Әлеге лекция “Гыйлем” проекты тарафыннан оештырылган “Хәлбуки” лекторие кысаларында тәкъдим ителде.

Картаю һәм аның механизмнары

Картаю механизмнарын өйрәнү бүгенге көндә медицина һәм биология өчен иң актуаль темалардан санала. Әлеге проблема белән кызыксыну арту күп төрле факторларга бәйле, шулар арасында төп урынны җәмгыятьнең картаюы һәм олыгаю белән бәйле авырулар алып тора.

Картаю процессларын өйрәнүче фәнне **геронтология** дип атыйлар. Әлеге фәнгә нигез салучы булып атаклы рус биологы, иммунитетның фагоцитар теориясе авторы, Нобель премиясе лауреаты **И.И. Мечников** санала. Ул беренчеләрдән булып картаю проблемасын фәнни күзлектән тикшерә башлый. Бүгенге көндә картаю механизмнарын аңлатырга тырышкан берничә йөз теория һәм гипотеза бар, әмма аларның берсе дә әлеге сорауга тулы җавап бирә алмый. Барлык теорияләрне дә төп <u>ике төркемгә</u> бүлеп карарга мөмкин. Шуларның беренчесе *картаюны геннарга салынган процесс* дип санаса, икенчесе әлеге күренешне *организмда зарарланган молекулалар туплану* белән аңлата. Чынлыкта исә, бу теорияләр бик тыгыз бәйләнгән һәм аларны бүлеп карау дөрес түгел.

Безнең организмыбыз күзәнәкләрдән төзелгән, шуңа күрә күзәнәкләрнең картаюы организмның картаюына да китерәчәк дип, логик фикер йөртеп була. Ә күзәнәкнең картаюы нәрсә соң ул? Моның өчен күзәнәк циклына күз салырга кирәк. Билгеле булганча, күзәнәк циклы үсү һәм бүленү процессларының чиратлашуыннан гыйбарәт. Күзәнәк циклының митозга кадәрге чоры интерфаза дип атала, һәм ул үз чиратында G1 (күзәнәкнең үсеше, аксымнар синтезы), S (ДНКның икеләтә артуы) һәм G2 (митозга әзерләнү) фазаларыннан тора. Әлеге фазалар арасында ДНКдагы җәрәхәтләр төзәлгәнме, репликация ахыргача үткәнме, бүленү процессы өчен кирәкле аксымнар һәм энергия җитәрлекме, һ.б. төрле параметрлар тикшерелә торган контроль нокталар бар. Аларда төзәтелергә мөмкин җәрәхәтләр төзәтелә һәм, барысы да нормада булса, күзәнәк митозга күчә, проблемалар күп булса - үлемгә дучар ителә. Кайбер күзәнәкләр циклдан чыгып, бүленүдән туктарга мөмкин (G0 фазасы). Бу фазадагы күзәнәкләр хаҗәт туганда киредән циклга кайта ала, мисал өчен, бавыр күзәнәкләре. Әмма тулысынча дифференциацияләшеп беткән күзәнәкләр (мәсәлән, нейроннар), бөтенләйгә бүленүдән туктый, һәм бу аңлашыла да: бүленү аларга функцияләрен башкарырга комачаулар иде. Хәер, таяк ике башлы: яңарудан туктаган күзәнәк бозылган молекулаларны тизрәк туплый һәм картая. Димәк, бүленү – күзәнәкне картаюдан саклый торган бер фактор. Ләкин монда да урталыкны сакларга кирәк: контрольсыз бүленгән күзәнәкләр яман шеш хасил итә.

Күзәнәкләр яман шеш күзәнәкләренә әйләнсен өчен, күзәнәк циклын көйләүче геннарның эше бозылуы кирәк. Гадәттә “бозылган” яисә “кирәксез” күзәнәкләрдән организм **апоптоз** механизмы ярдәмендә котыла. Әлеге процесс артык күп җәрәхәтләр туплаган (апоптоз эчтән) яисә үз эшен бакшкаргач, кирәге беткән күзәнәкләрнең (боерык буенча апоптоз) үз-үзләрен үтерүеннән гыйбарәт. Яман шеш күзәнәкләрендә апоптоз механизмы эшләми, шунлыктан картаю - яман шеш барлыкка килүне тоткарлау ысулы булырга мөмкин.

