüòà ñíñòíèò à áèíèèðíááíèè àíííòíçà òíò÷àñ ìíñèà ñíáúòèy. Óæà ìíèàçáíí àññúìà áèàãííðèyòííà òðáííàòè÷àñèíá ààèñòàèà íà æèáíòíũ èíáèáèòíðíà àíííòíçà íà óðíáíá èàñíàç, òàèèò èàè **N-бензилокси-карбонил-Val-Ala-Asp-фторметилкетон (zVAD-fmk)** è **N-бензилоксикарбонил-Asp-Glu-Val-Asp-фторметилкетон (zDEVd-fmk)**, ìðè èíòàðèòà è èíñóèüòà (Íààà et al., 1997; Endres et al., 1998; Chen et al., 1998; Yaoita et al., 1998) è òðáííàòè÷àñèíí ìíðáðæääíèè ìíçàà (Yakovlev et al., 1997). Ñóíìèðóy ýòè è äðòáèà àáííúà, Òíðíááððè è Èàçááíèè çàèèþ÷èèè, ÷òí "íáíòèáííúà èíáèáèòíðú èàñíàç ýòòàèòèáíú à èã÷áíèè æèáíòíũ ìíáàèáè èíñóèüòà, èøáíèè ìèíèàðáà, çááíèääáíèè ìá÷áíè, à òàèæà ìíçáííúò òðááí" (Thornberry and Lazebnik, 1998).

Óíííýíòòùà èíáèáèòíðú ìðáðúààþò ìðáàà÷ò àíííòíçííáí ñèáíàèà íà ñðááíèò èèè èííá÷íũ àà ñòààèyò. Àñòù ðyà íááèþááíèè, ÷òí ìíáíáíúè ýòòàèò èíáàò áèíèààà àíçíèèííááíèy ñèáíàèà è ñàííòáèèñòáò èèàòíè, ò.á. íà ñòààèè

àèòèààòèè ðàòáìòíðíâ ìèàçìàòè÷ãñêíê **мембраны** (íáçîðû ñì. Thornberry and Lazebnik, 1998; Barinaga, 1998;~Taylor et al., 1999; Ñéóèà÷â, 1999; Skulachev, 1999a).

Вновь, èàè è â ñéó÷ââ ñàìòè÷ãñêíâî ðíèà, âìçìèèààò íàâíòìáíèà, ìì÷àìò ìðààíèçì àììíðèààò òàèóð ñèèüíóð àèèààòèð àìììòìçà, êìòìðàÿ ìðèâíàèò è àâì àèáàèè. Ìòààò íà ÿòìò âììðìñ ììæíì ààòü, àñìììèíàÿ, ÷òì èøáìè÷ãñêíèà áíèàçíè çààèñÿò ìò âìçðàñòà, ñéóààò àèàâííèè ìðè÷èíèè ñìàðòè ììæèèüò èðäàé è, ñòàèì áùòü, âíèæíü áùòü ìàòàíèçììì ðààèèçàòèè ìðíàðàììü ñàìíòáèèñòàà, àñèè ðàññìàòðèààòü ñòàðáíèà èàè çàìàèèáííóð òìðìò òáìììòìçà.

Á ÿòíè ñàÿçè ììæíì àòìòèèðèâàòü ðàáìòò Àæàðà è äð. (Azhar et al., 1999), ÷òì èøáìèÿ èçìèèðíàâííâì ìèèèàðàà àùçùààò âìðàçâì áíèàà ñèèüíüâ ììàðàèáíèÿ ìèòìòìáðèè è ÁÍÊ, àñèè ñàðäòà áçÿòì ó ñòàðùò (22-24 ìàñÿòà) ìüøáé, ÷àì ó ììèìäùò (6-7 ìàñÿòà).

Ð ààèüìáì è äð. (Udelman et al., 1995) ìòìà÷àðò, ÷òì èíàóèèÿ òèòìçìèüíâì hsp70 â èèàðèàò àèàèèèò ìüøò àìðòü â ðàçóèüòàòà ñòðàññíâíâì âìçààèñòàèÿ çàìàòìì ñíèæààòñÿ ó ñòàðùò æèâìòìüò. Ýòì ìçìà÷ààò, ÷òì ñ âìçðàñòìì ìàààòò íà òìèèè ñìññíâííñòü èèàòèè ðáìàòòðèðíààòü áàèèè, ìì òàèæà è ììüìñòü àà áìòèàììòìçìèè ñèñòàìü, ììñèìèèèò hsp70 ììààèÿàò àìììòìçìüâ ìòèè ÷àðç JNK è òèòìòðìì ñ (ñì. àùøá, ðèñ. 3).

