

## В ПОИСКАХ ЭЛИКСИРА МОЛОДОСТИ

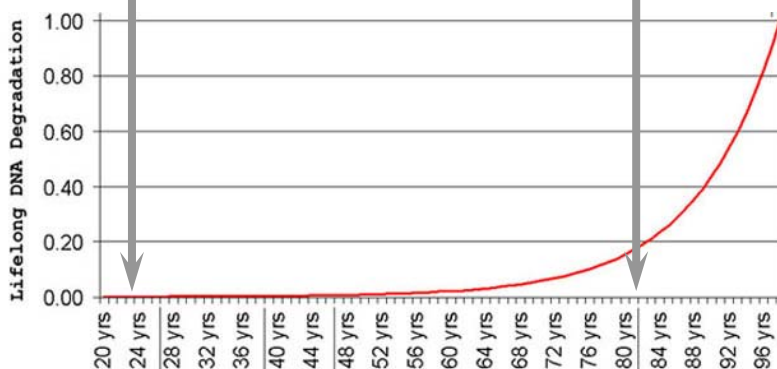
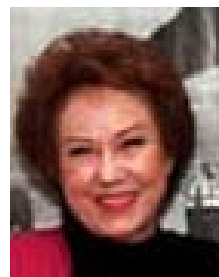
Предварительный анализ роли дейтерия в деградации ДНК

Кирк Б. Гудол



### Скорость старения

Медленное старение –  
 продолжительная молодость  
 актрисы Fay Wray (1907-2004),  
 героини фильма «Кинг-Конг»



Перевод и подготовка глоссария

ООО «ЛИДЕР-ПРОДЖЕКТ», 2005

## В поисках эликсира молодости

### Предварительный анализ роли дейтерия в деградации ДНК

#### Кирк Б. Гудол

Оригинал статьи - [<http://cttar.com/FofY-DDW.pdf>] [In Search of the Fountain of Youth (Preliminary Analysis of Deuterium's Role in DNA Degradation) by Kirk B. Goodall]  
 Статья опубликована в сокращенном варианте – “Anti-Aging Medical News”, The Official Newsletter of the American Academy of Anti-Aging Medicine, Fall 2003, p.p. 7-31.  
 Перевод\* статьи с английского выполнили Ю.В. Коркин, М.В. Ворожихина, Ю.В. Дробышевский  
 Глоссарий” (стр. 20-36) к статье подготовил Ю.В. Коркин. Для нахождения [страницы глоссария](#), [адреса в Интернете](#) или первоисточника ( 1 ) необходимо кликнуть на них мышкой.

Согласно полученным данным, старение связано с постепенным накоплением ошибок ДНК, возникающих в связи с разрывом цепей, с ошибками при репликации ДНК или с дисфункцией механизмов репарации ДНК. В связи с этим, логично рассмотреть факторы, которые неблагоприятно воздействуют на ДНК, и исследовать результат их удаления из клеточной среды. Хотя считается, что самым распространённым мутагеном, который повреждает ДНК, является низкоуровневая солнечная радиация, на ДНК также отрицательно воздействует и тяжелая вода (D<sub>2</sub>O, оксид дейтерия). Концентрация тяжелой воды в воде на поверхности Земли составляет 155 частей на миллион молекул воды (промилле – Ppm). Из-за того, что этот показатель кажется низким, на него обычно не обращают внимания. Однако, действуя в течение длительных периодов времени, низкий уровень дейтерия может приводить к разрушению ДНК, особенно в сочетании с радиацией и другими мутагенами. Как показали последние исследования, обычно игнорируемый оксид дейтерия может играть в процессе старения ключевую роль.

#### Теории старения, связанные с ДНК

В теории максимальная продолжительность жизни, которую может достичь организм, связана с ДНК и внутриклеточными процессами. На конце хромосом находится цепь ДНК, называемая «теломера» (telomere). При каждом делении клетки несколько звеньев теломеры теряется, что в свою очередь ограничивает максимально возможное количество делений клетки. Леонард Хейфлик (Leonard Hayflick) сделал открытие, что эмбриональные фибробласты (клетки соединительной ткани) могут делиться максимум 50 раз до того, как теломера исчезнет. (1) Если клетки продолжают делиться после потери своих теломер, то функциональная ДНК теряется, и вскоре начинаются нарушения в работе клеток.



**Рис. 1** – Гарриет, самая старая жительница планеты. Возраст: 173 года, родилась примерно 15 ноября 1830 года. Привезена Чарльзом Дарвином с Галапагосских островов, как подтверждено тестами ДНК. (3)

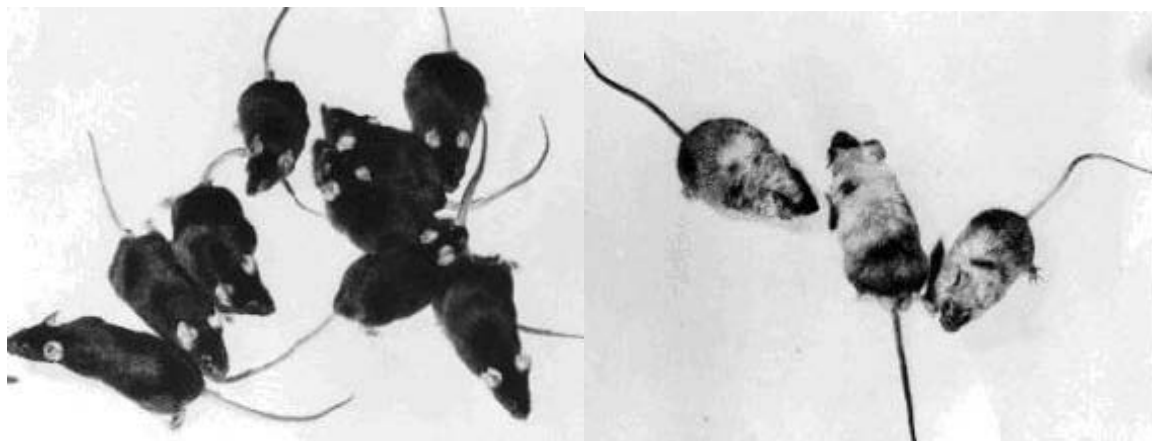
Как только «Лимит Хейфлика» (Hayflick Limit) достигнут, концы хромосом начинают слипаться вместе, в результате чего в клетках запускается апоптоз (apoptosis - самоубийство клеток) или механизмы старения, предотвращающие мутации. Это предопределяет верхний порог продолжительности жизни.

Продолжительность жизни и количество дупликаций фибробластов взаимосвязаны. Продолжительность жизни мыши максимум 3 года, ее фибробласты претерпевают 15 дупликаций; курица живёт максимум 12 лет, а дупликаций фибробластов – 25; галапагосская черепаха живёт 175 лет, а дупликаций – 130. (2) Эти разновидности животных и птиц отличаются как начальной длиной теломеры, так и количеством звеньев теломеры, теряемых при каждом делении клетки.

Если бы до наступления этих ограничений не было влияния других факторов, люди, возможно, жили бы намного дольше. Одним из главных факторов, ограничивающих срок жизни, является естественное повреждение ДНК. Кроме повреждения ДНК из-за прямого действия радиации, ДНК также повреждается свободными радикалами, производимыми радиацией, мутагенами и естественными метаболическими процессами.

### Накапливание ошибок в ДНК

Существуют веские доказательства того, что старение связано с нарушением целостности ДНК. В исследованиях, выполненных доктором Говардом Дж. Кёртисом из Национальных Лабораторий Брукхэвена (Dr. Howard J. Curtis of Brookhaven National Labs), мыши облучались сублетальными дозами радиации для изучения отдалённых последствий. Это исследование было выполнено еще в 1960-х годах как часть Программы подготовки космонавтов «Гемини» (Gemini Astronaut Program). Космонавты особенно подвержены воздействию повышенной радиации из-за фонового космического излучения и недостаточной защиты в легких космических капсулах. Хотя космонавты и подвергались повышенной радиации во время полетов «Аполлона», время облучения было относительно недолгим. Но в случае двухгодичного полета человека на Марс, радиация становится серьезной проблемой.



**Рис. 2.** Влияние радиации на старение. «Всем мышам на фотографиях 14 месяцев. Когда они были меньше, девять из них облучили сублетальной дозой радиации, а девять других были включены в контрольную группу. Заметно, что мыши контрольной группы (слева) бодры и хорошо выглядят, в то время как шесть мышей из облучённой группы умерли, а три оставшихся сильно состарились (справа). [Фотографии сделаны во время исследований доктора Говарда Кёртиса.] (4)

Атмосфера Земли обеспечивает экранирование от большей части космического излучения, но часть космических лучей и протонов, излучаемых солнцем, проникают через атмосферу и достигают поверхности Земли. Это излучение вместе с природными земными радиоактивными источниками создают ионизирующую радиацию, которая отрицательно воздействует на ДНК. В теле человека почти все повреждения ДНК устраняются благодаря механизмам репарации ДНК. Тем не менее, в некоторых случаях механизмы репарации ДНК нарушаются, что приводит к заболеваниям, которые стимулируют старение.

**Примеры нарушений репарации ДНК.** Определить, что старение связано с ДНК, можно также по редким наследственным заболеваниям, когда мутируют гены, поддерживающие целостность генома. Например, повреждение генов, ответственных за репарацию ДНК, может вызвать преждевременное старение и характерные его проявления: морщины, седые волосы и укороченную продолжительность жизни. При заболеваниях прогерией (Werner's syndrome) волосы седеют уже в возрасте двадцати лет, а после сорока появляются такие признаки старения, как катаракта, остеопороз и атеросклероз. Этот синдром возникает из-за мутации в гене WRN, который кодирует ядерный белок для сохранения теломер и репарации ДНК. Синдром Коккейна (Cockayne syndrome) вызван мутациями генов, отвечающими за репарацию ДНК в процессе копирования (transcription-coupled DNA repair). Хотя у пациентов не наблюдаются признаки преждевременного старения, их срок жизни очень ограничен.