Алда әйтеп киткәнчә, кайбер теорияләр картаюны онтогенезның билгеле бер этабында эшли башлаучы “**картаю геннары**” белән бәйли. Әлеге концепция вакытыннан алда картаюга китерә торган генетик авырулар (**прогерияләр**) барлыгы белән дәлилләнә. Аларның барысының да нигезендә нәселдәнлек мәгълүматы эшчәнлеге белән бәйле геннарның мутацияләре ята. Моннан тыш, әлеге концепциягә дәлил буларак, популяцион тикшеренүләр дә китерелә. Кайбер статистик мәгълүматларга караганда, иртә бала тапкан хатын-кызлар иртәрәк картая, ә беренче балаларын 40тан соң тапкан хатын-кызлар 100 яшькәчә җитүчеләр арасында 4 тапкырга күбрәк очрый. Әлеге күренешне генетиклар эволюцион күзлектән аңлаталар: һәр организмның төп функциясе – нәсел калдыру, шуңа күрә, әлеге функцияне башкарганнан соң, организмда картаю процессы өчен җаваплы геннар эшли башлый. Хәлбуки, әлеге карашлар бәхәсле булып кала бирә.

Икенче төркем теорияләре картаюны күзәнәктә репарацияләнмәгән ДНК хаталары һәм зарарланган аксымнар туплану белән аңлата. ДНКдагы хаталар соңрак тотрыклы мутацияләргә әверелә, ә бу исә күзәнәктә структурасы бозылган, үз функциясен башкара алмаган аксымнар һәм РНК молекулаларының күләме артуга китерә. Ахыр чиктә, күзәнәк үлә, ә организм әкренләп зәгыйфьләнә бара. Картаю нигезендә ятарга мөмкин молекуляр процессларны сурәтләүче кайбер теорияләрне карап китик.

Картаю мехназмнарын аңлаткан иң беренче теорияләрнең берсе булып 1959 елда америка физигы **Л. Сциллард** тәкъдим иткән <u>соматик мутацияләр теориясе</u> санала. Әлеге теория картаюны төрле экзоген (ионлаштыручы нурланыш, ультра шәмәхә нурлар, химик мутагеннар) һәм эндоген факторлар (репликация-репарация-рекомбинация хаталары, азотлы нигезләрнең таутомер формалары булу, хәрәкәтчән геном элементларының активлыгы) тәэсирендә соматик күзәнәкләр ДНКасында тупланучы үзгәрешләр белән аңлата. Әлеге үзгәрешләр геннарны “сүндерә” я “яндыра” ала, шул исәптән, күзәнәк циклын контрольда тотучы геннарны да. Мондый зарарланулар күзәнәкләрдә көн дә барлыкка килсә дә, олыгаю белән аларның тупланышы арта. Моннан тыш, олыгаю белән репарация системасының активлыгы да кими, нәтиҗәдә күзәнәктә төзәтелмәгән ДНК хаталары туплана, ә бу соңрак җитди хромосом мутацияләргә китерергә мөмкин.

1956-1958 елларда бер-берсеннән бәйсез рәвештә **Д. Харман** һәм **Н.М. Эмануэль** тарафыннан ирекле радикаллар яисә оксидатив стресс теориясе тәкъдим ителә. Алар фикеренчә, картаю күзәнәк элементларының кислородның актив формалары (КАФ) белән зарарлануына бәйле. КАФ ионлаштыручы нурланыш тәэсирендә суның радиолизы вакытында, нейтрофиллар һәм макрофаглар эшчәнлеге нәтиҗәсендә барлыкка килә ала, ләкин бу матдәләрнең төп чыганагы – митохондрияләрдәге сулау чылбыры. Билгеле булганча, кислород сулау чылбырындагы электроннарның ахыргы акцепторы булып тора, ә арадаш реакцияләр барышында КАФ барлыкка килә ала. Шул сәбәпле, күзәнәктә КАФны нейтральләштерүче махсус ферментлар бар (каталаза, пероксидаза, супероксиддисмутаза). Әмма яшь бару белән, әлеге ферментларның активлыгы кими һәм КАФ зарарлаган молекулаларның саны да арта. Шулай итеп, авторлар организмның матдәләр алмашы тизлеге барлыкка килгән КАФ күләменә туры пропорциональ, ә гомер озынлыгы кире пропорциональ, дигән нәтиҗә ясый. Бу караш күпчелек очракта хакыйкатькә туры килә, әмма искәрмәләр дә бар.

