

УДК 577.24:575.224.4

РОЛЬ МУТАГЕННИХ ФАКТОРІВ В ПРОЦЕСІ СТАРІННЯ ЖИВИХ ОРГАНІЗМІВ

Берестяна А. М., Гродзинський Д. М.

Роль мутагенних факторів в процесі старіння живих організмів. — А. М. Берестяна, Д. М. Гродзинський. — Наведено огляд літературних даних стосовно зв'язку процесів старіння з дією мутагенних чинників. Обговорюється одна з найпоширеніших теорій старіння, згідно якої, в основі вікових змін лежить генетична нестабільність, обумовлена зниженням ефективності репарації та впливом мутагенних факторів. Проаналізовано кілька гіпотез старіння, наведено приклади генів старіння у тварин, розглянута роль ушкодження та модифікації ДНК в процесах вікової деградації. Описуються загальні риси мутагенезу, з оглядом типів мутагенних факторів та принципів їх впливу на живі організми.

Ключові слова: мутагенез, мутагенні фактори, процес старіння, генетична нестабільність, репарація.

Адреса: Інститут клітинної біології та генетичної інженерії НАН України, вул. Академіка Заболотного, 148, Київ, 03143, Україна; e-mail: a.berestyana@yandex.ru

The role of mutagenic factors in the senescence of living organisms. — A. Berestyana, D. Grodzinsky. — A review of the publications regarding a link between the aging and the mutagenic factors action is presented. One of the most common theories of senescence, which states that the age-related changes are caused by the genetic instability due to lower repair efficiency and influence of mutagenic factors, is being discussed. Several hypotheses of aging have been analyzed, several examples of senescence genes in animals have been presented, the role of the damage and modification of DNA in the process of age-related degradation has been studied. The general features of mutagenesis, an overview of types of mutagenic factors and principles of their effects on living organisms are described.

Key words: mutagenesis, mutagenic factors, senescence, genetic instability, repair.

Address: Institute of cell biology and genetic engineering of the National Academy of Sciences of Ukraine, 148 Akademika Zabolotnoho st., Kiev, Ukraine, 03143; e-mail: a.berestyana@yandex.ru

Вступ

Останнім часом, в зв'язку зі зростанням в оточуючому середовищі мутагенних чинників різноманітної природи, набуває актуальності проблема мутагенезу та пов'язані з цим явищем негативні наслідки. Організми різних видів мають приблизно однаковий набір реакцій на вплив мутагенів. Розглядаючи тваринні та рослинні організми, можна зазначити, що здатність протидіяти мутагенним чинникам однаково знижується в ході онтогенезу. Так, в процесі старіння погіршується стан репаративних систем і підвищується чутливість до дії негативних факторів, що призводить до більш стрімкого згасання. [24, 37].

Старіння властиве майже усім живим організмам, протікає на всіх рівнях організації живого: від молекулярно-генетичного до організменого. Ця тотожність дозволяє досліджувати різні аспекти старіння на будь-яких об'єктах, незалежно від рівня їх розвитку. На сьогодні існує кілька теорій старіння. Основними серед них є: генетичні теорії старіння (молекулярно-генетична та мутаційна), епігенетична, хромосомна, теломеразна. Незважаючи на різний підхід, всі вони зводяться до того, що первинні механізми старіння пов'язані зі зміною стану генетичного апарату клітини. На думку одних вчених, це запрограмований процес зниження активності геному, на думку інших, старіння є результатом пошкодження генетичного апарату.

Згідно мутаційної теорії старіння, невідрепаровані помилки ДНК, що з'являються під впливом негативних чинників в ході онтогенезу, поступово переходять в стійкі мутації, що згодом призводять клітини до загибелі, а організм до повільного згасання життєво важливих функцій. [4, 6, 50].

Дослідження впливу мутагенів різної природи на генетичний апарат, дозволяє встановлювати закономірності розвитку змін, пов'язаних зокрема з таким явищем, як старіння організму. В даному аспекті зв'язок процесів мутагенезу зі старінням є цікавим з точки зору виявлення загальних рис цього явища [25, 26].

Особливості мутагенів різної природи та принципи їх впливу на живий організм

Мутагенез – процес випадкового чи індукованого виникнення мутацій – пошкодження генетичного матеріалу, які спадкуються. В основі мутагенезу лежать зміни в молекулах нуклеїнових кислот, що проявляються в вигляді генних мутацій, хромосомних перебудов та в вигляді порушень мітотичного апарату, які ведуть до генномних мутацій – анеуплоїдій та поліплоїдій. Спонтанні мутації виникають в результаті помилок в системі репарації, реплікації, рекомбінації ДНК під впливом ендогенних і екзогенних факторів, що являються основним джерелом мінливості живих організмів. Індуковані мутації виникають під впливом певного мутагену. Мутагенні фактори за своєю природою діляться на: фі-

зичні, хімічні, біологічні. Розглянемо більш детально мутагенез на всіх рівнях організації спадкових структур [9]. На генному рівні спостерігаються точкові мутації, які являються слідством хімічних змін азотистих основ та порушень вуглеводно – фосфатного остову молекули ДНК (її розрив, вставка чи делеція пар основ в структурній частині гену). При цьому пуринові основи замінюються іншими пуринами а піримідини іншими піримідинами (транзиції), чи пуринові – піримідинами (трансверсії). Як правило ці мутації не супроводжуються видимими змінами в структурі хромосом. В результаті в кодонах виникають два типи порушень: так звані нонсенс кодони і місенс кодони. Вставки чи випадання нуклеотидів ведуть до невірної читування генетичної інформації (зсув рамки читування), в результаті чого виникають беззмстовні кодони. В такому випадку може утворюватись аномальний білок, чи білок з заміною амінокислот, чи з порушеною послідовністю. Хромосомні мутації: транслокації, делеції, дуплікації, дифішенсі, інверсії. Можуть зачіпати одну хроматиду (хроматидні), одну хромосому, декілька хромосом (міжхромосомні). Найбільш сильно впливають на відхилення від нормального фенотипу. Геномні мутації виникають в результаті порушення механізму сегрегації хромосом, супроводжуються такими аномаліями як поліплоїдії, анеуплоїдії (трисомії, нулесомії). Багато спадкових хвороб викликано саме геномними мутаціями. Механізм мутагенезу під дією різних мутагенів неоднаковий [7, 18].

Розглянемо основні мутагени за природою та принципами впливу на живий організм. До фізичних факторів мутагенезу відносяться: короткохвильові випромінювання (ультрафіолетові та іонізуючі – рентгенівські, гамма випромінювання, бета - частки, протони, нейтрони, альфа - частки), температура. Особливої уваги заслуговує радіаційний мутагенез, що представляє собою складний процес, який включає виникнення первинних пошкоджень та їх перехід в стійкі структурні мутації.

Вихід мутацій, згідно дослідженням Кімбалла, неоднаковий при опроміненні гамма радіацію на різних стадіях мітотичного циклу. Мінімальний вихід мутацій спостерігається при опроміненні на стадії G1, максимальний – на початку S фази. З початком реплікації ДНК, процес репарації припиняється і не відновленні пошкодження переходять в незворотну форму. Згідно репараційній гіпотезі Дубініна, аберації формуються при помилковій репарації одностривкових розривів, яка не виправляє пошкодження а дублює його під час реплікації, в результаті чого утворюються двостривкові розриви [16, 19].

Вплив іонізуючого опромінення на клітинну популяцію викликає три основні радіобіологічні ефекти: затримку поділу, появу генних і хромосомних мутацій, загибель клітин. Затримка поділу залежить не тільки від дози опромінення, але і від стадії циклу, на якій знаходились клітини в момент променевого впливу. Для більшості клітин найбільша затримка поділу спостерігається після опромінення на стадії G2, найменша на стадії G1. Стадія G2 – найбільш радіочутлива, як для рослинних клітин, так і для тварин. Стадія G1 найбільш радіостійка для рослин, а для ссавців

окрім неї, стійкою є стадія S. На стадії G2 спостерігається більший вихід діцентріків після опромінення, ніж на інших стадіях [17, 33].