Òðáíèèèü-Áâíèáàðà è ñìòðòáíèèè (Frenkel-Denkberg et al., 1999) ìààèðààèè ó ñòàðùò ìüøáé ñèèüíâ òìáìüøáíèà ñìññíâííñòè èíàóèèðòüàâíñÿ àèìèñèèèè òàèòìðà 1 (HIF-1) ìàðàçìâüààòü èììèèèñ ñ ññíâì èììììáìòìì óçìààáíèÿ ÁÍÊ (HRE). Ìàðàçìâíèèà òàèíâì èììèèèñà ìáìáòìèèì àèÿ ðààèèçàòèè áìòèèñèèèáìòìíâì ìòààòò íà àèìèñèèè è ðáìèñèèèáìàòèð ìà òðìâìà àâíìà. Ýòòàèò ñòàðáíèÿ áùè ññíâííì ðàçèì àùðàæáì â ìçàà.

Ýòè è ìàèìòìðüâ àðóàèà ìààèðàáíèÿ ììçâìèèèè Ëüðèñò ìðàâììèèæèèü, ÷òì èìòàðèè è èíñóèüò ñòüü àèìèèè÷ãñêíèà ìàòàíèçìü ðààèèçàòèè òáìììòìçìâì ñèâíàèà ó ñòàðàðüèè èíàèèèèòìâ (Lewis, 1999, èè÷ìà ññíâìüáíèà).

7.3. Ðàè: òðàòèè ìàòàíèçìì ñòàð÷ãñêíâì òáìììòìçà?

Ñèàäÿ èíàèèà, èçèìæáííèè àùøá, ÿ òìðàè áù ñààèàòü ààèüíáèøàà ìðàâììèèæáíèà, ÷òì ðàè, òðàòÿ (ììñèà èìòàðèèà è èíñóèüòà) ìðè÷èà ñìàðòè â ñòàðìñòè, èàðàò ðíèü òáìììòìçìâì ìàòàíèçìà, óàèààðüàâì òàò, ó èíâì áìòèàìììòìçìâì ñèñòàìà ñìòðáíÿò àùñíèóð àèèáíñòü è àìèèèèðòàò ìàà àìììòìçìèè ààæà â ììæèèì âìçðàñòà. Ëçàñòìì, ÷òì àìììòìç ñéóàèè ààæáíèè ðòááæìì áìòèðàèíâèè çàùèòü ìðààíèçìà. Ìðáíèèèáíèèà áìòèàìììòìçìèè ñèñòàìü ìàà àìììòìçìèè ñíèæààò ðèñè èøáìè÷ãñêíèè áíèàçíè, ìì ìáììàðáìáìì ììâüøààò ðèñè ìàèèáíèèçàòèè (Ñéóèà÷â, 1999; Skulachev, 1999a). Òààðâì òñòáììèèáìì, ÷òì ðàè, ììâíâìì èìòàðèèò è èíñóèüòò, àñòü áíèàçìü ììæèèüò

İîðàçèòàëüíî, êàè ïáóîîèèì çàêîí, óîðààëÿþ ùèè ñòàðàíèàì: òñîîé÷èàîñòîó è èîðàðèòò è èîñòèòò ïáðà÷èààñÿ ïîàîøáííè ñèèíííîñòþ è çèèèà·àñòàáííîó ðîðîñò. "Éòàà ïè èèü - àñþáò èèè". / -.-

7.4. *Îáúàÿ ñõã ì à ñòàõãíèÿ ì í îãîêëãò î÷ í ûõ, îõããíèç ì îâ*

Îðeîlâ÷àðàeüîî, ÷òî òðe çàáîeâàáîeý, î eîòîðûð øeà ðà÷û à îðàâûàóûeð
 ðàçàâeàð, ðàçàeààðòñý òððàîeòàâeüîî è, àñeè íà îðeîýòû ýññòðàíîûà îàðû,
 îðeâîlâýò è eàòàeüîîîó eñòîâó (áûñòðàý òàðîeîiàeüîâý òààeý òààð÷àñeîîâ
 òàíîîòîçà), îðeè÷àýññû îò îîîâî÷eñeâîîûò òðîîe÷àñeèð çàáîeâàáîeé,
 îñòàîiâîîî ðàçàeààð ùeòñý eç÷à àeéóîóeýòeè ñ òà÷àîeàî eàò îàòàâîeè÷àñeèð è
 òððeòeòðîîûò ààòàeòîâ (îàâeâîiâý îðàààððeòàâeüîâý òààeý ýòîâî òàíîîòîçà).
 Òàeèà îàòîeîiàe÷àñeèà eçîiâîièý ñàîe îî ñààâ îîeè áû âûçààòû ñîàðòû, ò.e.
 ðàíî eèe îîçàîî îîiâîiâûà ààòàeòû àîeæîî ñàeàòû îàâîçîîæîîî âûîîeîiàeà
 eàeîe-eèâî æeçîiâîîîàæîîe òóîeòeè. Îiâàeî â àîeüøeîñòàà ñeò÷ààâ ñîàðòû
 îàñòóîiàò, îî-àeàeîîîó, çàâîeâî âî òîâî, eàe òàeâý òóîeòeý îðàeòàòeòñý, òàe
 ñeàçàòû, îî òàòîe÷àñeîe îðe÷eîâ. Àòòû îñîîâàîeý îîeààòû, ÷òî îà òðîiâî
организма, eàe è îà òóâîðàâîeçîiâîîûò òðîiâîýò, ààeñòàòàò "ñàîòðàeñeèe"
 îðeîòeî. Ýòî îçîà÷àò, ÷òî òàíîîòîçîiâý îðîàðàîà àeèð÷ààòñý îðe îàeîî
 îðeèîiâîeè îò îîðîiàeüîîâî òóîeòeîîeððîiâîeý òîe eèe eîîe ñeñòàîî çàâîeâî
 âî òîâî, eàe ààîiâý ñeñòàîà àîâàâ âûeàò eç òðîîý.