Картаюның митохондриаль теориясе оксидатив стресс теориясенең үзенә бер төрле тармагы булып тора. Әлеге теория картаюны күзәнәкләрнең энергия станциясе булган митохондрияләрнең эштән чыгуы белән аңлата. Сулау чылбырында барлыкка килүче КАФ митохондриаль ДНКны (мтДНК) зарарлый, ә бу исә чылбырдагы ферментларның активлыгы кимүгә китерә, нәтиҗәдә КАФ күләме тагы да арта һәм ДНКаны тагы да зарарлый. Билгеле булганча, мтДНК йомык һәм, геном ДНКсыннан аермалы буларак, гистоннар белән сакланмый, шул сәбәпле, анда мутацияләр 16 тапкырга ешрак барлыкка килә. Әлеге теориягә дәлил буларак карт кешеләрнең күзәнәкләрендә күзәтелгән мтДНК делецияләре китерелә.

Бозылган аксымнар туплану теориясе картаюны күзәнәктә функцияләрен башкара алмаучы аксымнар туплану белән аңлата. Күзәнәктә һәрдаим бозылган аксымнар барлыкка килә, әмма **протеосомалар** (бозылган аксымнарны таркатучы органеллалар) һәм рибосомалар эшчәнлеге аларны түбән концентрациядә тота. Олыгаю белән, әлеге системаларның активлыгы кими, нәтиҗәдә аксымнар алмашу тизлеге әкренәя, бозылган аксымнар күләме арта, ә бу, үз чиратында протеосомалар һәм рибосомалар эшчәнлеген тагы да киметә, чөнки әлеге органеллалар үзләре дә аксымнардан төзелгән. Тикшеренүләр күрсәткәнчә, олы яшьтәге кешеләрнең күзәнәкләрендә оксидлашкан һәи карбониллашкан аксымнар күләме арта, әлеге күренеш прогерия белән авыручыларда да күзәтелә.

Теломералар теориясе. 1961 нче елда америка табибы **Л. Хейфлик** лаборатория шартларында үстергәндә кеше фибробластларының күп дигәндә 50 тапкыр бүленергә сәләтле икәнен ачкан. Тереклекне алыштыру да, өстәмә туклыклы матдәләр өстәү дә

күзәнәкләрне яңадан бүленергә мәҗбүр итә алмаган. Соңрак бу күренеш башка организмнарда да күрсәтелә һәм **Хейфлик лимиты**[1] дигән исем ала. Хейфлик бу күренешне һәр бүленүдә күзәнәкнең нидер югалтуы яисә киресенчә ниндидер матдәне туплавы белән аңлата һәм организмнарның картаюы нигезендә ята дип саный. 1971 елда совет биологы **А.М. Оловников** әлеге күренешне аңлату өчен маргинотимия теориясен тәкъдим итә: һәр бүленүдә хромосомаларның ахыргы өлешләре – **теломералар** кыскара. Моның сәбәбе ДНК репликациясе механизмында ята: билгеле булганча, ДНКның артта калучы чылбыры кыска фрагментлар рәвешендә репликацияләнә, ә РНК-праймерлар алып ташлангач, чылбырның 5’-башы кыскарып кала. Бүленүләр саны арткан саен теломераларның озынлыгы ахыр чиккәчә кими, һәм хромосомалар үзләренең бөтенлеген саклый алмый башлый, шунлыктан күзәнәк бүленүдән туктый.