Відомо, що основними радіобіологічними параметрами являються залежності ефекту від потужності дози та виду опромінення, часу після опромінення. Всі ці параметри безпосередньо впливають на процент виходу хромосомних аберацій. Число аберацій в діапазоні доз від 5 до 100 R зростає лінійно з дозою. Існує достовірне збільшення виходу аберацій навіть при малих дозах гамма опромінення. Значно збільшується число хромосомних аберацій при введенні в культуру нуклеозидів, мічених тритієм. Якщо лейкоцити периферичної крові опромінюються перед культивуванням, то індукуються аберації хромосомного типу. Частота аберацій хроматидного типу при цьому мало відрізняється від контрольної культури. Як свідчить ряд дослідів, опромінення лімфоцитів на стадії G2, у осіб похилого віку, дає більший вихід аберацій хроматидного типу, ніж у осіб молодого і середнього віку. Це свідчить про наявність механізму підвищення радіочутливості з віком [26, 33, 34].

Цитогенетичні ефекти опромінення пов'язані з перебудовою структури хромосом чи зі зміною їх числа. Радіаційні пошкодження молекули ДНК являються наслідком потрапляння гамма кванта, що іонізує і активує атоми. Це пряма дія опромінення. Вона веде до розриву цукрофосфатних, фосфодієфірних, глікозидних, водневих зв'язків. Спектр цитогенетичних ефектів опромінення включає: одно і двостривкові розриви ДНК, руйнування азотистих основ, виникнення обмінів між ділянками хромосом, утворення димерів, інактивація центромер, пошкодження веретена поділу. При взаємодії іонізуючої радіації з компонентами нуклеїнових кислот можуть виникати вільні радикали чи модифіковані основи, наприклад радикали тиміну і гуаніну. Поява такого радикалу на ділянці одноланцюгового розриву призводить до утворення зшивок між молекулами ДНК. Непряма дія іонізуючих випромінювань полягає в проходженні їх крізь цитоплазму чи поживне середовище, в якому культивуються клітини. Це викликає радіоліз води і виникнення вільних радикалів та перекисів, наділених мутагенною дією, які пошкоджують структурні ділянки ДНК [5, 15].

Перехід від первинних пошкоджень до мутаційних подій залежить від часу, який минув між опроміненням та фіксацією клітин. Залежність ефекту від часу пов'язана з тим, що радіочутливість клітин неоднакова на різних стадіях клітинного циклу. При збільшенні вказаного строку зміна ефекту може бути обумовлена проходженням одного чи декількох клітинних поділів, під час котрих мутації можуть еліминуватись. Облік хромосомних мутацій, у першому після впливу мутагенного фактору циклі, найбільш об'єктивно відображає їх характер. Якщо клітина пройшла більш одного циклу, то первинний спектр хромосомних аберацій зазнає змін. Аналіз мутагенного впливу на різних стадіях клітинного циклу являється хорошим експериментальним прийомом для з'ясування механізмів взаємодії мутагену з клітиною.

Мутагенний вплив, досягнувши мішені викликає первинне пошкодження. Але не всі первинні пошкодження індукуються в мутації, процес становлення мутацій багатоступінчастий [5, 15, 17].

Проходячи крізь речовину, рентгенівські промені передають свою енергію атомам, з якими стикаються. Первинне зіткнення призводить до вибивання електрону з атому і до перетворення атому в позитивно заряджений іон. Вибитий електрон вторинно викликає подальше утворення пар іонів вздовж свого шляху до тих пір, поки запас його іонізуючої енергії не виснажиться. Тоді його захопить якийсь – небудь атом і при цьому утвориться негативно заряджений іон. Таким чином більша частина енергії витрачається на утворення пар іонів. Мутація являється одноударною подією. Удар представляє собою процес локальної передачі енергії ділянці молекули ДНК. Згідно теорії мішені Краузера, пошкодження виникає саме в тій ділянці ДНК, де відбулася первинна іонізація (не виходячи за межі). Коротко теорію мішені можна представити у таких положеннях: генні мутації, делеції, хромосомні розриви виникають в результаті одиночних ударів. Частота мутацій лінійно залежить від дози і не залежить від її розподілу в часі; обмінні мутації виникають при з'єднанні фрагментів, що утворилися після двох хромосомних розривів. Частота мутацій після рентгенівського опромінення зростає пропорційно квадрату дози; зниження потужності дози рентгенівських променів, зменшує частоту хромосомних перебудов [7, 28, 33].

Пошкодження хромосом бувають життєздатними чи нежиттєздатними. Оцінка радіаційних пошкоджень заснована на аберациях, котрі при подальших мітозах приведуть клітину до загибелі. За своєю дією фізичні мутагени призводять до менш різноманітних генетичних ефектів, ніж хімічні, оскільки їх дія не залежить від особливості структури мутагену і наявності специфічних сайтів на ДНК [2, 49].

Розглянемо вплив ультрафіолетового опромінення на культуру клітин. Ультрафіолетове випромінювання збуджує електронні оболонки атомів, що викликає різні хімічні реакції в нуклеїнових кислотах, котрі приводять до мутацій. Серед цих реакцій найбільше значення мають гідратація цитозину і утворення димерів тиміну, шляхом фотохімічної зшивки піримідинових основ. Відомо роль в мутагенезі також відіграють розриви водневих зв'язків між нитками ДНК і утворення зшивок між цими нитками. Частіше за все димери утворюються між сусідніми залишками основ в межах двох протилежних ланцюгів, в результаті чого утворюються внутрішньомолекулярні зшивки. При опроміненні ДНК ультрафіолетом, крім піримідинових димерів можуть виникати 4 – оксі – 5 – гідро похідні піримідинів. В результаті утворення в молекулі ДНК гідратів і димерів з'являються ділянки локальної денатурації і внутрішньомолекулярні зшивки. Ще однією особливістю дії ультрафіолетового світла на ДНК є поява зшивок ДНК – білок [28, 38].

На відміну від фізичних мутагенів, специфіка впливу мутагенних чинників хімічної природи залежить від біологічних особливостей клітин, що оброб-

ляються, та від властивостей діючих речовин, таких як кількість та реакційна здатність активних груп, стабільність до середовища, проникність в клітину і взаємодія з ДНК. Хімічні речовини індукують мутації всіх трьох типів: генні, хромосомні та геномні. Хімічні мутагени бувають синтетичні та природні.

До речовин досліджених на предмет хімічного мутагенезу, відносяться такі як: нітрохінолін-1-оксид, що викликає мутації, подібні мутаціям від УФ променів; органічні перекиси – які викликають утворення вільних радикалів, що індукують одно і дволанцюгові розриви; чистий кисень – що виступає як сильний окисник; алкалоїди – їх дія пов'язана з утворенням похідних піролу, котрі виявляють алкілуєчу дію; неорганічні солі – підвищують частоту транслокацій за рахунок змін концентрації іонів в цитоплазмі мейотичних клітин; феноли і хінони – виступають інгібіторами ферментів репарації та реплікації, а також опосередковано пошкоджують ДНК, шляхом утворення радикалів; гідроксісечовина, фтордезоксіуридин, етілендіамінтетраацетат – супермутагени, пригнічують ДНК полімеразу, особливо її екзонуклеазну активність, інгібують синтез ДНК; аналоги амінокислот (парафторфенілаланін, етіонін) – викликають мутації, діючи на ферменти, які приймають участь в реплікації чи репарації ДНК; чужорідні ДНК – викликають появу делецій та ведуть до анеуплоїдій; іони важких металів, формальдегід, уретан – викликають летальні мутації; лікарські речовини – актіноміцин, амінотрептилін, гікантион – викликають затримку клітинного поділу; барвники піронін, акридин викликають мутації зі зсувом рамки зчитування; азотиста кислота, перманганат, біхромат калію, пероксид водню – викликають окисне дезамінування основ, перетворюючи гуанін на ксантин, аденін на гіпоксантин та цитозин на урацил, що веде до утворення розривів [17, 27].