Íàìðèìàð, ìèñèèðàèüííà ìîððàæàííèà ÄÍÊ èç-çà ààðàèðîâ ñèààð ùàé ñ àîçðàñîì òèèèñèèèàìðííè çàùèòù (Frenkel-Denkberg et al., 1999) ìòñèàæèààòñý áàèèì ð53. Ýòì ìðíèñîíàèò ìððàæà àñàîî à ðàèíàððííè íàèàñèò òðíìñíì, íàèáíèà ÷òàñòàèèèèè è ÄÔÊ (ñì. àùøà, ðàçäàè 7.1). ð53 ìíñèèàò àììðíçíüø ñèáíàè, è èèàòèà ñ ìîððàæàíííèè ðàèíàððííèè àèáíàò. Àñèè ìîíîíííèè ìðíàññ ìðèíàððàòò ìàññíàè èàðàèòð à èàèì-íèáàü æèçíííàèíì ìðàíà, íàñòóíàò ðáííðíç. è

Î eñeñeòàeuiûe ñoðaññ iîæào áúòù ðàçóeüòàòìì eèái ñëó÷àéííãí
 äeñáàeàíñà áìòè- è iðîíîeñeäàìòíûõ iãðàíeçìíâ, eèái *преднамеренного*
 âêëþ÷áíeý ñìãðîííííííé iðîãðàììû, èàè ýòì íîåàçáíí íeæ:

ñèãíàë → [ROS]t-> àïîïòîç -> ôâíîïòîç

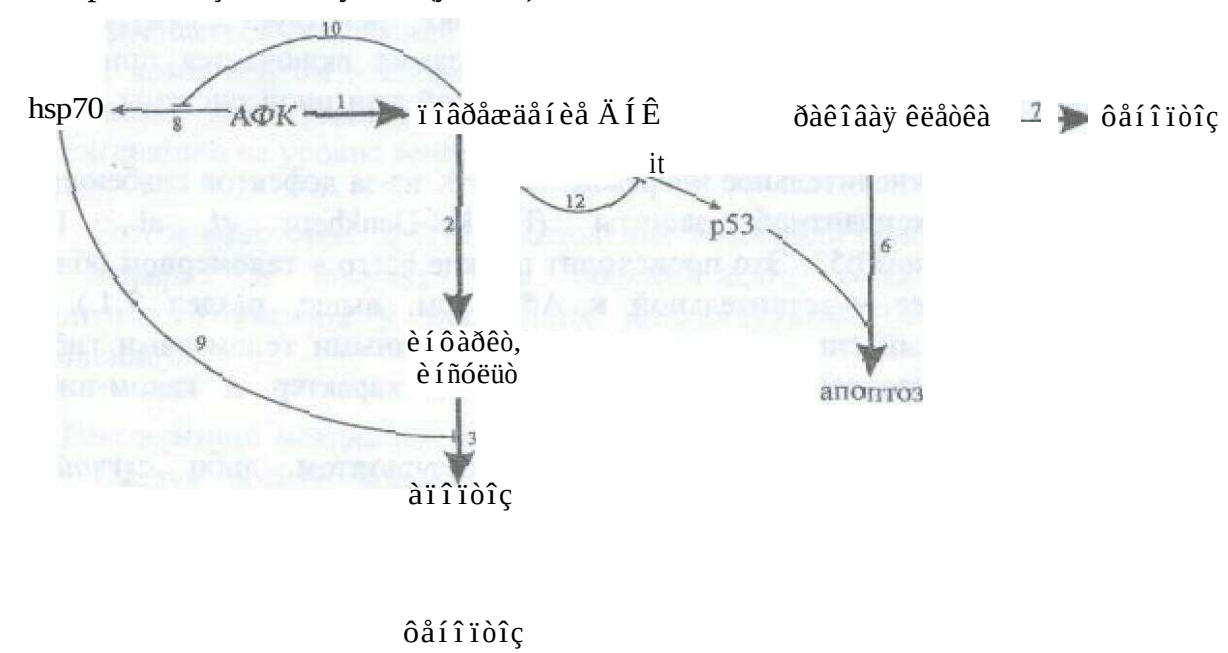
(5)