Әлеге теорияне тәҗрибәләрдә дәлилләгән өчен америка галимнәре **Э. Блэкберн**, **К. Грейдер** һәм **Дж. Шостак** 2009 елда Нобель премиясенә лаек булалар. Моннан тыш алар теломераларны озынайтучы фермент – **теломераза** барлыгын да ачалар. Тикшеренүләр күрсәткәнчә, әлеге фермент җенес күзәнәкләре элгәрләрендә һәм күпчелек яман шеш күзәнәкләрендә актив эшли. Билгеле булганча, нәкъ менә алар туктаусыз бүленергә сәләтле, һәм аларның теломералары гына, соматик күзәнәкләрдән аермалы буларак, һәрдаим билгеле бер озынлыкны саклый. Хәтта теломераза эшчәнлеге билгеләнмәгән яман шеш күзәнәкләре дә теломераларын башка төрле, альтернатив механизм ярдәмендә озынайтырга сәләтле (рекомбинациягә нигезләнгән ALT механизмы). Шуңа күрә, теломералар теориясе бүгенге көндә картаю процессына нигезле аңлатма биргән төп теорияләрдән санала.

Апоптоз һәм картаю. Алдарак программалашкан күзәнәк үлеме – апоптоз турында әйтеп киткән идек инде. Апоптоз процессы төрле факторлар тәэсирендә башланырга мөмкин, шулай да аның төп контролеры булып p53 аксымы тора. Әлеге аксым, транскрипцион фактор буларак, күп кенә геннарның эшчәнлеген контрольдә тота, ә аның төп функциясе – бозылган күзәнәкнең бүленүен туктату. Моннан тыш, p53 аксымы КАФ нейтральләштерүче ферментлар синтезын киметергә сәләтле, ә бу, үз чиратында, актив радикалларның митохондрияләрне җәрәхәтләвенә һәм алардан **проапоптоз** (ягъни апоптоз процессын җибәрүче) аксымнарның чыгуына китерә. Шулай итеп, p53 актив синтезланган очракта, күзәнәкләр күпләп үлә башлый, ә бу исә органнарның массасы кимүгә һәм аларның функцияләрен начаррак башкара башлауга китерә. Тикшеренүләр күрсәткәнчә, әлеге аксымның үтә актив мутант вариантын “йөртүче” күселәр, “кыргый”

---

[1] Хейфлик лимиты бары нормаль соматик күзәнәкләргә генә хас, яман шеш күзәнәкләре культурада чиксез бүленергә сәләтле.

генотиплы күселәргә караганда, күпкә тизрәк картая, әмма шуның белән бергә аларда яман шеш тә гаять сирәк күзәтелә.

Билгеле булганча, организмдагы барлык күзәнәкләр бер үк төрле геннар җыелмасына ия, тик төрле функция башкаручы күзәнәкләрдә геннарның төрле комбинацияләре эшли. Эпигенетик теория картаюны геннарның экпрессиясе үзгәрү белән бәйли. Монда ДНКны метиллаштыру, H3 һәм H4 гистоннарын деацетиллаштыру һәм метиллаштыруны кертергә мөмкин. Беренче процесс актив геннарның репрессиясенә китерә, икенчесе исә эухроматинны гетерохроматин халәтенә күчерә. Бу процесслар күзәнәкнең нормаль эшчәнлеге өчен кирәк, әмма ниндидер сәбәпләр аркасында мөһим геннар "сүндерелсә", синтезлана торган аксымнар профиле үзгәрә һәм күзәнәк үзенең функцияләрен үти алмый башлый. Геннар экспрессиясен үзгәртә торган башка факторлар да бар. Әйтик, төп күзәнәкләрдә (рус. стволовые клетки) синтезланучы кайбер **микроРНКлар**, ДНКны метиллаштырып, геномның хәрәкәтчән элементларын репрессияли, һәм бу әлеге күзәнәкләргә озак вакыт плюрипотент халәтне сакларга мөмкинлек бирә. Әмма микроРНКлар дифференциация процессында катнашкан геннарның экспрессиясенә комачаулык итә, шуңа күрә онтогенез барышында кайбер микроРНК геннарын "сүндерергә" туры килә, нәтиҗәдә геномның хәрәкәтчән элементлары активлаша һәм ДНКда күпсанлы хаталар туплана. Моннан тыш, картаюга өлеш керткән эпигенетик факторлар рәтенә **сиртуин** ферментларын да кертеп карыйлар. Әлеге аксымнар, гистоннарны деацетиллаштыру процессында катнашып, күзәнәктә эшләмәскә тиеш яисә җәрәхәтләнгән геннарның репрессиясендә катнаша. Организм олыгая барган саен, сиртуиннар активлыкларын югалта, ДНКда җәрәхәтләр туплана һәм барлык кирәкле сайтларны репрессияләү өчен сиртуиннар җитми башлый, нәтиҗәдә эшләргә тиеш түгел геннар һәм геномның хәрәкәтчән элементлары активлаша.