Алкілуєчі речовини вважаються самими сильними серед хімічних мутагенів. Це епоксиди, етиленіміни, алкілалкансульфонати, діалкілсульфонати, бета лактони, діазосполуки, нітросполуки. Вони діють шляхом приєднання алкільних груп до біологічно важливих макромолекул. Найчастіше алкілуванню підпадають пуринові основи, особливо гуанін. Рідше відбувається алкілування цитозину та тиміну. Алкілуєчі речовини стають мутагенами після їх ферментативної обробки в умовах *in vivo*. В якості прикладу руйнівного впливу алкілуєчого агента наведемо іприт. Його дія за ступенем ураження живих тканин, подібна до дії рентгенівських променів. При детальному дослідженні дії іприту на хромосоми виявилось, що він викликає генетичні аномалії, які спостерігаються після рентгенівського опромінення: домінантні леталі і видимі мутації, крупні та дрібні делеції, інверсії та транслокації. За здатністю індукувати дуплікації іприт перевищує опромінення. Розриви, що викликані іпритом мають меншу здатність до возз'єднання, ніж розриви, викликані радіацією.

Багато ділянок ДНК доступні впливу алкілуєчих агентів. У 70-х Лоулі встановив, що атакуються: N-7 гуанін – алкілування в цьому положенні сприяє іоніза-

ції, а іонізований гуанін починаю паруватись з тиміном, замість цитозину, що веде до транзиції. Пізніше було встановлено, що іншими алкільованими сайтами, що відіграють роль в мутагенезі, являються O-6 в гуаніні, O-4 в тиміні, N-3 в гуаніні, N-1, N-3, N-17 аденині, N-3 цитозині та N-4 тиміну. Вторинний ефект алкілювання N-7 в гуаніні криється в послабленні зв'язку між основою та цукро – фосфатним остовом, що приводить до поступового випадіння гуаніну з алкільованої ДНК і утворення апуринових сайтів, котрі при невірному заповненні приводять до транзицій та трансверсій. Нерідко на місці апуринових сайтів виникають мутації зі зсувом рамки зчитування чи подвійні розриви ланцюгу. Метилування гуанінів підсилює ці реакції. Було доведено, що мутагенний ефект алкілюючих сполук лінійно залежить від дози. Модифіковані основи, які утворюються в процесі алкілювання, видаляються специфічними ферментами глікозилазами. Це призводить до появи апуринових сайтів, які сприяють утворенню розривів цукрофосфатного остову, що в свою чергу, веде до появи хроматидних розривів [16, 35].

Серед речовин, аналогічних пуриновим та піримідиновим основам є дуже сильні мутагени. Принцип їх дії полягає у включенні під час реплікації в молекулу ДНК. Це аналог тиміну 5 – бром урацил і аналог пурину 2 – амінопурин. Включення аналогів у клітини підвищується шляхом голодування по нормальним основам, шляхом порушення утворення тиміну з молекул попередників з використанням інгібіторів фолієвої кислоти, таких як сульфаніламід та аміноптерини. Існує два механізми мутагенної дії аналогів основ: помилки включення та помилки реплікації. Помилки включення відбуваються коли аналог основи помилково включається проти некомплементарної йому основи, наприклад бромурацил включається напроти гуаніну, а не аденіну. Помилки реплікації виникають коли аналог основи включається вірно, проти комплементарної основи, проти аденіну. Через тенденцію аналога до переходу в таутомерну форму на якомусь етапі реплікації він може помилково приєднати невірну основу. Для 5 – бромурацила це призведе до транзиції. Іноді аналоги можуть призводити до появи хроматидних та хромосомних розривів [1, 2, 5].

Азотиста кислота має мутагенні властивості. Вона дезамінує гуанін до ксантину, аденін до гіпоксантину і цитозин до урацилу. Вона утворюється в розчинах NaNO_2 чи KNO_2 при низьких значеннях рН. В РНК – генах змінення цитозину на урацил призводить до мутацій. В ДНК спарювання урацилу з аденіном призводить до транзиції ГЦ→АТ. Було показано, що азотиста кислота викликає мутації у трансформуючої ДНК, у бактерій і у бактеріофага. Окрім заміни основ азотиста кислота індукує делеції, за рахунок утворення попереочних зшивок ниток ДНК – ДНК та ДНК – білок. Залежність мутаційного ефекту від дози азотистої кислоти при обробці трансформуючої ДНК має лінійний характер [7, 34].

Крім того солі азотної кислоти (нітрати) біохімічно перетворюються на солі азотистої кислоти (нітрити), що наділені мутагенною активністю. В

кислому середовищі шлунка ссавців із нітритів і аміносполук утворюються нітрозосполуки, котрі відносяться до класу так званих супермутагенів. У зв'язку з цим в багатьох країнах введено обмеження на використання нітриту натрія в якості консерванту м'ясних та рослинних продуктів. Також, азотиста кислота з'єднує ковалентними зв'язками комплементарні ланцюги ДНК, утворюючи внутрішньомолекулярні зшивки [27].

Кількісна оцінка генетичних ефектів, викликаних хімічними речовинами, проводиться складніше ніж оцінка ефектів, викликаних іонізуючою радіацією. Це пов'язано з тим, що доза хімічної речовини на клітину не завжди прямо пропорційна часу впливу навіть при однаковій концентрації.

Деякі хімічні сполуки виявляють мутагенні властивості тільки після метаболічних перетворень. Ефективність мутагенного впливу обумовлюється стадією, на якій знаходиться клітина та генотипом клітини.

Закономірності індукції хромосомних аберацій різноманітні за рахунок різноманіття хімічних сполук. Це пов'язано з властивістю хімічних речовин – проявляти свою дію не тільки при прямому контакті зі структурними компонентами хромосом, але й при опосередкованому впливі на клітинний метаболізм та ефективність репарації пошкоджень.

Хімічні речовини, що провокують канцерогенез діють різними шляхами. Деякі речовини діють на клітини мішені у своїй вихідній формі, інші перед тим як подіяти активуються внутрішньоклітинною системою ферментів, відомих як цитохроми Р – 450 оксидази. Ці ферменти в нормі перетворюють отрути та жиророзчинні ксенобіотики, що потрапили до організму, на нешкідливі сполуки, які легко екскретуються. Однак, окислення цією системою певних речовин призводить до утворення продуктів, які являються прямими канцерогенами. Причина канцерогенезу, що викликаний хімічними мутагенами – індукція хромосомних аберацій [27, 39].

В підсилюванні негативних наслідків радіаційного і хімічного мутагенезу, важливу роль відіграють біологічні фактори. Власне біологічні фактори мутагенезу здійснюють суттєвий вплив на процеси функціонування геному. До них можна віднести вірусні агенти, бактеріальні інфекції, протозойні та гельмінтні інвазії. Ці патогени здатні не лише викликати запальні процеси та симптоми, що є специфічними для певних захворювань, але і призводити до появи значних пошкоджень генетичного апарату.

Рівень генетичної нестабільності, що спричинюється біологічними факторами значною мірою залежить від стану імунної системи організму. Так при вроджених або набутих імунопатологіях інфекційні процеси перебігають у більш тяжких формах та водночас спостерігається більший рівень цитогенетичної нестабільності у порівнянні з частотою хромосомних аномалій імунологічно здорових людей.