**Безошибочная репарация ДНК.** Возможно, старение вызвано не мутациями в ДНК вообще, а только мутациями в генах, отвечающих за безошибочную репарацию и репликацию всей ДНК. В 1974 году Р. У. Харт и Р. Б. Сетлоу (R. W. Hart and R. B. Setlow), опубликовали свой доклад «Взаимосвязь между процессами репарации ДНК удалением повреждённых участков и продолжительностью жизни млекопитающих» (5), в котором оценивалась способность фибробластов совершать внеплановый синтез ДНК (unscheduled DNA synthesis) после ультрафиолетового облучения (УФ-облучение). Способность фибробластов совершать внеплановый синтез ДНК является показателем репарации ДНК за счет удаления повреждённых участков.

Корреляция между продолжительностью жизни и относительной эффективностью репарации ДНК в клетках различных млекопитающих. В каждом отдельном случае клетки, выращенные на тканевых культурах, подвергались УФ-облучению, после чего определялась эффективность репарации ДНК. (По данным работы Р.В. Харта и Р.Б. Сетлоу).

Вид	Средняя продолжительность жизни, лет	Эффективность <u>репарации ДНК</u> , измеряемая как число случаев <u>внепланового синтеза</u> (клетки/ядра)
Человек	70	50
Слон	60	47
Корова	30	43
Хомяк	4	26
Крыса	3	13
Мышь	2	9
Землеройка	1	8

**Рис. 3.** Старение является неизбежным следствием снижения эффективности репарации ДНК. (4)

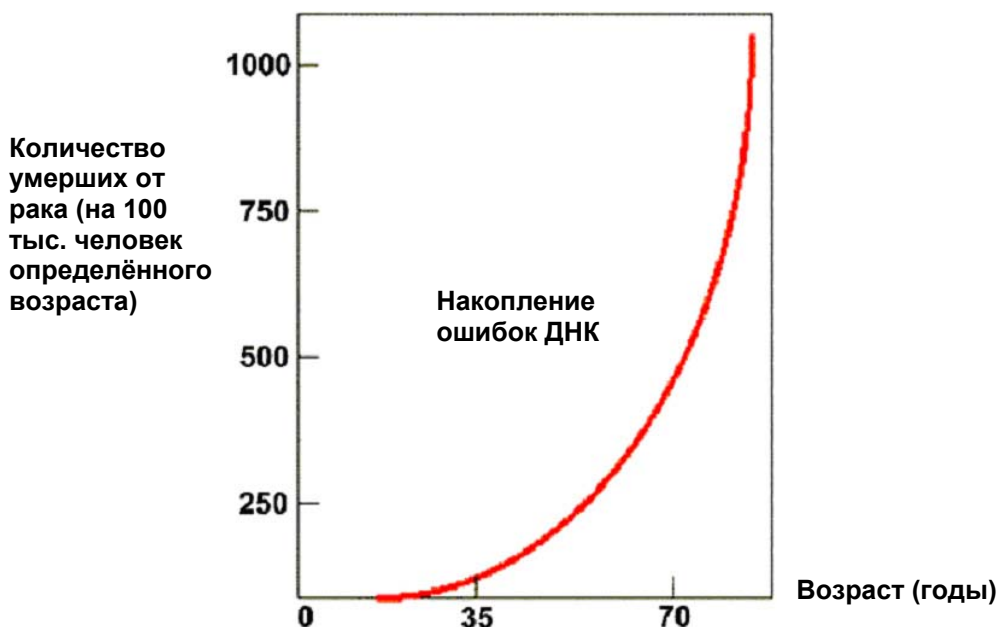
Харт и Сетлоу установили, что «и интенсивность и степень внепланового синтеза ДНК после УФ-облучения фибробластов выше у млекопитающих с большей продолжительностью жизни». (5) В данной модели УФ-облучение имитирует естественное старение и износ клеточных ДНК. Харт и Сетлоу отмечают, что «старение – это намного сложнее, чем просто нарушение механизмов репарации ДНК, связанных с удалением ее повреждённых участков». (5) Тем не менее, эти исследования доказывают, что безошибочная репарация ДНК является существенным признаком для млекопитающих с большой продолжительностью жизни.

**Преодолеть барьер старения.** Считается общепринятым, что старение является нелинейным процессом. Скорость старения увеличивается со временем, поэтому люди к концу обычного жизненного цикла стареют быстрее. Тело можно рассматривать как чрезвычайно сложную систему, контролируемую многочисленными цепями обратной связи. И когда какая-то одна цепь нарушена, она существенно влияет на остальные, в результате вся система в целом начинает работать не в оптимальном режиме. Когда этот процесс сопровождается ухудшением общего здоровья клеток, может произойти критическое нарушение, то есть смерть. В 1963 году Орджел (Orgel) опубликовал оригинальную статью по старению: «Соблюдение точности синтеза белка и его влияние на процессы старения». (6) Орджел предположил, что синтез белка происходит с начальным количеством ошибок  $P_0$  и скорость накопления ошибок возрастает пропорционально некой константе  $\alpha$ :

$$dp/dt=\alpha p \quad [1].$$

Решением этого дифференциального уравнения является зависимость:

$$p=p_0e^{\alpha t} \quad [2].$$



**Рис. 4.** Возможная связь между накапливанием ошибок ДНК и смертностью от раковых заболеваний. «Клетки, взятые у старых людей (и у людей с синдромами преждевременного старения), показывают заметное снижение транскрипции многих генов, особенно генов, отвечающих за репликацию и репарацию ДНК, и снижение точности митоза клеток. Многие из этих изменений также вызывают рак, поэтому закономерно, что вероятность заболевания раком увеличивается с возрастом». (4)

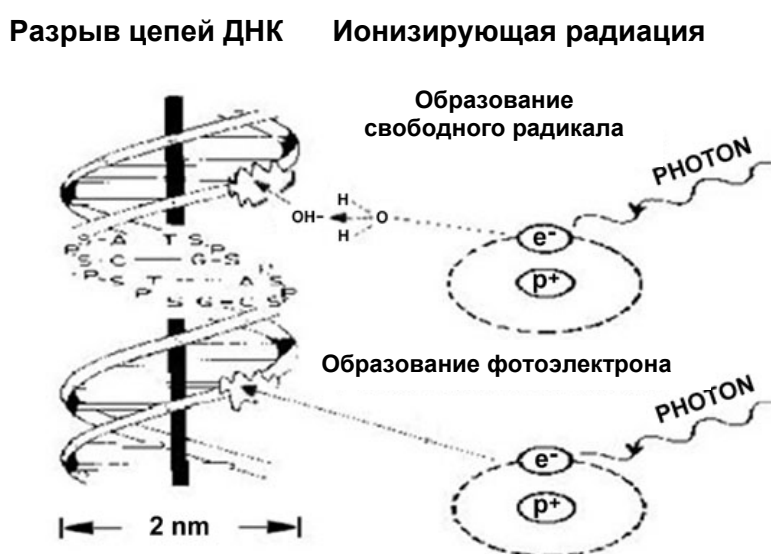


Как видно из этой формулы, количество накапливаемых ошибок при синтезе белка со временем экспоненциально нарастает. Орджел предложил эту модель как одно из возможных объяснений прогрессирующего разрушения клеток, а не как модель старения всего организма. Тем не менее, показатели других аспектов старения также растут по экспоненте, например, зависимость частоты заболевания раком от возраста.

Несомненно, раковые заболевания и общее снижение целостности ДНК взаимосвязаны. Вероятно, накопление ошибок ДНК со временем растёт по экспоненте. Это показывает, что к концу жизненного цикла человек «сталкивается с барьером», когда целостность ДНК настолько проблематична, что нет метода восстановления всех цепей ДНК, который существенно способствовал бы продлению жизни. На данном этапе качество жизни скорее всего уже настолько серьезно нарушено, что дальнейшее продление жизни лишено смысла. Следовательно, огромное преимущество существует в сохранении целостности ДНК с раннего возраста, так, чтобы оптимизировались и *продолжительность, и качество жизни.*

### Радиационный порог для деградации ДНК

В работах, касающихся биологического влияния низкоуровневой радиации, показано, что постепенные изменения ДНК, вызванные радиацией и другими мутагенами, невозможно обнаружить современными методами. Установлено, что интенсивное кратковременное радиационное воздействие приводит к преждевременному старению, но продолжается дискуссия, вызываются ли мутации обычными уровнями радиации. Ионизирующая радиация приводит к образованию свободных радикалов, которые атакуют ДНК, но это же происходит и во время естественных метаболических процессов. Некоторые группы ученых даже утверждают, что низкоуровневая радиация запускает «иммунный отклик», который защищает ДНК от дальнейшего повреждения. Версии на эту тему иногда выдвигаются под влиянием политических и экономических факторов. Естественные уровни ионизирующей радиации имеют слабое отрицательное воздействие, но требуется совсем небольшое число неправильно восстановленных разрывов цепей ДНК, чтобы, накапливаясь за десятилетия такого облучения, они вызывали эффекты старения.



**Рис. 5.** Два механизма разрыва цепей, связанных с ионизирующей радиацией.

Что отличает ионизирующую радиацию от других мутагенов – это ее способность образовывать скопления ионов и реактивных химических агентов в масштабе молекулы ДНК. Дадли Гудхед (Dudley Goodhead) обнаружил, что «даже при самых малых дозах облучения ионизированные и возбуждённые молекулы объединяются в кластеры, расположенные вдоль траектории полета отдельной частицы». (7) Исследования Гудхеда выявили, что «повреждения ДНК по большей части являются комплексными (даже при слабой рассеянной радиации), включающими комбинации из нескольких разрывов цепей и повреждений базы (то есть значительно более сложными, чем просто двухцепочечные разрывы ДНК). Эти тяжёлые повреждения представляют особую сложность для систем репарации клеток, в связи с чем была выдвинута гипотеза, что они могут преобладать в отдаленных последствиях облучения.» (7) Вне всякого сомнения, двухцепочечные разрывы ДНК, вызванные ионизирующей радиацией, более сложны для репарации, чем разрывы в одной цепи ДНК, вызванные свободными радикалами. Похоже, что ионизирующая радиация повреждает ДНК именно во время фазы репликации, приводя к повреждению, похожему на двухцепочечный разрыв и также сложному для репарации. Поэтому, любой фактор, замедляющий процесс репликации ДНК, может увеличивать время экспозиции цепей ДНК и тем самым повышать вероятность разрушения ДНК от ионизирующей радиации.