Эпигенетик теорияләр рәтенә 1991 елда КДУ галимнәре **С.В. Малков** һәм **Б.И. Барабанщиков** тәкъдим иткән геном яшәрү (ювенилизация) гипотезасын да кертергә мөмкин. Әлеге гипотеза В.В. Фролькисның картаю һәм яшәрү процессларының балансы турындагы идеяләргә нигезләнә. Ягъни картаю белән беррәттән, организмда үзгәрүчән шартларга җайлашырга, гомер озынлыгын арттырырга ярдәм итүче процесслар да бара. Авторлар **кремнийның органик кушылмалары** ДНКны "уку" барышында катализатор ролен башкара дип саный. Яшь ДНКда кремний күләме максималь, әмма күп санлы репликацияләр барышында әлеге элемент югала бара, геннарның экспрессиясе кими, ДНК конформациясе бозыла һәм күзәнәк картая. Әлеге гипотеза файдасына түбәндәге факт сөйли: кремнийның специфик ингибиторы булган германий күселәрнең гомер озынлыгын чикләүгә китерә.

Димәк ки, әлегә көнгә картаюны туктату чаралары табылмаган һәм аның мөмкинлеге дә, гомумән, сорау астында кала бирә. Шулай да, картаю процессын тоткарлый дип саналган матдәләр инде кулланылышта бар. Андыйлар рәтенә антиоксидантлар (төрле витаминнар), гормоннар, сигнал юлларын контрольда тотучы матдәләр, нейропептидлар, картайган күзәнәкләргә генә тәэсир итүче сенолитиклар һәм аз калорияле диета керә. Шулай да, экзоген рәвештә организмга кергән бу матдәләрнең никадәр зыянсыз икәне әле тикшерелеп бетмәгән. Моннан тыш, соңгы елларда картаю белән көрәштә геннар терапиясе ысулын куллану перспективасы да туды. Әлеге методика вируслы конструкуцияләр ярдәмендә кайбер бозылган геннарны нормаль вариантлары белән алыштырырга мөмкинлек бирә. Массакүләм мәгълүмат чаралары белдергәнчә, 2015 елда американлы Э. Пэрриш теломераза генын активлаштыруга юнәлдерелгән геннар терапиясе узган, һәм 2016 елга аның теломераларының озынлыгы якынча 1 мең нуклеотидлар парына арткан. Шулай да, әлеге методика куркынычсызлык ягыннан да, хокук һәм биоэтика ягыннан да күп сораулар тудыра әле.

Ахырда шуны өстәп китәргә була: кеше өчен картаю зур проблема булып торса да, табигатьтәге кайбер организмнарга картаю процессы гомумән хас түгел. Әлеге төркемгә түбән төзелешле хайваннар һәм кайбер амфибияләр керә. Аларның “мәңге яшь” булулары искиткеч югары регенерация сәләте белән аңлатыла. Әйтик, яссы суалчаннарның тәннәрен икегә ярсалар, ике кисәктән дә яңа суалчан формалаша, ә тритоннар күп тапкыр күзләренең хрусталикларын регенерацияләргә сәләтле. Хәер, кешеләргә дә күпмедер дәрәҗәдә регенерация хас: мәсәлән, җәрәхәтнең төзәлүе, бавырның 1/3 өлешеннән тулы орган формалашу, ләкин болар өстә әйтеп кителгән мисаллар белән чагыштырырлык та түгел. Йомгаклап, шуны әйтергә була: хайваннарда регенерация процессы өчен җаваплы кайбер геннарның гомологлары кешеләрдә дә табылган, әмма алар я экспрессияләнми, я башкарган рольләре өйрәнелмәгән. Мондый геннарны тикшерү киләчәктә картаю процессын акрынайтырга мөмкинлек бирер, дип ышанасы килә.