Наприкінці 60-х, початку 70-х років було експериментально доведено і теоретично обґрунтовано мутагенність як ДНК так і РНК вмісних вірусів, таких як вірус кору, грипу, паротиту, краснухи, віспи,

поліомієліту та ін. Цікавим є те, що не лише патогенні віруси та їх живі вакцини здатні індукувати різноманітні генетичні пошкодження, але й ті віруси, які в нормі не є патогенними для людини [1].

Основний мутагенний ефект цих вірусів полягає у їх здатності вбудовувати свою ДНК в геном клітини – хазяїна, виявляючи при цьому специфічність щодо сайтів інтеграції. Так, наприклад, вірус кору викликає мутації переважно у другій хромосомі, вірус грипу у шостій та дев'ятій хромосомах, аденовірус 12-го типу індукує пошкодження переважно в області короткого плеча 17 хромосоми та субтеломерні розриви в першій хромосомі. В основному порушення локалізуються в сайтах підвищеної ламкості хромосом та у зоні розташування онкогенів. При такій мутагенній дії вірусів найтипovішими проявами нестабільності геному є генні мутації та одно і дволанцюгові розриви ДНК. Проте механізм вірусіндукованого мутагенезу є складним і багатоетапним процесом, на кінцевий результат якого впливає робота систем репарації, рекомбінації, реплікації ДНК клітини хазяїна. Було доведено, що деякі віруси індукують такі хромосомні аберації, як розриви, пульверизацію та фрагментацію хромосом, порушення у їх сегрегації. Такі порушення генетичного матеріалу клітин позбавлені вибірковості як щодо хромосом і локусів, так і щодо штаму вірусу. Механізм пошкодження хромосом при такій формі вірусно – клітинної взаємодії імовірніше полягає у активації неспецифічних для клітини генів та у зміні їх експресії, у синтезі вірусних літичних ферментів та активації нуклеаз клітини – хазяїна. Різка підвищення рівня хромосомних порушень при вірусній інфекції поступово знижується і приблизно через 2 – 3 місяці вихід хромосомних аберацій нормалізується. Мутагенну активність також проявляють противірусні вакцини, про що свідчить підвищення рівня хромосомних аберацій після вакцинації [8].

Вченими показано, що вірусні інфекції здатні індукувати різні рівні хромосомних аберацій у людей, що належать до різних вікових груп. Так, в ході досліджень було встановлено, що у хворих на грип найбільше змін в хромосомному апараті лейкоцитів крові спостерігалось у осіб віком від 65 до 80 років та від 2 до 5 років. Менше змін в структурі хромосом відмічалось у хворих віком від 18 до 35 років [21].

Причинами неоднакової чутливості хромосомного апарату осіб різного віку можуть бути відмінності в активності репараційних систем, а також зміни мітотичної активності клітин з віком. У випадку впливу інфекційних факторів на організм значну роль відіграє функціональний стан імунної системи, але відомо, що в процесі старіння активність Т та В лімфоцитів знижується [20, 21].

Як і віруси, деякі бактерії в тестах *in vivo* та *in vitro* здатні індукувати різноманітні хромосомні пошкодження. Так, *Staphylococcus aureus* при введенні в культуру індукує утворення хроматидних розривів, розподіл яких по хромосомах відрізняється від випадкового. *Micrococcus luteus* впливає на мутагенний процес, індукуючи утворення піримідинових димерів

та сестринських хроматидних обмінів. При хворобах, які мають стрептококову етіологію, у лімфоцитах периферичної крові людини крім структурних аберацій хромосом зустрічаються і кількісні (полілоїдії, анеуплоїдії) аномалії, і аномалії, пов'язані з порушенням сегрегації хромосом (колхіцинові анафази). Структурні аберації, індуковані стрептококом, теж виявляли специфічність щодо сайтів локалізації. Механізм мутагенної дії бактерій пов'язують з дією різних бактеріальних токсинів та нуклеаз на геном клітини – хазяїна. Так, описані вище прояви порушення у сегрегації хромосом (колхіцинові анафази, поліплоїдні мітози), виникають внаслідок дії токсинів деяких бактерій (*Micobacteria forteitum*, *Clostridium difficile*, *Aeromonas punctata*), які здатні проявляти або колхіціноподібну дію, або порушувати пучки актинових філаментів та зупиняти синтез ДНК. Поява хромосомних або хроматидних розривів у молекулі ДНК при бактеріальних інфекціях пояснюється дією бактеріальних нуклеаз, які присутні у більшості мікробів. Крім того, різноманітні структурні аберації хромосом можуть бути наслідком значних змін нуклеїнового обміну, що характерно для деяких інфекцій бактеріальної етіології, зокрема туберкульозу та дизентерії [7, 16, 40].

Серед біологічних об'єктів мутагенні властивості проявляють гельмінти, при інвазії яких зростає рівень хромосомних аберацій. Але особливістю мутагенного впливу гельмінтів, на відміну від вірусів, є те, що вони не здатні безпосередньо впливати на хромосоми, більша частина порушень виникає опосередковано, за рахунок життєдіяльності паразитів [20].

Механізми захисту клітини від дії мутагенів

Клітина, що потрапила під вплив мутагенного фактору може відреагувати на це декількома способами. Коли пошкоджень генетичного матеріалу небагато – запускається механізм репарації, пошкодження усуваються, ДНК відновлює свою нормальну структуру. Коли пошкоджень багато і система репарації не усуває їх з ДНК, вони можуть закріпитись в вигляді аберації. ДНК буде реплікуватись і в дочірню клітину перейде генетичний матеріал з мутацією. Таким чином мутантні клони продовжують жити та ділитись. Коли в ДНК дуже багато мутацій і жодна з систем репарації не справляється з «ремонтom», включається механізм апоптозу – клітина гине не встигаючи передати мутантні ознаки нащадкам [7, 16, 40].

Розглянемо механізм репарації, як один з основних механізмів забезпечення стабільності геному та виживання клітини. Репарація генетичних пошкоджень – властивість живих організмів відновлювати структуру та функції ДНК, що зазнала змін внаслідок впливу мутагенних факторів радіаційної та хімічної природи. В дійсний час досліджено та описано багато реакцій репарації, вони відрізняються характером дії та ефективністю. Деякі з них прості і відбуваються миттєво після впливу мутагену, інші потребують синтезу нових ферментів і тому розтягнуті в часі. Ввімкнення тієї чи іншої системи репарації залежить від фази клітинного циклу. Деякі реакції ідуть до то-

го, як клітини ввійдуть в нову фазу поділу, інші можуть здійснюватись й після того, як клітина закінчила поділ, (при цьому частина пошкоджень в геномі зберігається невідрепарованою). Є такі реакції, як наприклад SOS репарація, коли клітина намагається врятуватись шляхом введення нових мутацій. Від того, як клітини справляються з пошкодженнями, залежить виникнення мутацій, поява спадкових хвороб, ракових пухлин, старіння. Репарація, шляхом підтримки стабільності генетичного матеріалу, відіграла важливу роль в зародженні живих організмів та в їх подальшій еволюції [3, 37, 40].

Розглянемо ситуації коли клітина активує механізми репарації. Деякі мутагени фізичної, хімічної чи біологічної природи здатні викликати утворення в молекулі ДНК пошкоджень, таких як: модифікації, апуринові сайти, зшивки внутрішньониткові та міжниткові, розриви одноланцюгові і дволанцюгові. В залежності від типу пошкодження активується той чи інший тип репарації.