### **Дейтерий, Митоз и ДНК.**

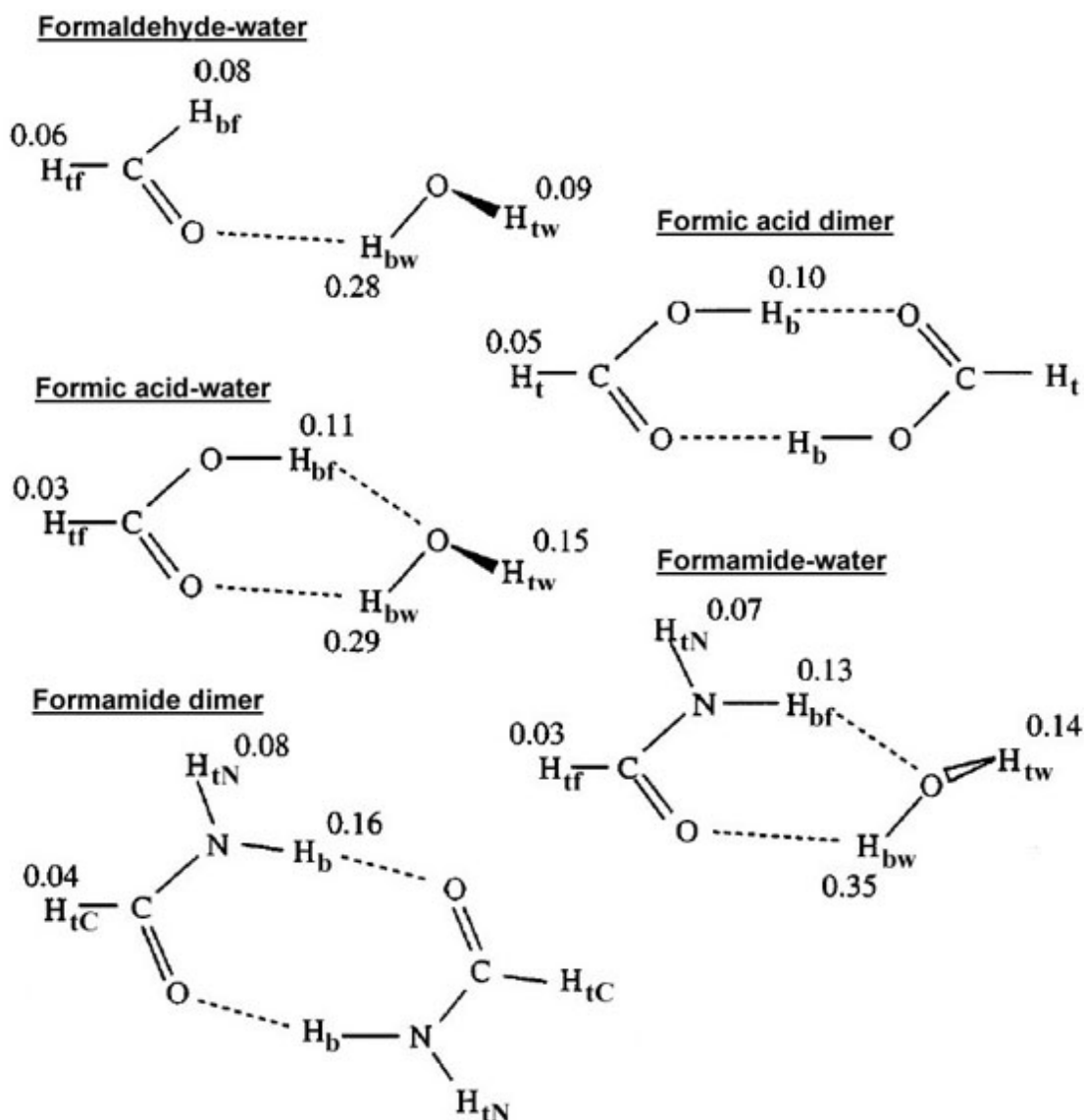
Известно, что высокий уровень дейтерия замедляет скорость митоза, но точный механизм этого процесса до сих пор неизвестен. В 1989 году Ян Лампрехт, Дитер Шрётер и Нидхарт Павелец (Jan Lamprecht, Dieter Schroeter, and Niedhard Paweletz) провели исследования влияния дейтерия на митоз в Институте Клетки и Онкологии, а также в Немецком Центре Исследований Рака в Хейдельбурге (The Institute of Cell and Tumor Biology and German Cancer Research Center in Heidelberg). (8, 9) В одном эксперименте клетки подвергались обработке тяжелой водой (оксидом дейтерия) с концентрацией 25%, 50% и 75% в течение двух часов. В другом эксперименте клетки подвергались воздействию 75%-ного оксида дейтерия в течение двух, шести, двенадцати и двадцати четырёх часов. Потом было измерено количество клеток, находящихся в профазе, метафазе, анафазе, телофазе и интерфазе (интеркинезе). Полученные данные показали, что необычно большое количество клеток находится в профазе и метафазе, особенно в метафазе. Если скорость репликации ДНК замедляется именно во время профазы, то ионизирующая радиация могла бы разрывать цепи, когда они наиболее восприимчивы к повреждению. Однако для проверки этого влияния необходимы новые эксперименты, в которых дейтерий не будет присутствовать в молекулах ДНК и ферментах, чтобы определить, ускоряется ли репликация ДНК в этом случае по сравнению с ДНК, содержащим обычные концентрации дейтерия.

### **Связи водорода и дейтерия в ДНК**

Считается, что дейтерий влияет на биологические процессы благодаря механизму образования водородной связи. Водородные связи играют определенную роль в структуре ДНК и частично отвечают за придание двойной цепи ДНК формы спирали. Водородные связи, образованные атомом дейтерия, сильнее, чем образованные обычным атомом водорода.

**Прочность водородных связей.** Присутствие нейтрона в ядре атома водорода увеличивает атомную массу в два раза, снижая тем самым частоту межмолекулярных колебаний. (10) Это приводит к эффекту увеличения силы водородных связей.

Физические свойства оксида дейтерия лишь немного отличаются от аналогичных свойств оксида водорода, или нормальной воды. В водных растворах прочность водородных связей оксида дейтерия больше на 0,24 Ккал/моль, то есть приблизительно больше на 6%, чем в чистой воде. (10) Прочность водородных связей в органических соединениях обычно ниже, и ее трудно измерить непосредственно. Однако, используя функции распределения колебательных мод из статистической термодинамики, можно сконструировать точную модель, чтобы рассчитать физические и химические свойства оксида дейтерия. Мартин Кума и Стив Шэйнер (Martin Cuma and Steve Scheiner) использовали функции Гаусса для расчета увеличения прочности водородных связей при замене водорода дейтерием в обычных органических группах. (11)



**Рис. 6.** Влияние замещения дейтерием водорода на прочность водородных связей, как описано во «Влияние изотопной замены на прочность водородных связей в обычных органических группах». (11) Пунктирными линиями обозначены водородные связи. Замена водорода дейтерием имеет относительно большее влияние на общую прочность связей, когда атом непосредственно участвует в водородных связях. Значения показаны в Ккал/моль.



Органические соединения	<u>Н-связи</u>	<u>Мин. Н-связи при D-замене</u>	<u>Крит. Н-связи при D-замене</u>	<u>Макс. Н-связи при D-замене</u>
Водный раствор формальдегида	1.60 Ккал/моль	0.06 Ккал/моль	0.28 Ккал/моль	0.50 Ккал/моль
Димер муравьиной кислоты	10.84 Ккал/моль	0.05 Ккал/моль	0.10 Ккал/моль	0.29 Ккал/моль
Водный раствор муравьиной кислоты	5.97 Ккал/моль	0.03 Ккал/моль	0.29 Ккал/моль	0.57 Ккал/моль
Димер формамида	8.32 Ккал/моль	0.04 Ккал/моль	0.16 Ккал/моль	0.55 Ккал/моль
Водный раствор формамида	4.52 Ккал/моль	0.03 Ккал/моль	0.35 Ккал/моль	0.68 Ккал/моль

**Табл. 1.** Прочность водородных связей, изменённых присутствием атома дейтерия в водородных соединениях. Замена некоторых атомов водорода атомами дейтерия имеет очень незначительный эффект, как это показано в колонке (Мин. Н-связи при D-замене). В других случаях эффект значительно больше, как в колонке (Крит. Н-связи при D-замене). Максимальный эффект возникает, когда все атомы водорода заменены атомами дейтерия, как показано в колонке (Макс Н-связи при D-замене).

Органические соединения	<u>Мин. Н-связи при D-замене</u>	<u>Крит. Н-связи при D-замене</u>	<u>Макс. Н-связи при D-замене</u>
Водный раствор формальдегида	3,75%	17,50%	31,25%
Димер муравьиной кислоты	0,46%	0,92%	2,76%
Водный раствор муравьиной кислоты	0,50%	4,85%	9,54%
Димер формамида	0,48%	1,92%	6,61%
Водный раствор формамида	0,66%	7,75%	15,04%

**Табл. 2.** Усиление прочности D-связей в процентах по сравнению с обычными Н-связями, в соответствии с данными Табл. 1.

**Водородные связи в ДНК.** В ДНК интерес представляют водородные связи Г-Ц и А-Т, которые образуются между цепями двойной спирали. Трудно определить точное значение силы связей дейтерия в ДНК. Оценки прочности отдельных водородных связей в ДНК были сделаны Тёрнером и Сагимото (Turner and Sugimoto), однако точность их модели остается под вопросом. (12) Гриффитс (Griffiths) считает, что связи дейтерия в ферментах, воздействующих на ДНК, обычно на 0.4 -1.7 КДж/моль прочнее обычных водородных связей. (13) Замена водорода на дейтерий в ДНК, несомненно, влияет на прочность связей, тем не менее, очень сложно определить эту степень влияния. Ее можно только оценить различными методами, требующими большого объема вычислений.