Публикация материалов осуществлена в рамках мероприятия 3.5.4 Государственной программы «Сохранение, изучение и развитие государственных языков Республики Татарстан и других языков в Республике Татарстан на 2014-2020 годы».

Кулланылган әдәбият:

1. **Анисимов, В.Н.** Молекулярные и физиологические механизмы старения [Текст] / В.Н. Анисимов – СПб.: Издательство «Наука», 2003. - 468 с.

2. **Берестяная, А.Н.** Роль теломер в процессе клеточного старения [Текст] / А.Н. Берестяная, Д.М. Гродзинский // Наук. Вісник Ужгород. ун-ту, Серія Біологія. – Вип. 33. – 2012. – С. 5-16.
3. **Богданов, А.А.** Теломеры и теломераза [Текст] / А.А. Богданов // Соросовский образовательный журнал. – 1998. - №12. – С. 12-18.
4. **Галицкий, В.А.** Эпигенетическая природа старения [Текст] / В.А. Галицкий // Цитология. – 2009. – Т. 51, №5. – С. 388-397.
5. **Жимулев, И.Ф.** Общая и молекулярная генетика: Учебник для вузов. 4-е изд. [Текст] / И.Ф. Жимулев – Новосибирск: Изд-во НГУ, 2007. – 470 с.
6. **Малков, С.В.** Некоторые аспекты метаболизма кремния живыми организмами: учеб. пособие [Текст] / С.В. Малков, Г.Ю. Полозов – Казань: Изд-во Казан. гос. ун-та, 2008. – 24 с.
7. **Марков, А.** Сделан еще один шаг к пониманию механизмов регенерации [Электронный ресурс] / А. Марков // Элементы большой науки, 06.11.2007. – Режим доступа: http://elementy.ru/novosti_nauki/430627/Sdelan_eshche_odin_shag_k_ponimaniyu_mekhanizmov_regeneratsii .
8. **Михельсон, В.М.** Теломерный механизм старения [Текст] / В.М. Михельсон, И.А. Гамалей – Спб.: Институт цитологии РАН, 2013. – 86 с.
9. **Москалев, А.А.** Старение и гены [Текст] / А.А. Москалев - СПб.: Наука, 2008. – 358 с.
10. **Мушкамбаров, Н.Н.** Молекулярная биология. Учеб. пособ. для студ. мед. вузов [Текст] / Н.Н. Мушкамбаров, С.Л. Кузнецов – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2003. - 544 с.
11. **Мушкамбаров, Н.Н.** Старение: природа и механизмы [Текст] / Н.Н. Мушкамбаров // Пространство и Время. – 2011a. – Т. 4, №2. – С. 172-184.
12. **Мушкамбаров, Н.Н.** Старение: природа и механизмы [Текст] / Н.Н. Мушкамбаров // Пространство и Время. – 2011b. – Т. 5, №3. – С. 170-180.
13. **Обухова, Л.К.** Парадокс старения [Текст] / Л.К. Обухова, А.П. Акифьев // Химия и Жизнь. – 1980. – №10. – С. 24-28.
14. **Перцева, М.** Часы старения: обнулить, замедлить, обратить вспять? [Электронный ресурс] / М. Перцева // Наука и жизнь. – 2015. - №4. – Режим доступа: http://www.nkj.ru/archive/articles/26133/.
15. **Тодоров, И.Н.** Митохондрии: окислительный стресс и мутации митохондриальной ДНК в развитии патологий, процессе старения и апоптозе [Текст] / И.Н. Тодоров // Российский химический журнал. – 2007. – Т. 51, №1. – С. 93-106.