Окрім шкідливого впливу на організм екзогенних факторів мутагенезу, в процесі старіння клітина піддається руйнівному впливу з боку ендогенних чинників, здатних індукувати хромосомні аберації. До них належать вільні радикали, які утворюються в процесі дихання і провокують розриви глікозидних і цукрофосфатних зв'язків, що веде до утворення апуринових сайтів та одониткових розривів. Гормони також здатні порушувати генетичну стабільність та викликати аберації, шляхом метилування ДНК. Метилування може призводити до репресії генів репарації, та утворювати точкові мутації в ділянках, де відбулося спонтанне дезамінування 5 – метіл цитозину і утворилася не комплементарна пара тиміну і гуаніну. Крім того, гормони здатні виступати в якості транскрипційного фактору, індукувати експресію певних генів, що може призвести до хромосомних аномалій. До таких гормонів, що збільшують в культурі вихід клітин з абераціями, належать естраген, естрадіол, тироксин, адренокортикотропний. Ще в процесі старіння погіршується робота системи метаболізму ксенобіотиків, внаслідок чого в клітину потрапляють токсичні речовини. Вони сприяють утворенню хромосомних аберацій та погіршенню репаративних систем [48, 49].

Є прямі та непрямі типи репарації. До прямих належать: фотореактивація, репарація алкільованого гуаніну, репарація одониткових розривів та репарація апуринових сайтів за рахунок вставки пуринів. Мішенями для цих репарацій являються димери, модифікації, випадіння та розриви. Всі ці типи репарацій характеризуються тим, що працюють в одну дію. Так наприклад ДНК клітин, в якій під впливом ультрафіолету утворилося багато димерів тиміну, відновлюються шляхом ферментативної фотореактивації. Мономеризація циклобутанових димерів йде за рахунок роботи ферменту дезоксирибопіримідин фотолізази, яка вловлює видиме світло з довжиною хвилі 300 – 400 нм і розшиває димер. Неферментативна фотореактивація проходить так само, за рахунок енергії світла, тільки без участі ферменту. Репарація шкідливої модифікації

O⁶ алкіл-гуаніну, що утворилася внаслідок дії мутагену метил-нітро-нітрозогуанидину – здійснюється ферментом метилтрансферазою. Репарація одониткових розривів, що виникли під дією іонізуючої радіації, здійснюється за допомогою ферменту полінуклеотидлігази, який з'єднує розірвані кінці ДНК. Репарація апуринових сайтів йде за допомогою ферменту інсертази, шляхом вставки основи і відновлення глікозидного зв'язку між основою та цукром [37, 42].

Непрямі типи репарацій характеризуються тим, що усувають складні ушкодження. Відновлення структури ДНК проходить більше етапів, що потребує більше часу. До непрямих типів належать такі: ексцизійна репарація нуклеотидів та основ, постреплікативна, місметч, SOS – репарація, репарація по типу гомологічної рекомбінації, репарація по типу негомологічного об'єднання кінців розриву.

Ексцизійна репарація протікає в G₁ стадії і має високу ефективність. Майже всі пошкодження ДНК при цьому можуть повністю репаруватись без подальшого утворення мутацій. Ексцизійна репарація основ працює за принципом видалення пошкодженої основи та заміни її нормальною. В процесі протікання цієї реакції працюють ферменти глікозилази, ендонуклеази, фосфодіестерази, ДНК – полімераза I. Глікозилази знаходять пошкоджені основи (етильовані, окислені, відновлені, дезаміновані), рвуть глікозидні зв'язки між основою та дезоксирибозою, далі ендонуклеази і фосфодіестерази відщеплюють від ДНК пошкоджену основу та цукрофосфатну групу, з якою вона була з'єднана. Потім ДНК полімераза I заповнює порожнечу комплементарним нуклеотидом, а полінуклеотидлігаза з'єднує кінці. Ексцизійна репарація нуклеотидів працює за аналогічним принципом, з тією відмінністю, що вирізається ціла пошкоджена ділянка ДНК. Цю реакцію виконує мультиферментний комплекс ендонуклеаз. Ще один тип репарації – місметч, видаляє некомплементарні пари нуклеотидів, що помилково утворилися під час реплікації. З віком в геномі накопичується багато пошкоджень типу місметч, система репарації не завжди виправляє їх. Це призводить до зростання нестабільності. Було доведено, що пригнічення місметч репарації викликає зростання частоти онкологічних захворювань [37, 48].

Ряд пошкоджень може залишатись після реплікації хромосом. Постреплікативна репарація усуває з ДНК димери та розриви, що лишилися після реплікації. Під контролем білків гес А відбувається рекомбінація, ділянка компліментарного ланцюга сестринської нитки вирізається і переноситься в місце розриву напроти димеру і вбудовується туди. Розрив в сестринській ДНК репарується при цьому ферментами ДНК полімеразою I і ліпазою. Ця система репарації виправляє розрив, але при цьому залишається димер. В умовах накопичення великої кількості пошкоджень (димерів під дією ультрафіолетового опромінення) системи репарації не можуть повністю відновити нормальну структуру ДНК. Це означає, що реплікація не може розпочатись, інакше через наявність пошкодження реплікативна машина застрягне. В цьому випадку у

клітини є два шляхи: запустити механізм апоптозу, чи активувати SOS репарацію. При роботі SOS репарації індукується синтез білків, котрі приєднуються до полімеразного комплексу, змінюють його, після чого синтез дочірньої нитки на пошкодженій материнській нитці йде з помилками. Реплікація проходить, однак дочірня нитка буде нести мутації напроти дефектів материнської нитки. Якщо не зіпсовані важливі функції і мутації не виявлять летальної дії, клітина може ділитись і жити. Таким чином клітина рятується шляхом введення додаткових мутацій [17].

Різноманітні дефекти систем репарації викликають вроджені невиліковні патології. Так наприклад дефекти системи ексцизійної репарації нуклеотидів (порушені механізми вирізання та застроювання внутриниткових розривів, змінені параметри реплікації ДНК, порушене вирізання димерів тиміну) викликають хвороби: пігментну ксеродерму, синдром Хокейна, триходистрофію. Для хворих характерна розумова відсталість, нейродегенеративні процеси, підвищена чутливість шкіри до дії ультрафіолету, що веде до розвитку онкологічних захворювань шкіри [17].

Найбільш шкідливими для життя клітини є дволанцюгові розриви, вони можуть приводити до появи хромосомних аберацій та хромосомної нестабільності. При їх надлишку клітина може запустити апоптоз. Існує два механізми репарації дволанцюгових розривів. Це репарація по типу гомологічної рекомбінації (HR) та репарація по типу негомологічного об'єднання кінців розриву (NHEJ). Перша працює безпомилково, друга – допускає помилки. Іноді, при сильному впливі мутагену і великій кількості розривів, робота цих систем приводить до шкідливих змін в структурі ДНК. При порушенні цих систем репарації клітина має підвищену чутливість до дії іонізуючої радіації та схильна до трансформації [42].

Репарація по типу гомологічної рекомбінації відбувається при наявності довгих гомологічних послідовностей ДНК, частіше спостерігається між сестринськими хроматидами в процесі реплікації, та між різними хромосомами в регіонах їх гомології. Це іноді призводить до виникнення обмінних хромосомних аберацій – реципроктних транслокацій, дицентричних хромосом, ацентричних фрагментів. При порушенні цього типу репарації виникають аберації хромосомного та хроматидного типів. Хромосомний тип аберацій виникає внаслідок подвоєння аберантної ділянки під час реплікації ДНК.

Репарація по типу негомологічного об'єднання кінців розриву є менш точною, через те, що розірвані кінці ДНК з'єднуються некоректно, що веде до утворення мікрodelецій чи інсерцій. Також можуть виникати обмінні хромосомні аберації.

Можна зробити висновок, що при порушенні роботи репаративних систем виникають хромосомні аномалії. Так наприклад, порушення репарації по типу гомологічної рекомбінації веде до утворення хроматидних аберацій. Порушення репарації по типу негомологічного об'єднання кінців розриву веде до утворення аберацій хромосомного типу.

Той чи інший механізм репарації активується в певній фазі клітинного циклу.