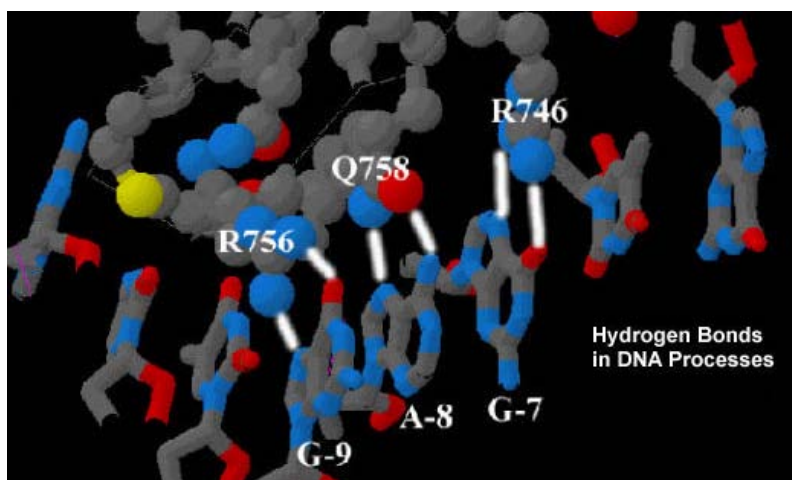


Рис. 7. Пример водородных связей в процессах ДНК. «РНК-полимераза транскрибирует некоторые гены в ДНК. Полимераза распознаёт эти гены, потому что у них есть ПРОМОТОРЫ (PROMOTERS, стимуляторы).

ПРОМОТОР – связывающий участок РНК-полимеразы в ДНК, который находится непосредственно перед геном. Для T7 РНК-полимеразы, последовательность ДНК, образующая промотор, будет TATAGTGAGTCGТАТТА на матричной цепи. РНК-полимераза распознаёт последовательность промотора по водородным связям: Аргинин-756 создаёт две водородных связи с Гуанином-9; Глутамин-758 образует 2 водородных связи с Аденином-8, Аргинин-746 образует 2 водородных связи с Гуанином-7. Это лишь некоторые ДНК-белковые взаимодействия, участвующие в распознавании промотора». (14)

Длина водородных связей. При репликации и репарации ДНК крайне важна форма молекул фермента, которые управляют этими процессами. Дейтерий несколько укорачивает длину связи и подавляет надлежащее функционирование ферментов. Но этот эффект по всей видимости крайне незначителен, возможно порядка 1%.

Вообще говоря, образование водородных связей в ДНК – это кооперативный процесс, который влияет на стэкинг-взаимодействия и вовлекает всю молекулу. Если мы используем ферменты в качестве проводников, то прочность связей дейтерия в ДНК больше на 0.5-2%, чем обычных водородных связей. Когда рассматриваются малые концентрации дейтерия, встречающиеся в природе, и незначительное возрастание силы связей дейтерия по сравнению с водородными связями, появляется соблазн сделать вывод, что дейтерий не оказывает сколько-нибудь значимого отрицательного воздействия на ДНК при концентрации 155 Ppm. Однако кроме усиления прочности водородных связей у дейтерия есть и другие потенциально вредные воздействия.

### **Вероятные механизмы вредного воздействия дейтерия на ДНК**

Дейтерированные ферменты: Еще в 1974 году высказывалось предположение, что дейтерий является возможной причиной старения. Одна из известных теорий утверждала, что дейтерий отрицательно влияет на форму молекул ферментов, вовлечённых в ДНК процессы. Это основная концепция была выдвинута Гриффитсом (Griffiths) в работе: «Возможная роль дейтерия в стимулировании и развитии старения и других биологических механизмах и процессах».

«Когда дейтерий включен в химическую реакцию, необходимо рассмотреть небольшие изменения в индуктивном эффекте (inductive effect), так как дейтерий более электроотрицателен, чем водород. Присутствует также эффекты сверхсопряжения (Hyperconjugative effects), так как CD<sub>3</sub>, например, менее делокализована, чем CH<sub>3</sub>, и, что важнее, эффективный размер связи C-D меньше, чем эффективный размер связи C-H. Таким образом, оказывают свое влияние

**стерические эффекты (steric effects), подтверждая наш взгляд, что любая стереоспецифическая молекула фермента, содержащая дейтрон (ядро дейтерия) на важном участке, потенциально будет участником ошибочных реакций». (13)**

**Вмешательство дейтерия в репарацию ДНК ферментами.** Большая группа ферментов и белков участвует в репликации и репарации ДНК. (15) Некоторые ферменты, участвующие в репликации и репарации ДНК, активно используют внешние водородные связи. Эти ферменты потенциально очень восприимчивы к отрицательному воздействию присутствующего дейтерия. Один важный белок p53 играет важную роль в репарации ДНК. «Несколько различных типов повреждений ДНК могут активировать p53, например, двухцепочечные разрывы ДНК, вызванные гамма-радиацией, или появление посредников репарации ДНК после УФ-облучения или химического повреждения ДНК». (16) Интересно отметить, что более 50 % заболеваний раком у людей сопровождаются мутацией гена, образующего белок p53.

**Замедление репликации ДНК.** Дейтерий может также ингибировать фермент DnaB, который отвечает за расплетание и сепарацию ДНК во время репликации. Другие ферменты, такие как праймаза и полимераза (Primase and polymerase), играют важную роль в синтезировании РНК и в присоединении нуклеотидов к цепи ДНК в процессе репликации. Если действие одного из этих ферментов подавлено, скорость репликации ДНК может быть заметно снижена, когда ДНК более всего подвержена повреждениям от радиации. Таким образом, дейтерий может служить катализатором деградации ДНК при естественном уровне радиационного облучения.

**Ингибирование участков связывания при репарации ДНК.** Процесс репликации ДНК в какой-то мере схож с репарацией двухцепочечного разрыва ДНК. Комплекс ферментов распознает разрывы и воссоединяет цепи ДНК, расположенные на определённых участках связывания. Водородные связи часто действуют на этих участках связывания. Если на этих участках находится дейтерий, то стерические эффекты и усилившаяся прочность связей могут затормозить репарацию ДНК. В свою очередь, если скорость репарации ДНК значительно снижена, ионизирующая радиация может продолжать препятствовать процессу репарации, когда цепь разрушена и чувствительна к дополнительному радиационному повреждению.

### **Изучение влияния дейтерия на живые организмы**

Полностью дейтерированная вода, известная как тяжёлая вода, токсична. Первоначально её использовали как замедляющее вещество на атомных электростанциях. В основном из-за того, что дейтерированная вода легко доступна, а обеднённая дейтерием вода (ОДВ) (известная как легкая вода - Прим. переводчика) встречается гораздо реже, проводилось относительно мало исследований биологических воздействий ОДВ по сравнению с тяжёлой водой. Было бы логично подумать, что если увеличение количества дейтерия по отношению к природным значениям приводит к незначительным результатам, то и его уменьшение не окажет влияния. Но нужно учесть тот факт, что дейтерий существует в природе давно, и поэтому, возможно, благодаря эволюции человеческий и другие живые организмы выработали механизмы защиты от дейтерия или механизмы его подавления в организме. В какой-то степени аналогично рН-буферизации, клетки обладают способностью снижать отрицательное воздействие повышенного количества дейтерия. В пользу того, что у организма человека есть способность подавлять дейтерий, свидетельствует тот факт, что обычно в организме находится 80% от дейтерия, встречающегося в природе. Резонно отметить, что если бы дейтерий не оказывал

опасного воздействия на организм, то организм не пытался бы вытеснить его. Заметим также, что все организмы на планете подвергаются воздействию малых количеств дейтерия в течение всей жизни. Из-за отсутствия контрольной группы оценить это воздействие затруднительно.

**Исследования воздействия дейтерия на водоросли (Algae).** Много работ по изучению воздействия дейтерия на биологические организмы проводилось в Аргонской Национальной Лаборатории (Argonne National Laboratory) в 1960-х. Работы продолжаются и по сей день на различных видах цианобактерий (сине-зелёные водоросли, blue-green algae). Большинство водорослей может расти в 100-процентной тяжёлой воде, но намного медленнее, чем в обычной водопроводной воде. (17) Успешность адаптации организма к тяжёлой воде в некоторой степени связана со сложностью структуры его ДНК. Организмы с относительно малыми размерами генома (порядка 3-4 миллионов пар оснований в водорослях и бактериях) и несложными механизмами репарации (18) могут успешно адаптироваться к жизни в чистом оксиде дейтерия. У млекопитающих, например, мышей с размером генома порядка 3 миллиардов пар оснований начинаются конвульсии, если более 25% воды в их теле замещено оксидом дейтерия. (19)

**Изучение реакций мышей на высокий уровень содержания дейтерия.** Исследования проводились на мышах, которым давали 20% и 30% раствор оксида дейтерия, после чего облучали радиацией, уровень которой был близок к летальному. (20) В одной серии экспериментов мышам давали оксид дейтерия в течение двенадцати дней, после чего их облучения дозой в 8.5 Грэй. В одном случае смертность была значительно ниже в группе, где давали оксид дейтерия, чем в группе, где его не давали. В другом исследовании «смертность от общего облучения радиоактивным бором, в отличие от общего облучения рентгеновскими лучами, не была снижена при потреблении оксида дейтерия». (21) Эти тесты были проведены для оценки пользы оксида дейтерия и радиотерапии в лечении злокачественных опухолей человека. Вероятно, что, замедляя деление клетки, высокие уровни дейтерия могут защищать от кратковременного радиационного облучения. Однако при дальнейшем повышении содержания дейтерия наступают обратные эффекты, что ограничивает его клиническое применение.

### **Исследования дейтерия в Румынии и Венгрии**

Только в последние десять лет началось изучение влияния уменьшения дейтерия на человеческий организм. Большинство этих исследований были проведены в Венгрии и Румынии, где имеется доступная обеднённая дейтерием вода (ОДВ). В исследования были включены и люди и животные с онкологическими заболеваниями.