Íááááíí áúêí îîêàçáíí, ÷ôî îî êðáéíáê íáððá îðê ñòàððáíêê êêàðîíê á êóêúòððá òáíü ñíáúòêê îîêñúááàòñý óð. 5. Êáê îîêàçáêê ààòîðú, íáððáê÷íáý êóêúòððá òííáððîêòíá êç ñòñòááíá êðíêêêà îðàòáðíáááêà áí 23 ááêáíêê. Çàòáì ðíñò êóêúòððú îðáêðáùáèñý è êêàðêê òíêðáêê. Íðê ýòíí íá ñòááêê 15-17 ááêáíêê îðíáóêòèý Í2Í2 êêàðêáíê áíáçáííí áíçðáñòáêà íá îððýáíê. Çàòáì îðíêñòíáêê

ñiäâ iäðàçíäâiëý H_2O_2 ií÷òè äí iðìù. Ìèè àèèóìóëýöèè H_2O_2 ñîäîäââè ñ iíýäèáìèäì áàèèà ð21 - iàðèäðà èèàòí÷íîäîäâiëý (Pfeuty and Gueride, 2000).

Ðèñ. 6 ñòììèððòò iáèîìððùâ àñiáèòù, ðàññíîððáííùâ áùøâ. Ñîäèäñíí ñòðàìâ, iíäððæàâð ùèâ ðàèòððù (iâ ñòðàìâ ÄÔË), äàèñòðòòòò iâ iðìòýæáíèè àñáé æèçíè iððáíèçìà, áùçùââðò iäæèáííóð àèèóìóëýöèð iíèíìè à ñòùâñòðáííùò èíììíáíòàð èèàðèè (iððæàâ àñáâí â ÄÍË) è, èàè ñèââñòðèâ, iíýäèáìèä ðáííòðçííîä ñèáíèè, ðààèèçòáííîä ÷ððç ðàçâèèè èèáí èøáíè÷àñèèð áíèèçíáé ñððòòà èèè iíçàà, èèáí ðàèà. Ä ñèó÷àâ èøáíèè èíðòèèèâ iððèíâù áííèñèè ÷ððððòòòñ ñ iððèíâàìè ðáííèèèâáíàðèè, ÷òí iððèíâèè è ìàññíáííò àííòðç èèàòíè ñððòòà èèè iíçàà, àèñòóíèèèè ýòèè iððáííâ è àèáàè àñáâ iððáíèçìà (iâ ñòðàìâ ýòàíù 1-4).

Íà iððâùé áçæýâ, ðàèíáí ðíâà àèíòðçà iððáñèçùââò, ÷òí iððáíèèèèèèíñòù æèçíè iððáíèçìà àíèæáí áíçðàñòè, àñèè iíââèèòù àííòðç, áùçùââáíùé àèèèáíùè ðíðìàìè èèñèíðíâ. Ýòí äàèñòðòòòò èíââò ìàñòí (ñì. íèèâ), íí iíáíáíùé ýððàèò àíèæáí áùòù iððáíè÷áí ðáí iáñòíýðàèñòðáíí, ÷òí àííòðç íà ðíèèí íáíáíèè àèý ðàçâèèèè èíðàðèè è èíñòèèè è, ðáí ñàìùì, ñíèððàùðò æèçíù iððáíèçìà, íí è ñèóæèè ìàðáíèçìí iððèèèííòðèèèè çàùèòù, ñííñíáñòðòò iððæèèèè æèçíè. Íáù÷í èèàðèè ñ iíâððæàâííè ÄÍË, ððáíñòððèèèèèè à ðàèíâùâ (ñì. ðèñ. 6, ýòàí 5), èíí÷àðò ñ ñíáíè iíñððàñòðáíí ð53-çàèèèèíáí àííòðçà (ýòàí 6). Àñèè àííòðç áùèèð÷áí, ðàçâèèèèèèè ðàè (ýòàí 7).



Ðèñííè 6.
 Íðí- è áíðèàííòðçíùâ ìàðáíèçìù, áùñøèð æèáíòíùò, iððáííèèèèèèèè ðàñòðòòòò à ðáííòðçà, çàèèñýàì òò áíçðàñòà (æèðíùâ ñòðàèèè). Ðàðòèèèè iíñððàñòðáíí hsp70 è ð53 iíèàçáíàòííèè è ñòðàèèèèè.

[illegible]