Розмноження клітин з хромосомними аберациями спричинює збереження мутацій у дочірніх клітинах, незалежно від того елімінуються аберації чи ні. Наприклад, втрата клітиною ацентричного фрагменту не викликає нормалізації хромосомного набору, скоріше навпаки, така клітина залишається з ділетованою хромосомою. В випадку елімінації цілої пошкодженої хромосоми, клітина залишається з анеуплоїдним набором [36].

Теорії старіння з точки зору мутагенезу

Існує дві фундаментальні точки зору на причини розвитку старіння: одна з них ствержує, що старіння – генетично запрограмований процес, результат закономірного розвитку програми, закладеної в генетичному апараті. Фактори навколишнього і внутрішнього середовища можуть впливати на темпи старіння лише в незначній мірі. Інша переконує, що старіння – результат руйнування організму внаслідок функціональних «збоїв», що виникають у ході самого життя лише під впливом зовнішніх факторів [41, 50].

У будь-якому випадку незважаючи на підходи до проблеми, старіння – це багатопричинний процес, що викликаний багатьма факторами, дія яких повторюється і накопичується протягом всього життя. Серед них стрес, хвороби, активація вільнорадикального окислення і нагромадження перекисних продуктів метаболізму, вплив ксенобіотиків (чужорідні речовини), зміна концентрації водневих іонів, температурні ушкодження, недостатнє виведення продуктів розпаду білків, гіпоксія та ін. [43]. Сьогодні існує багато теорій старіння, які зводяться до використання принципів «нагромадження помилок» в ході онтогенезу і «запрограмованої загибелі» клітин [32].

Молекулярно – генетична теорія старіння спирається на те, що існують гени, які запускають механізм старіння і так звані «гени довголіття», що забезпечують підтримку клітинної рівноваги, її здатність протидіяти пошкоджуючим чинникам. Між цими генами існує певний баланс в експресії, котрий з віком зсувається в бік більш активної роботи генів, що запускають старіння. Експресія генів підтримки клітинної рівноваги закономірно знижується, в результаті чого відбуваються притаманні старінню патологічні зміни тканин та органів. В наш час ще не знайдений конкретний ген, який би запускав цей механізм. Але Sahter і співавтори запропонували таку класифікацію генів – кандидатів на роль в розвитку старіння: це гени, гомологічні тим, що визначають довголіття тварин інших видів; гени, що беруть участь у підтримці клітинної рівноваги і репарації; гени, відповідальні за розвиток основних захворювань, зв'язаних зі старінням. Підґрунтям до пошуку генів старості, в свій час послужили генетичні хвороби – прогерії, симптомами яких є прискорене старіння в молодому віці. Так наприклад синдром Хачкінсона – Гілфорда (прогерія дітей) – є наслідком мутації в гені *LMNA*, який відповідає за нормальну побудову ядерної мембрани. В мутантному стані цей ген дає аномальний продукт, в результаті

чого утворюється дефектна мембрана, яка стає більш проникною для шкідливих чинників, що псує генетичний матеріал і провокують передчасне старіння та смерть клітин. Синдром Вернера (прогерія дорослих) – є наслідком мутації гену *WRN*, який в нормі відповідає за збірку репаративної машини. В результаті некоректної збірки репаративної машини, не усуваються пошкодження ДНК, що веде до утворення мутацій, які спричинюють прискорення процесів старіння [32, 46].

Серед генів, які вже описані, шляхом вивчення різних експресій у людей різного віку, існують деякі гени, експресія котрих запускає каскад реакцій, що супроводжують старіння. Ген *Bcl - 2* – кодує білок мембрани мітохондрії, який нейтралізує гідроксильні радикали, перешкоджає оксидативному стресу. Експресуючись у трансформованих клітинах *Bcl - 2* викликає блокування апоптозу, чим сприяє виживанню ракових клітин [46]. Зміна експресії цього гену спостерігається при старінні. Ген *p53* (ген апоптозу), який контролює цілісність ДНК. Коли при старінні клітини, у її ДНК накопичується занадто багато мутацій, цей ген, або незворотно блокує поділ на стадії G1 клітинного циклу, або запускає процес апоптозу. Таким чином, він видаляє не функціонуючі, старі і ракові клітини. При його введенні в культуру трансформованих клітин, припиняється їх поділ [53]. З віком послаблюється експресія генів контролю і підтримки клітинної рівноваги, що веде до накопичення клітин з мутаціями, які згодом спричинюють зміни старіючого організму [51]. Так наприклад накопичення стійких до апоптозу фібробластів в шкірі людей похилого віку, акумулює множинні ушкодження, які приводять до утворення неоплазій, нейродегенеративних процесів та інфаркту міокарда [45].

Ще одним геном – кандидатом є гени аполіпопротеїну E (*APOe*) і ангіотензінперетворюючого ферменту (*АПФ*). Вони відіграють важливу роль у ліпідному метаболізмі і захищають клітину від оксидативного стресу [13]. Зміна експресії цих генів спостерігається при старінні. Також гени *HLA*: полігенна система головного комплексу гістосумісності може відігравати важливу роль серед генетичних факторів довгожителства. У столітніх, у порівнянні з більше молодими віковими групами, в 2 рази частіше зустрічаються деякі алелі *HLA-A*, *HLA-C* та ін. Таким чином можна припустити наявність певних алельних варіантів різних генів, які будуть прискорювати старіння або запобігати йому [44].

Нещодавно стали відомі інші гени, які безпосередньо впливають на тривалість життя. У дрозофіли виявлені так звані «вартові» гени *per* (від *period*) і *tim* (від *time*), активність яких циклічно регулюється протягом доби [54]. До їхнього числа відноситься найбільш відомий ген *INDY*. Дрозофіли з мутацією в даному гені жили вдвічі довше [52]. У *C. elegans* схожі гени називали *clk-1*, 2, 3. Про їхні функції вчені поки лише висловлюють припущення, але вже відомо, що мутації, які елімінують ці гени, здатні продовжувати термін життя тварин. Аналогічні гени знайдені у хребетних, зокрема у личинок. Лабораторні личинки, замість дев'яти днів, живуть цілих п'ятдесят днів, при блокуванні експресії одного з генів хробака *clock-1* [14, 54]. Продукт гену

p66-shc, при окисленні ліпідів клітинних мембран бере участь у стресовій відповіді, запускаючи програму апоптозу, що спостерігається при більшості патологічних станах і старінні. При елімінації гену тривалість життя мишей збільшилась [11, 22].

Гени старіння локалізовані в одній певній хромосомі, при видаленні якої з ядра клітин культури *in vitro*, процеси старіння в цих клітинах не наступають. Тобто поділ клітин в культурі стає необмеженим, а клони безсмертними (без онкологічної трансформації). Під час соматичної гібридизації нормальних людських диплоїдних фібробластів з раковими клітинами сирійських хом'ячків, відбувається іморталізація деяких гібридів. Після їх детального аналізу виявилось, що ці клітини здолали ліміт Хейфліка, але в їх каріотипі були відсутні обидві копії першої хромосоми людини. Введення в таку гібридну клітину хоча б однієї копії першої хромосоми викликало типову картину клітинного старіння, що не було притаманне для будь-якої іншої хромосоми. Цей дослід, поставлений американськими вченими, засвідчив наявність генів старіння саме в цій хромосомі. А також підтвердив генетичну теорію, про те, що клітинне старіння є результатом реалізації генетичної програми, за допомогою активації певних генів, які обмежують клітинну проліферацію [31, 47].

Відповідно до іншої гіпотези гени старіння локалізовані в 4 хромосомі. Цього висновку дійшли американські вчені, досліджуючи групу людей віком 90–100 років. У всіх досліджуваних пацієнтів саме в 4 хромосомі була знайдена ідентична ділянка генів, вочевидь відповідальна за здатність організму протистояти шкідливим факторам зовнішнього та внутрішнього середовища, які сприяють старінню [47]. Гени, що визначають старіння, не розподілені випадково по всіх хромосомах. У наш час проводиться інтенсивна робота з ідентифікації таких генів і визначення місць їх локалізації.