**Изучение взаимодействия радиации и низкого уровня дейтерия на мышах.** Особенного внимания заслуживают исследования, проведённые В. Билдом и др. в Румынском Университете Медицины и Фармакологии (W. Bild, et al at the Romanian University of Medicine and Pharmacy). (22) Мышей поили ОДВ в концентрации 30 Ррм в течение 15 дней, одновременно их облучали сублетальной дозой радиации 8.5 Грэй. Контрольной группе мышей давали водопроводную воду и облучали такой же дозой радиации. У опытной группы коэффициент выживаемости составил 61%, а у контрольной группы 25%. В опытной группе оставались нормальными показатели лейкоцитов и эритроцитов по сравнению с контрольной группой. Опытная группа мышей, которые были заражены *K. pneumonia* 506 и *S. pneumonia* 558, а затем были облучены или лечились циклофосфамидом, показала увеличенные параметры

неспецифического иммунитета. Общие результаты исследований показали интенсификацию иммунной защиты и увеличение пролиферации периферийных эритроцитов по сравнению с контрольной группой, что можно рассматривать как проявление защитных свойств от радиации. Этот тест был проделан для того, чтобы оценить действие ОДВ на пациентов, проходящих химиотерапию. Однако эти результаты также могут указывать на взаимосвязь между отрицательными влияниями радиации и дейтерия, как факторами старения.

**Возможные механизмы обнаруженных эффектов при исследовании мышей.** Как говорилось ранее, дейтерий замедляет скорость митоза и предположительно может оказывать негативное воздействие на фазе синтеза (S phase) деления клетки, когда ДНК более всего чувствителен к радиации. Радиация дозой 8.5 Грэй приводит к двухцепочечным разрывам ДНК, а также к процессам усиленного разрушения ДНК во время репликации. Было отмечено, что у мышей с меньшим уровнем дейтерия в организме происходит меньше ошибок при делении клеток и эффективнее восстанавливаются молекулы ДНК, поврежденные радиацией. Эти феномены можно рассматривать как случай многократного ускорения того, что происходит в течение всего периода облучения солнечной радиацией. Даже при очень низких концентрациях дейтерий может замедлить процессы репликации ДНК или может вмешаться в репарацию ДНК, поврежденной солнечной радиацией. При одновременном воздействии низкой концентрации дейтерия и солнечной радиации в течение всей жизни ошибки накапливаются в ДНК и вносят свой вклад в старение.

### **Испытание обеднённой дейтерием воды (ОДВ) на раковых больных в Венгрии.**

Хотя существует относительно мало данных о воздействии ОДВ на здоровых людей(\*), имеется много данных по воздействию ОДВ на больных раком. Габор Сомлай (Gabor Somlyai) успешно использовал ОДВ для лечения раковых больных в Венгрии в течение последних десяти лет. (23) Клинические испытания проводились «двойным слепым» методом, при этом препарат предоставлялся пациентам на добровольных началах в качестве вспомогательного лечения (compassionate use of DDW as an adjuvant treatment).

### **Данные клинических исследований, опубликованные в работе Габора Сомлая «Биологическое воздействие обедненного дейтерия»**

Промежуточный анализ выявил значительное различие результатов контрольной и опытной групп в отношении исследуемых параметров, что показывало антиопухолевый эффект препарата.

- a) Ко времени 5-ого и 6-ого посещений, доля пациентов, показывающих возросшую эффективность (PR), была статистически значительно выше (5-ый визит:  $p = 0.0096$ , 6-ой визит  $p = 0.021$ ) в опытной группе.
- b) Объём простаты значительно уменьшился ( $p = 0.043$ ) в опытной группе, в то же время мог быть расценен как неизменный в контрольной группе.

(\*). Примечание: За последние три месяца автор выпивал 36 литров ОДВ в месяц с концентрацией 105 Ррт без каких-либо болезненных проявлений. Автор заметил некоторое увеличение выносливости при физических нагрузках, но этот эффект сложно оценить или проверить. Скоро начнутся испытания с ОДВ-25.

- c) Объем простаты значительно уменьшился ( $p = 0.043$ ) в опытной группе, в то же время мог быть расценен как неизменный в контрольной группе.
- d) Количество пациентов с уменьшившимся объемом простаты было значительно выше в опытной группе (точный тест Армитажа:  $p = 0.015$ , точный тест Фишера:  $p = 0.011$ ).
- e) Значительно больше пациентов отмечали улучшение в самочувствии в опытной группе (точный тест Армитажа  $p = 0.0009$ , точный тест Фишера:  $p = 0.0018$ ).
- f) Выживаемость в опытной группе было значительно выше ( $p = 0.030$ ).

После употребления более чем 10 тонн легкой воды (ОДВ) не произошло ни одного случая опасного для жизни. Не было каких-либо случаев ухудшения в анализах крови, раздражения слизистой оболочки, тошноты, головной боли и др., которые бы можно было связать с потреблением ОДВ.

Предоставление препарата на добровольных началах в качестве вспомогательного средства (Compassionate use and as an Adjuvant Treatment):

До и параллельно с упомянутыми испытаниями, между октябрём 1992 года и весной 1999, мы давали ОДВ примерно 1200 пациентам. Наши знания об эффективности и методах применения ОДВ получены главным образом путём последующего врачебного наблюдения за этими пациентами. За последние 8 лет мы дали пациентам около 350 тонн ОДВ и задокументировали данные тщательного последующего врачебного наблюдения на 12-14 тысячах страниц. Рекомендации, комментарии, рекомендуемое дозирование и результаты основаны на этих наблюдениях.

Между октябрём 1992 и декабрём 1997 года, 887 пациентов стали потреблять ОДВ. Среди них у 134 (15%) был диагностирован рак груди. Пациенты с раком груди были представлены в группе потребляющих ОДВ приблизительно в такой же пропорции, как у населения в целом (в США из всех раковых больных у 13% рак груди). (23)

Статистическая оценка охватывала 55 пациентов с тяжелыми стадиями заболевания А). Рис. II. 4 показывает график выживаемости пациентов с тяжелыми стадиями рака груди, потребляющими легкую воду (ОДВ).

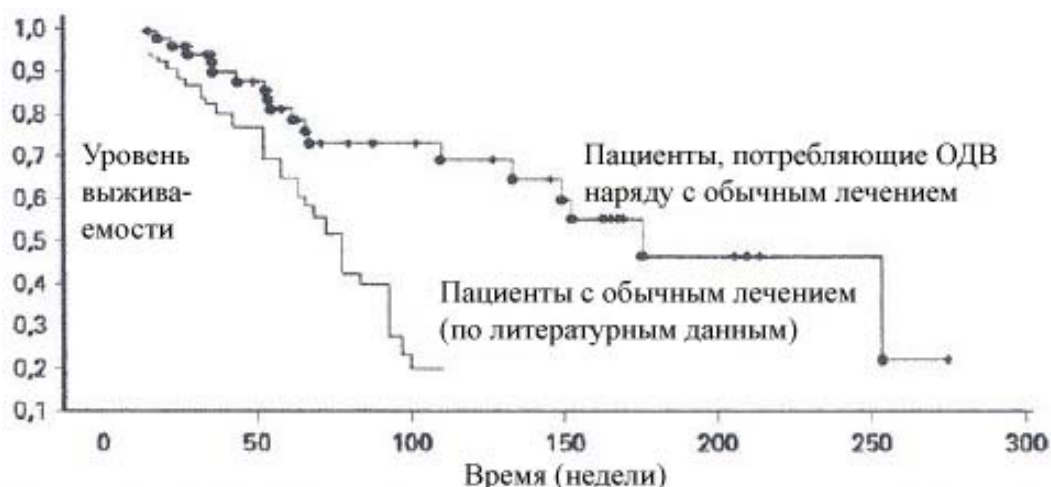


Рис. II.4 График выживаемости больных раком груди, находящихся на лечении после появления отдалённых метастазов.



**«На Рис. II. 4 видно, что 85 % от начальной группы выжило после первого года потребления ОДВ в тяжелой стадии заболевания, 56 % выжило спустя 3 года, 47% - спустя четыре года, 25% - продолжало жить через пять лет потребления легкой воды (ОДВ)». (23)**

Таким образом, существует множество клинических подтверждений того, что употребление легкой воды (ОДВ) оказывает ощутимое влияние на онкологические заболевания. А поскольку рак и старение – процессы взаимосвязанные, довольно высока вероятность того, что потребление легкой воды может затормозить старение.

### **Пересмотр отвергнутых данных о долине Хунза**

Хотя содержание дейтерия в источниках, питающихся от ледников, считается меньшим, чем в поверхностных водах, это различие сглаживается потоками дождевой воды, стекающими в эти источники, прежде чем они оросят возделываемые земли. Существует множество свидетельств того, что в горных регионах некоторые люди живут крайне долго, даже до 150 лет, но лишь немногие из этих данных были исследованы подробно. Особый интерес вызывали район Вилкабамба (Vilcabamba) в Эквадоре, Кавказский регион в России, долина Хунза (Hunza) в Пакистане благодаря статье доктора Александра Лифа (Dr. Alexander Leaf), опубликованной в журнале «National Geographic» в январе 1973. (24) Однако, данные по поводу Вилкабамбы были опровергнуты Р. Б. Мазесом (R.B. Mazess) в 1979 и в 1982 годах. (25, 26) Аналогично, данные о продолжительности жизни в Кавказском регионе были преувеличены из-за того, что некоторые, пытаясь избежать военной службы, завышали свой возраст. Политика бывшего Советского Союза также способствовала созданию картины превосходства жителей того региона, откуда был родом Сталин. (27) В действительности география этих регионов не обеспечивает низкие уровни дейтерия в сбегаящих потоках талой воды и не соответствует предлагаемой нами модели. Но с этой точки зрения отличается регион Хунза. В отличие от Вилкабамбы и Кавказа, долина Хунза в течение года получает очень низкий уровень осадков, всего около 4 дюймов. (28) Жители Хунзы берут свою питьевую воду от тающих ледников, а также используют её для орошения. Эту область во многих смыслах можно назвать высокогорной пустыней. Хотя мы не располагаем опубликованными данными об уровнях дейтерия в долине Хунза, мы можем их очень хорошо оценить по работе Хисао Вашики «Содержание Дейтерия в Горных Водах от Таяния Природных Ледников в Гималаях» (“Deuterium Content of Stream Waters of Glacier Origin in the Himalayas” by Hisao Wushiki). (29)

**Геологические исследования Гималаев, касающиеся дейтерия.** В 1977 году в своей гляциологической экспедиции в Непал Хисао Вашики измерил содержание дейтерия в различных ручьях, которые впадают в речку Сан Кози (Sun Kosi River). Уровни содержания дейтерия менялись в зависимости от времени года и места нахождения. В потоках, находящихся высоко в горах, зимой и после периода муссонных дождей, уровень дейтерия наименьшим. Измеренные значения находились в диапазоне от -66 SMOW (стандартное значение океанической воды, эта шкала простирается от 0 при 158 Ppm до -1000 при 0 Ppm) на реке Сан Кози до -170 SMOW в притоке Ронабук (Ronabuk), расположенном на обратном склоне горы Эверест, наиболее удаленном от Индии. Большая часть снега в Гималаях возникает из влажного воздуха, который поступает из Индии во время муссонных дождей. Этот влажный воздух богат дейтерием, но поскольку он проходит над горами, сначала выпадает тяжёлая вода, оставляя легкую воду (ОДВ), которая выпадает в виде снега высоко в горах.