Серед розмаїття теорій та гіпотез особливе місце посідає відома теломерна теорія старіння. Сутність цієї теорії зводиться до вкоротшання хромосомних кінцевих ділянок – теломер після кожного раунду реплікації ДНК. Її кінець залишається недореплікованим, що згодом, після перебігу 50 клітинних поділів, веде до припинення проліферації взагалі. Клітина переходить «межу Хейфліка», досягає стану проліферативного старіння, перестає ділитись і вмирає. Це пов'язано з повною відсутністю в соматичних клітинах ферменту теломерази, що в стоволових та статевих клітинах добудовує нуклеотиди, які втрачаються після реплікації. Причини механізму вкоротшання теломер ще до кінця не з'ясовані, проте еволюційна роль недореплікації полягає в запобіганні онкологічного переродження старіючої клітини [6, 23].

Таким чином, вже описано ряд генів, що впливають на тривалість життя. Деякі можуть бути гіпотетичними генами. Існує певна взаємодія між генами репараційної системи. Від їх алельних варіантів, від їх функціональної здатності буде залежати баланс експресії [22].

Мутаційна та епігенетична теорії старіння спираються на те, що накопичення хромосомних аберацій в ході онтогенезу є наслідком старіння і викликає клітинну загибель, за якою слідує поступова загибель організму. З віком знижується частота асоціацій акроцентричних хромосом, це пов'язано зі змінами активності синтезу рРНК, зі зниженням рівня біосинтетичних процесів в клітині. У довгожителів рівень асоціацій акроцентричних хромосом на 10% вище, ніж у контрольної групи особин, що не мають схильності до довголіття, з віком зменшуються асоціації акроцентричних хромосом і падає число пофарбованих сріблом ділянок ядерцевого організатора, що свідчить про послаблення біосинтетичних процесів клітини та про одряхління в цілому [31, 47].

Однією із причин збільшення з віком пошкоджень геному, може бути зниження ефективності системи репарації. В багатьох дослідках встановлена позитивна кореляція між тривалістю життя і швидкістю репарації ДНК. При старінні може змінюватися не тільки структура генів, але і напрямки їх функціонування. З віком у соматичних клітинах накопичується багато хромосомних аберацій. Більшість пошкоджень репарується але не всі. Інактивація систем репарації викликає пошкодження геному.

У пацюків відбувається 10 окисних ушкоджень ДНК в день розраховуючи на клітину. Обговорюється вплив віку на транскрипцію і трансляцію. У цілому транскрипційна активність клітини при старінні організму знижується [23].

Одним з факторів, що впливають на експресію генів є модифікація ДНК. Старечі зміни організму, згідно однієї з гіпотез, пов'язані з порушеннями в ході модифікації основ ДНК, такими як метилування і глікозилювання. Метилування наприклад захищає ДНК від руйнуючої дії клітинних рестрикційних ендонуклеаз – ферментів здатних до незворотного розщеплення ДНК. З віком ступінь метилування падає і немодифікована ДНК стає вразливою до дії ендонуклеаз, що веде до порушення експресії необхідних генів та деградації молекул. Вперше вікове диметилування було описане у 1973 році. Шляхом дослідів було встановлено зниження 5 – метил цитозину в легенях і культурах фібробластів шкіри. Вікове диметилування схиляє клітини до ракової трансформації. Але причини його появи до сих пір невідомі [10, 26].

Глікозилювання білків та нуклеїнових кислот, на відміну від метилування веде до негативних наслідків. З віком його ступінь підвищується. Такі моноцукри як D-глюкоза або D-галактоза, запускають ланцюг хімічних подій, продукуючих метаболіти, які створюють ковалентні зв'язки всередині білкових молекул і зв'язують різні білки між собою. У колагені, що містить велику кількість глюкози, виявлене збільшення

ковалентних зв'язків, що знижує його еластичність, що і спостерігається у старих людей. Глікозилювання ДНК – веде до мутацій через пряме ушкодження і інактивацію систем репарації помилок рекомбінації, а також викликає підвищення ламкості хромосом [30].

Збільшення частоти порушень сегрегації з віком обумовлено зниженням активності репарації ДНК і змінами макромолекулярного складу і фізико-хімічних властивостей хроматину. Зміни полягають в віковому підвищенні вмісту негістонових білків і фракцій гістонів в складі хроматину, в рівні постсинтетичних модифікацій білків, в зниженні фракцій фосфоліпідів в ДНП, в наростанні мінорних основ в ДНК, наростанні концентрації заліза, що супроводжується фрагментацією ДНК. Це викликає порушення структурної організації хроматину. Наслідком вікової реорганізації структури хроматину є модифікація активності систем репарації і транскрипції на протязі онтогенезу [12, 29].

Згідно іншій гіпотезі, механізм старіння клітин заснований на горизонтальному міжклітинному перенесенні генетичної інформації, тобто як би міжклітинне вікове метастазування генами. При старінні і загибелі клітин відбувається фрагментація ДНК, виникнення дрібних уламків геному і генів в комплексі з регуляторним механізмом. Вони опиняються у міжклітинній рідині і звідти, через плазматичну мембрану, яка з віком стає більш проникною, потрапляють всередину сусідніх клітин, де втручаються в регуляцію біосинтезу білку, призводячи до накопичення функціональних збоїв і синтезу дефектного продукту генів. Безумовно, в організмі є системи ремонту, які здатні відновлювати ушкодження. Однак, згодом, репаративні здатності організму знижуються [26, 33].

Висновки

Як бачимо, мутагенні фактори викликають підвищення нестабільності геному, що проявляється у вигляді хромосомних аберацій. Пошкодження генетичного апарату веде до утворення мутацій та подальшої загибелі клітини. З віком відбувається накопичення пошкоджень геному та зниження системи репарацій, що лежить в основі процесів поступового згасання життєво важливих функцій організму. Згідно однієї з гіпотез старіння, причиною вікових змін організму, виступають чисельні пошкодження генетичного апарату мутагенними чинниками різної природи. Процеси старечого пошкодження генетичного апарату, мають багато спільного з процесами пошкодження внаслідок дії мутагенів. Можемо припустити, що вплив мутагенних чинників відіграє не останню роль в старінні живих організмів, а є одним з важливіших складових цього процесу. Все це дозволяє нам більш детально досліджувати зв'язок старіння з мутагенезом та шукати шляхи щодо усунення його негативних проявів.

1. Айзензон М.Г., Александров Ю.Н., Бужиевская Т.И. Мутагенное действие природных и синтетических полинуклеотидов. – К.: Наукова думка, 1990. – 123 с.

2. Акифьев А.П., Потапенко А.И., Рудаковская Е.Г. Ионизирующее излучение и 5-бром-2'-дезоксинуридин как инструменты анализа фундаментального механизма старения животных // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1997. – 37, №4. – С. 613 – 620.

3. Албертс Б., Брей Д., Льюис Дж. Молекулярная биология клетки. – М.: Мир, 1987. – Т. 3. – 287 с.
4. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения // Материалы IV международного съезда геронтологов. – Киев, 2005. – 402 с.
5. Бердонос С.С., Сапожников Ю.А. Ионизирующее излучение и окружающая среда // Соросовский образовательный журнал. – 2001. – 7, – №2. – С. 40 – 46.
6. Бозданов А.А. Теломера и теломераза. – М.: Наука, 1998. – 160 с.
7. Бочков Н.П., Чеботарев А.Н. Наследственность человека и мутагены внешней среды. – М.: Медицина, 1989. – 272 с.
8. Бужиевская Т.И. Вирус – индуцированный мутагенез. – К.: Наукова думка, 1984. – 134 с.
9. Воробцова И.Е. Воздействие ионизирующих излучений на родителей повышает чувствительность потомства к мутагенам и промоторам канцерогенеза // Мутагены и канцерогены в окружающей среде: Новые подходы к оценке риска для здоровья. Материалы рабочего совещания. – 1998. – С. 85 – 92.
10. Гвоздев В.А. Регуляция активности генов, обусловленная химической модификацией (метилованием) ДНК. – М.: Наука, 1999. – 260 с.
11. Гвоздев В.А. Подвижная ДНК эукариот. – М.: Мир, 1998. – 320 с.
12. Гродзинский Д.М. Радиобиология. – К.: Либідь, 2000. – 448 с.
13. Гусев В.А., Панченко Л.Ф. Современные концепции свободнорадикальной теории старения // Нейрохимия – 1997. – №4. – С. 4 – 11.
14. Гуськова Р.А., Виленчик М.М., Кольтовер В.К. Роль свободных радикалов в старении биологических объектов. // Биофизика – 2001. – №5. – С. 226 – 240.
15. Джемилев З.А. Радиочувствительность хромосом лейкоцитов периферической крови человека в разных фазах митотического цикла // Генетика – 1998. – 3, №5. – С. 68 – 79.
16. Дубинин Н.П. Потенциальные изменения в ДНК и мутации. – М.: Наука, 1978. – 246 с.
17. Дубинин Н.П., Шевченко В.А., Померанцева М.Д. Мутагенез при действии физических факторов. – М.: Наука, 1980. – 245 с.
18. Зайнуллин В.Г. Генетические эффекты хронического облучения малыми дозами ионизирующего излучения: Автореф. дис. докт. биол. наук. – М.: 1997. – 48 с.
19. Зерова – Любимова Т.Е., Горovenko Н.Г. Стандарти аналізу препаратів хромосом людини: методичні рекомендації. – К.: 2003. – 52 с.
20. Ильинских Н.Н., Ильинских И.Н. Цитогенетический гомеостаз и иммунитет. – Новосибирск.: Наука, 1986. – 268 с.
21. Ильинских Н.Н. Особенности возрастной чувствительности хромосомного аппарата человека и мышей при воздействии вирусной инфекции // Цитология. – 1981. – 23, №5. – С. 564 – 570.
22. Ильинских Н.Н., Новицкий В.В., Ванчурова Н.Н. Микроядерный анализ и цитогенетическая нестабильность. – Томск.: ТомГУ, 1992. – 500 с.
23. Клименков А.М. Возрастные изменения кариотипа в соматических клетках человека: Автореф. дис. д-ра биол. наук. – М., – 2000. – 40 с.
24. Кузнецова С.М., Зарицкая М.Ю. Хромосомы. Старение. Долголетие // Цитология и генетика – 1986. – 20, №4. – С. 304 – 312.
25. Кузнецова С.М. Средовые и генетические факторы феномена группового долгожительства // Здоров'я України – 2003. – №10 – С. 28 – 32.
26. Кузнецова С.М. Регионарно - этническая и генеалогическая характеристика долголетия и церебральной сосудистой патологии в старости: Дис. д-ра мед. наук. – Киев, 1985. – 316 с.
27. Кулинский В.И. Обезвреживание ксенобиотиков // Соросовский образовательный журнал. – 1999. – №1. – С. 8 – 12.
28. Лежаева Т.А., Прокофьева В.В., Михельсон В.М. Ослабление индуцированного ультрафиолетовыми лучами внеплано-вого синтеза ДНК в лимфоцитах человека в глубокой старости // Цитология. – 1989. – 21, №11. – С. 1360 – 1364.
29. Малликевич В.Г. Причины возрастного увеличения анеуплоидии в лейкоцитах человека : Автореф. дис. канд. биол. наук. – Минск, 2003. – 28 с.
30. Мьльников С.В., Смирнова А.Н. Оценка наследуемости основных параметров старения у *Drosophila melanogaster* // Генетика – 1997. – 33, №5. – С. 616 – 622.
31. Рязанов А.Г. Рибосома и секрет долголетия // Молекулярная биология. – 2001. – №9. – С. 220 – 239.
32. Севанькаев А.В. Радиочувствительность хромосом человека в митотическом цикле. – М.: Атомиздат, 1987. – 156 с.
33. Севанькаев А.В., Насонов А.П. Калибровочные дозовые кривые хромосомных абераций в лимфоцитах человека // Мед. Радиология. – 1978. – 23, № 6. – С. 26 – 33.
34. Севанькаев А.В., Насонова В.А., Лучник Н.В. Реакция хромосом лимфоцитов человека на однократное и фракционированное γ – облучение в различных стадиях митотического цикла // Радиобиология. – 1980. – 20, № 3. – С. 361 – 367.
35. Смирнов В.Г. Цитогенетика. – М.: Высшая школа. – 1991. – 247с
36. Соифер В.Н. Репарация генетических повреждений // Соросовский образовательный журнал. – 1997. – №8. – С. 4 – 13.
37. Спитковский Д.М., Зайцев С.В., Талызина Т.А. Моделирование особенностей инициации повреждений малыми дозами ионизирующих излучений в клетках эукариот на основе концепции существования клеток эволюционного резерва // Радиационная биология. Радиэкология. – 1994. – 34, № 3. – С. 739 – 747.
38. Фильченков А.А., Стойка Р.С. Апоптоз и рак. – К.: Морин, 1999. – 184 с.
39. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. М.: – Мир, 1990. – Т. 3. – 366 с.
40. Фролькис В.В., Мурадян Х.К. Экспериментальные пути prolongation жизни. – Л.: Наука, 1988. – 258 с.
41. Хесин Р.Б. Непостоянство генома. – М.: Наука, – 1985. – 472 с.
42. Хохлова А.И. Исследование репарации ДНК в культивируемых клетках человека. Автореферат дис. канд. биол. наук. – М. 1990. – 20 с.
43. Bowles J.T. The evolution of aging: a new approach to an old problem of biology // Medical Hypotheses. – 1998. – 51. – P. 179 – 221.
44. Finch C.E., Tanzi R.E. Genetics of aging // Science. – 2001. – 278, N5. – P. 407 – 411.
45. Jazwinski S.M. Longevity, genes, and aging // Science. – 2003. – 273, N5. – P. 54 – 59.
46. Knight J.A. The process and theories of aging // Ann. Clin. Lab. Sci. – 2005. – 25, N1. – P. 1 – 12.
47. Morgan W.F., Corcoran J., Hartmann A. DNA double-strand breaks, chromosomal rearrangements, and genomic instability // Mutation Research. – 1998. – 404. – P. 125 – 128.
48. Murnane J.P. Role of induced genetic instability in the mutagenic effects of chemicals and radiation // Mut. Res. – 1996. – 367. – P. 11 – 23.
49. Osiewacz H.D. Genetic regulation of aging // J. Mol. Med. – 1997. – 75, N3. – P. 715 – 727.
50. Tomei L.D., Umansky S.R. Aging and apoptosis control // Neurol. Clin. – 1998. – 16, N3. – P. 735–745.
51. O'Hare K., Tam J.L.Y., Lim J.K. Rearrangements at a hobo element inserted into the first intron of the singed gene in the unstable sn^{49} system of *Drosophila melanogaster* // Mol. Gen. Genet. – 1998. – 257. – P. 452 – 460.
52. Warner H.R. Aging and regulation of apoptosis // Curr. Top. Cell. Regul. – 1997. – 35. – P. 107–121.
53. Woodruff R.C. Transposable DNA elements and life history traits. I. Transposition of P DNA elements in somatic cells reduces the lifespan of *Drosophila melanogaster* // Genetica. – 1999. – 86, N3. – P. 143 – 154.

Отримано: 20 грудня 2010 р.

Прийнято до друку: 25 січня 2011 р.