**Рис. 8.** Террасные поля долины Хунза, орошаемые ледниковой водой, содержащей пониженные уровни дейтерия

**Предполагаемое содержание дейтерия в долине Хунза.** Основываясь на географии и высоте над уровнем моря, мы можем предположить, что содержание дейтерия в долине Хунза сопоставимо с данными водных источников, стекающих с ледников на горе Гозантан (Mt. Gosainthan), которая находится на высоте 8013 метров над уровнем моря и приблизительно на 700 км удалена от моря. Талые воды, сходящие с ледников горы Гозантан, содержат дейтерий на уровне  $-160 \text{ SMOW}$ , что соответствует  $133 \text{ Ppm}$  или уменьшению на 16% по сравнению с нормальной поверхностной водой. Жители долины Хунза пользуются талой водой с ледников на горе Ультар (Mt. Ultar), которая находится на высоте 7398 метров и удалена от моря на 1600 км. Поэтому, вероятнее всего, вода долины Хунза имеет концентрацию дейтерия  $133 \text{ Ppm}$  или меньше. Уменьшение на 16% может казаться незначительным, однако, теория Гриффитса (Griffiths) предсказывает, что отрицательное биологическое воздействие дейтерия пропорционально квадрату его концентрации. (13) Хотя точный возраст людей, живущих в долине Хунза, установить затруднительно, существуют убедительные доказательства того, что пожилые обитатели данной местности энергичны и живут дольше обычного. Объяснение этого феномена, лежащее на поверхности, было связано с диетой и физическими нагрузками, но этот феномен может быть также связан с пониженной концентрацией дейтерия в воде и пище данного региона.

### **Эффективность употребления обеднённой дейтерием воды (ОДВ)**

Употребление ОДВ отличается от всевозможных разновидностей антиоксидантов, гормонов роста человека (HGH stimulants), витаминов и других средств против старения в одном ключевом аспекте: ОДВ не меняет химический состав при усвоении. Вся употребленная ОДВ оказывает прямое воздействие на клеточном уровне. Но для того, чтобы ощутить заметный эффект, сначала из организма необходимо вывести существующий дейтерий. Посредством тепловых реакций замещения атомы дейтерия постепенно заменяются обычными атомами водорода. Этот процесс происходит быстрее всего, когда концентрация дейтерия в питьевой воде находится на самом низком возможном уровне. До тех пор, пока потребляемая пища также не будет выращиваться и готовиться с использованием ОДВ, дейтерий постоянно будет поступать в организм. Потребление ОДВ очевидно может защитить ДНК от

повреждения и помочь механизмам репарации ДНК, но оно не будет непосредственно восстанавливать ДНК. Поэтому всё ещё остаётся под вопросом, «омолаживает» ли легкая вода (ОДВ) организм, но можно сказать точно, что легкая вода (ОДВ) защищает организм и помогает ему функционировать более эффективно.

### **Выполняемые и Планируемые Исследования**

Во время работы над этим докладом собирались образцы воды из долины Хунза из источников, расположенных рядом с ледником. В течение 60 дней эти образцы будут доступны в США для определения концентрации дейтерия независимой лабораторией. Это поможет установить точное содержание дейтерия в ледниковых талых водах долины Хунза.

Когда в 1974 году была выдвинута теория о повреждении ферментов дейтерием, не были доступны многие инструменты для изучения ДНК на молекулярном уровне. Например, очень хотелось бы провести эксперименты по дейтеризации ключевых ферментов, включенных в процессы репликации и репарации ДНК, а затем определить, значительно ли подавляется скорость этих процессов.

В июле 2000 года исследователи из Брукхэвенской Национальной лаборатории опубликовали сообщение о новой технологии анализа повреждений ДНК, вызванных двухцепочечными разрывами ДНК. Используются специальные ферменты, чтобы разрезать ДНК в местах локализации специфических повреждений. Затем эти сегменты разделяются и осаждаются на электрофоретический гель для измерения кластеров поврежденной ДНК. Такие же тесты можно было бы повторить, используя частично дейтерированную ДНК или полностью дейтерированную ДНК, взятые из водорослей (algae), выращенных в тяжёлой воде.

## Литература

1. Shay, JW and WE Wright, *Hayflick, his limit, and cellular aging*. Nature Reviews. Oct. 2000, Vol.1:73-76
2. Goldstein, S. *Growth of cultured cells from the Galapagos tortoise*, Exp. Cell. Res. 83:279-302
3. Prof. Jan M.L. Martin, Department of Organic Chemistry  
Weizmann Institute of Science, IL-76100 Rehovot, Israel  
<http://www.weizmann.ac.il/~comartin/harriet.html>
4. John W. Kimball, "Biology", Addison Wesley, January 1983  
Kimball's Biology Pages:  
<http://users.rcn.com/jkimball.ma.ultranet/BiologyPages/A/Aging.html>
5. R.W. Hart, R.B. Setlow, *Correlation Between Deoxyribonucleic Acid Excision-Repair and Life-Span in a Number of Mammalian Species*, Proc. Nat. Acad Sci, USA, Vol. 71, No. 6, 2169-2173, June 1974
6. L.E. Orgel, *The Maintenance of the Accuracy of Protein Synthesis and Its Relevance to Aging*, Biochemistry, Vol. 49, 517-521, 1963, February 15, 1963
7. Goodhead, D.T.  
MRC Harwell, Radiation and Genome Stability Unit  
<http://www.ragsu.har.mrc.ac.uk/damage/index.htm> (изменен - прим. Переводчика)
8. Lamprect, J., European Journal of Cell Biology 51: (2) 303-312 "Mitosis Arrested By Deuterium Oxide - light microscopic, immunofluorescence and ultrastructural characterization" Stuttgart, Germany: Wissenschaftliche Verlag GMBH, April 1990.
9. Schroeter D., European Journal of Cell Biology 58:(2) 365-370 "Deuterium Oxide Arrests the Cell-Cycle of PTK2 Cells During Interphase" Stuttgart, Germany: Wissenschaftliche Verlag MBH, August 1992.
10. George Nemethy, Harold A. Scheraga, "Structure of Water and Hydrophobic Bonding in Proteins. IV. Thermodynamic Properties of Liquid Deuterium Oxide", Journal of Chemical Physics, Aug. 1964, Vol. 41, No. 3, 680-689
11. Martin Cuma, Steve Scheiner, "Influence of Isotopic Substitution on Strength of Hydrogen Bonds of Common Organic Groups", Journal of Physical Organic Chemistry, Vol. 10, 383-395, 1997
12. Turner, Sugimoto, *Free Energy increments for hydrogen-bonds in nucleic acid base pair*, J. Am. Chem. Soc. 109, 3783-85
13. T. Redston Griffiths, *The Possible Roles of Deuterium in the Initiation and Propagation of Aging and Other Biological Mechanisms and Processes*, Proceedings of the Second International Conference on Stable Isotopes, October 20-23, 1975 Oak Brook Illinois
14. Dr. John Barnard, Department of Microbiology  
State University of New York at Buffalo  
<http://www.acsu.buffalo.edu/~jbarnard/rnap.html> (изменен - прим. Переводчика).
15. R.D. Wood, M. Mitchell, J. Sgouros, T. Lindahl, *Human DNA Repair Genes*, Science, Vol. 291, 1284-1289, February 16, 2001
16. Levine, Arnold J, *p53 the Cellular Gatekeeper for Growth and Division*, Cell, Vol. 88, 323-331, February 7, 1997

17. Joseph J. Katz, *Chemical and Biological Studies with Deuterium*, Thirty-Ninth Annual Priestley Lectures, Pennsylvania State University, April 26-29, 1965
18. Malhotra K., Kim S.-T., Batschauer A., Dawut L., Sancar A., *Putative blue-light photoreceptors from Arabidopsis thaliana and Sinapis alba with high degree of sequence homology to DNA photolyase contain the two photolyase cofactors but lack DNA repair activity*. *Biochemistry* 34: (1995) 6892-6899.
19. Thomson J.F. *Biological Effects of Deuterium*, New York, New York, The Macmillan Company, 1963
20. Laissue JA, Bally E, Joel DD, Slatkin DN, Stoner RD, *Protection of mice from whole-body gamma radiation by deuteration of drinking water*, *Radiat Res* 1983 Oct;96(1):59-64
21. Slatkin DN, Stoner RD, Gremme AM, Fairchild RG, Laissue JA, *Whole-body irradiation of deuterated mice by the  $^{10}B(n, \alpha)^7Li$  reaction*, *Proc Natl Acad Sci USA* 1983 Jun; 80(11):3480-4.
22. Bild W, Stefanescu I, Haulica I, Lupusoru C, Titescu G, Iliescu R, Nastasa V., *Research Concerning the Radioprotective and Immunostimulating Effects of Deuterium-depleted Water*, *Romanian Journal of Physiology*, 1999 Jul-Dec; 36(3-4): 205-18
23. Gabor Somlyai, *The Biological Effects of Deuterium Depletion*, HYD Ltd., 2001, ISBN:0-7596-9261-0
24. Alexander Leaf, M.D., *Every Day Is a Gift When You Are Over 100*, National Geographic, January 1973
25. Mazess RB; Forman SH, *Longevity and age exaggeration in Vilcabamba, Ecuador.*, *Journal Gerontol* 1979 Jan; 34(1):94-8
26. Mazess RB; Mathisen RW, *Lack of unusual longevity in Vilcabamba, Ecuador*, *Human Biology*, 1982 Sep; 54(3):517-24
27. Aeiveos Corporation  
<http://www.aeiveos.com/longevity/>
28. <http://www.mysiliguri.com/darjeeling/climate.htm> (источник не ясен - прим. Переводчика)
29. Hisao Wushiki, *Deuterium Content of Stream Waters of Glacier Origin in the Himalayas*, Glaciological Expedition of Nepal, Contribution No. 37, 40-42, 1977, National Snow and Ice Data Center, World Data Center for Glaciology, Phone: 303-492-4004

#### Дополнительная литература

Perry A. Frey, *Strong Hydrogen Bonding in Molecules and Enzymatic Complexes, Magnetic Resonance in Chemistry*, 2001, Vol. 39, 190-198

S. Scheiner, M. Cuma, *Relative Stability of Hydrogen and Deuterium Bonds*, *J. Am. Chem. Soc.*, 199, 1511-1521.

Ioannis Vakonakis, Miguel Salazar, Mijeong Kang, Kim R. Dunbar & Andy C. LiWang, *Deuterium Isotope Effects and Fractionation Factors of Hydrogen-Bonded A:T Base Pairs of DNA*, *Journal of Biomolecular NMR*, 25: 105-112, 2003

# ГЛОССАРИЙ\*

к переводу статьи «В поисках эликсира молодости.

Предварительный анализ роли дейтерия в разрушении ДНК.

Автор: Кирк Б. Гудол. Оригинал статьи - [\[http://ettar.com/FofY-DDW.pdf\]](http://ettar.com/FofY-DDW.pdf)

Подготовил Ю.В. Коркин.

ПРИНЯТЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ:		КАК ПОЛЬЗОВАТЬСЯ:
<b>Клетка.</b>	— заголовок статьи;	Для перехода кликните мышкой на тексте, выделенном подчеркиванием. Для возврата используйте стрелки навигации внизу страницы.
<i>легкая вода</i>	— термины, поясняемые в статье;	
<u>ДНК</u>	— ссылка на страницу глоссария	
<u>хромосомы</u>	— ссылка в Интернете;	
<a href="http://www.mathcell.ru">www.mathcell.ru</a>	— адрес в Интернете.	

**p53.** (p - от английского protein, а 53 – молекулярная масса). Важный по своему значению белок у животных, его называют «стражем генома». Он обнаруживает разрывы в ДНК и сначала включает синтез белков репарации ДНК, а затем, если разрывы не ликвидированы, блокирует деление клетки. Это дает ей шанс исправить геном до того, как дефект будет передан дочерним клеткам. Если же клетке не удастся справиться с серьезными нарушениями, *p53* запускает апоптоз.  
Дополнительно см. <http://mglinets.narod.ru/slova3/rpDNAp53.htm>

**pH-буферизация (pH buffer).** Способность к поддержанию постоянного кислотно-щелочного баланса. Например, для регулирования кислотно-щелочного баланса кровь содержит специальные т.н. *буферные* системы, поддерживающие кислотность крови на стабильном уровне. 75% *буферной* способности крови обеспечивает гемоглобин. Это происходит благодаря способности гемоглобина сильно менять свои кислотные свойства. В результате у человека *pH* крови равен 7,35—7,47 и сохраняется в этих пределах даже при значительных изменениях питания и др. условий. Например, чтобы сдвинуть *pH* крови в щелочную сторону, необходимо добавить к ней в 40—70 раз больше щелочи, чем к равному объему чистой воды. Кислотность (щелочность) среды измеряют в единицах водородного показателя (*pH*), определяемого соотношением  $pH = -\lg C_H$ , где  $C_H$  - концентрация ионов водорода в среде. Тогда нейтральная среда будет характеризоваться значением *pH* равным 7, а реакция кислой среды - значениями меньшими 7, щелочная - большими 7.  
Дополнительно см. <http://www.johnkyrk.com/pH.html>

**Анафаза (anaphase)** – см. Фазы деления клетки.

**Апоптоз (apoptosis).** Более восемнадцати веков назад римский врач и естествоиспытатель Гален предложил термин «*апоптоз*», что в переводе с греческого значит «листопад». С легкой руки Галена *апоптозом* стали называть все случаи запрограммированной смерти клеток. Самоликвидируются, например, многие эмбриональные клетки, ставшие ненужными в процессе развития; клетки иммунной системы, вырабатывающие антитела к своим собственным белкам; клетки с поврежденным геномом, а также «бездомные» клетки, случайно оказавшиеся вне родной ткани. *Апоптоз* - это сложный процесс, жестко регламентированный во времени и пространстве. Его осуществляет большая группа белков, специально



созданных в ходе эволюции. При *апоптозе* клетка разбирает составляющие ее биополимеры (белки, нуклеиновые кислоты и т. д.) на мономеры, которые затем используются другими клетками. Дополнительно см. <http://zanoza.lv/blog/gordon/443>

**А-Т связь (A-T bond)** - см. Двойная спираль ДНК.

### **Внеплановый синтез ДНК (unscheduled DNA synthesis).**

Любой синтез ДНК, который происходит вне фазы репликации ДНК (S, см. Фазы деления клетки).

### **Водородная связь (H-связь, hydrogen bond).**

Особый тип взаимодействия между реакционно-способными группами, при этом одна из групп содержит атом водорода, склонный к такому взаимодействию. *Водородная связь* – глобальное явление, охватывающее всю химию. В отличие от обычных химических связей, *H-связь* появляется не в результате целенаправленного синтеза, а возникает в подходящих условиях сама и проявляется в виде межмолекулярных или внутримолекулярных взаимодействий.

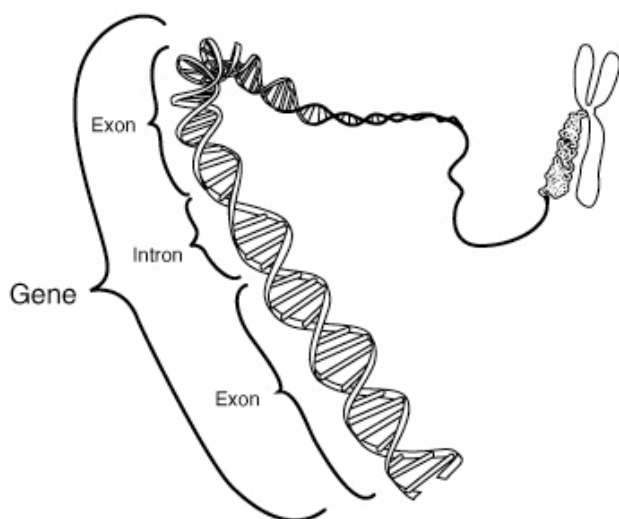
Отличительная черта *водородной связи* – сравнительно низкая прочность, ее энергия в 5–10 раз ниже, чем энергия химической связи.

Дополнительно см. <http://www.krugosvet.ru/articles/112/1011275/1011275a1.htm>

### **Гамма-радиация (gamma-radiation).**

Разновидность электромагнитного излучения, похожая на видимый свет. Однако энергия *гамма-частиц* гораздо больше энергии фотонов. Эти частицы обладают большой проникающей способностью, и *гамма-радиация* является единственным из трех типов радиации, способной облучить организм снаружи. Два изотопа, излучающих *гамма-радиацию*, - это цезий ( $^{137}\text{Cs}$ ) и кобальт ( $^{60}\text{Co}$ ).

### **Ген (gene).**



От греч. *genos* — род, происхождение. Элементарная единица функции наследственного материала. Это означает, что фрагмент молекулы ДНК, соответствующий отдельному *гену* и определяющий, благодаря содержащейся в нем биологической информации, возможность развития конкретного признака, является далее неделимым в функциональном отношении.

Под признаком понимают единицу морфологической, физиологической, биохимической, иммунологической, клинической и любой другой дискретности (прерывности) организмов, т.е. отдельное качество или свойство, по которому они

отличаются друг от друга. Большинство особенностей организмов или клеток относится к категории сложных признаков, формирование которых требует синтеза многих веществ, в первую очередь, белков со специфическими свойствами - ферментов, иммунопротеинов, структурных, сократительных, транспортных и других белков.

Проще говоря, единственный вид молекул в клетке, которые гарантируют нашу индивидуальность, - это ДНК.

В основе человека, как и любого другого организма, лежат два набора *генов*. Один из них передается по наследству от матери, другой - от отца. Каждый набор *генов* содержит информацию о видовой принадлежности (в данном случае, что мы - люди, а не животные), расовой, национальной и индивидуальной. В процессе развития человека его набор *генов* (генотип) взаимодействует со средой, в результате реализуется фенотип, то есть внешний вид человека.

*Гены* в клетках всех организмов, включая человека, не только хранят информацию, но и работают: удваиваются, меняют свое расположение в хромосомах (рекомбинируют). И хотя все эти процессы протекают удивительно аккуратно и точно, тем не менее, иногда происходят ошибки - мутации. Все это лежит в основе нормальной естественной изменчивости генетического аппарата клеток.

Дополнительно см. <http://www.gradusnik.ru/rus/medall/dna/b2a-gen>

**Ген WRN.** *Ген WRN* влияет на процессы репарации и репликации ДНК, поддерживает стабильность генома и участвует в механизмах апоптоза. Исследование фибробластов больных с дефектом *гена WRN* (синдром Вернера) показало уменьшение потенциала делений в культуре клеток и 10-кратное увеличение темпа спонтанных мутаций, а также быстрое снижение длины теломера.

**Геном (genome).** Наследственный материал клетки, физически это ДНК, содержащаяся в одном наборе хромосом организма, логически – это совокупность всех генов и последовательностей, регулирующих их экспрессию.

*Геном* представляется в виде последовательности нуклеотидов. *Геном* участвует во всех генетических процессах клетки: наследственность есть результат дупликации ДНК, мутации основаны на выпадениях, вставках и заменах отдельных нуклеотидов или небольших участков, действие генов – на синтезе РНК.

*Геном* – молекулярная основа генотипа. Изучением структурно-функциональной организации *генома* занята наука *геномика*.

В 1988 создана международная программа «*геном человека*», ставящая целью координацию работ по определению полной нуклеотидной последовательности всей ДНК человека, что важно для понимания его происхождения и эволюции, выяснения причин и механизмов возникновения наследственных болезней и др.

Дополнительно см. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/guide/human/>

**Генотип (genotype).** От греч. *genos* - род, происхождение и *typos* — отпечаток.

В клеточном ядре - информационном центре клетки - находятся хромосомы, содержащие наследственные задатки в форме ДНК, т.е. генетическую информацию для обмена веществ и развития. Генетическая информация, находящаяся в клеточном ядре, представляет собой *генотип*. На протяжении жизни организма его *генотип* остается неизменным, в отличие от фенотипа, который определяется *генотипом*. Однако соответствие между *генотипом* и фенотипом не однозначно. Причина этого состоит в том, что фенотип представляет собой результат сложной сети взаимодействий между различными генами и между генами и окружающей средой.

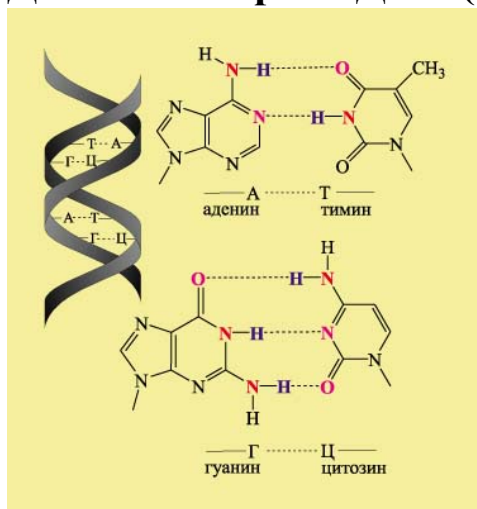
**Гляциологический (glaciological).** Относящийся к *гляциологии* (от лат. *glacies* - лед и ...логия), науке о формах льда на земной поверхности (ледники, снежный покров и др.), подземных льдах, их строении, составе, физических свойствах, происхождении и развитии, геологической и геоморфологической деятельности,

географическом распространении. Как самостоятельная область знания *глицеология* сформировалась к концу 18 - началу 19 веков.

**Грэй (Gray).** Единица поглощенной дозы излучения в СИ, обозначается *Гр*. Названа в честь английского ученого Л. Грэя (1905-65).  $1 \text{ Гр} = 1 \text{ Дж/кг} = 104 \text{ эрг/г} = 100 \text{ рад}$ .

**Г-Ц связь (G-C bond)** - см. Двойная спираль ДНК.

**Двойная спираль ДНК (double helix of DNA).** Молекула ДНК

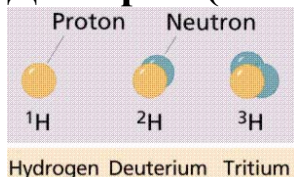


представляет собой правозакрученную двойную спираль, состоящую из сахарофосфатного остова и азотистых оснований. В молекуле ДНК записана вся информация о конкретном живом организме в виде чередующихся циклических фрагментов, содержащих карбонильные и аминогруппы. Таких фрагментов четыре типа: *аденин*, *тимин*, *цитозин* и *гуанин* (*A*, *T*, *G* и *C*). Они расположены в виде боковых подвесок вдоль всей полимерной молекулы ДНК. Порядок чередования этих фрагментов определяет индивидуальность каждого живого существа. При парном взаимодействии этих фрагментов (*A-T* и *G-C*) возникают водородные связи, именно они удерживают две молекулы ДНК в

форме широко известной *двойной спирали*.

**Двухцепочечный разрыв (double-strand break)** - см. Разрыв цепи ДНК.

**Дейтерий (Тяжелый водород, D,  $^2\text{H}$ , deuterium).** От лат. deuterium, от греч. deuterios – второй. Стабильный изотоп водорода с массовым числом 2. Ядро атома (*дейтрон*) состоит из протона и нейтрона. С кислородом образует тяжелую воду  $\text{D}_2\text{O}$ . Открыт Г. Юри в 1932.



**ДНК (Дезоксирибонуклеиновая кислота, DNA)** – см. Молекула ДНК.

**Дупликация ДНК (DNA duplication)** – см. Репликация ДНК.

**Изотопы (isotope).** Разновидности одного химического элемента, отличающиеся массой атомов. *Изотопы* содержат одинаковое число протонов в ядре и одинаковое число электронов в атомной оболочке; но отличаются числом нейтронов в ядре.

**Ингибировать (to inhibit).** От лат. inhibeo – удерживаю. Снижать скорость химических, в т. ч. ферментативных, реакций или подавлять их. *Ингибиторы ферментов* используют для изучения механизма их действия, для лечения нарушений обмена веществ, а также в качестве пестицидов.

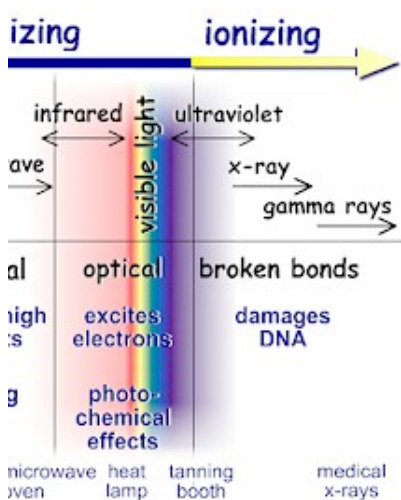
## Индуктивный эффект (inductive effect). *Индуктивный эффект*

обусловлен стремлением атома или группы атомов подавать или оттягивать на себя электронную плотность, в связи с чем он может быть положительным или отрицательным.

## Интерфаза (interphase) – см. Фазы деления клетки.

**Ион (ion).** От греч. ion – идущий. Электрически заряженные частицы (атомы или молекулы), образующиеся в результате процесса *ионизации*, т.е. потери или присоединения одного или нескольких электронов к атомам или химически связанным атомным группам.

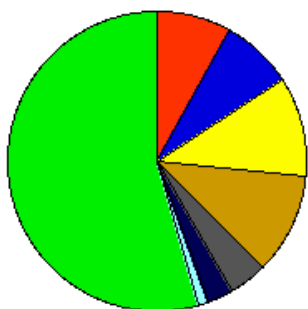
## Ионизирующая радиация (ionizing radiation). Излучения,



взаимодействие которых со средой приводит, в конечном счёте, к ионизации атомов и молекул. К ним относятся: *электромагнитное излучение, потоки  $\alpha$ -частиц, электронов, позитронов, протонов, нейтронов и др. заряженных и нейтральных частиц*. Заряженные частицы ионизуют атомы среды непосредственно при столкновениях, если их кинетическая энергия достаточна для ионизации. При прохождении через среду потоков *нейтральных частиц (нейтронов) или фотонов (квантов рентгеновского излучения и гамма-радиации)* ионизация обусловлена вторичными заряженными частицами, возникающими в результате взаимодействия первичных частиц со средой.

В повседневной жизни мы постоянно подвергаемся воздействию двух совершенно разных по

происхождению видов *ионизирующей радиации*. Первым источником *ионизирующей радиации* является *космическое излучение*. Поступающее, в основном из нашей



Cosmic	27 mrem	7.9%
Rocks and soil	28 mrem	7.9%
Internal	40 mrem	10.9%
Medical x-rays	39 mrem	10.9%
Nuclear medicine	14 mrem	4%
Consumer products	10 mrem	3%
Others	<1 mrem	1%
Radon	200 mrem	54.5%

галактики, оно по интенсивности прямо пропорционально высоте над уровнем моря.

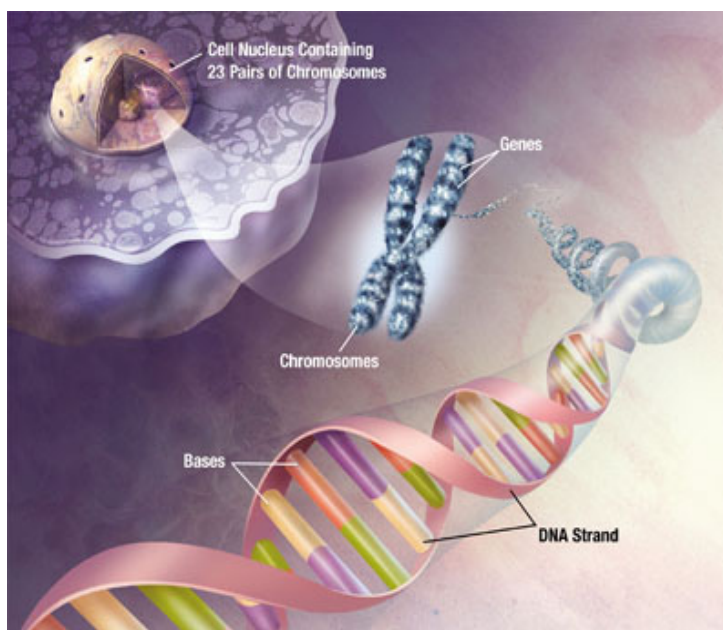
Вторым источником *ионизирующей радиации* служат *радиоактивные элементы*, присутствующие на поверхности земного шара.

Желательно поменьше находиться в соседстве с радиоактивными элементами или же позаботиться о

надежной, достаточной толщины, броне из металла, способного поглощать излучение. Каким образом *ионизирующая радиация* воздействует на наш организм? Прежде всего — напрямую, разрушая связи *ионизированного* атома с другими атомами молекулы, в состав которой он входит. Молекула приходит в негодное состояние, что - как, например, в случае с молекулой ДНК - может иметь самые серьезные последствия. Кроме того, *ионизирующая радиация* действует опосредованно. Поскольку человек почти на 70% состоит из воды и наше тело, грубо говоря, представляет собой водной раствор органических веществ, а *ионизирующая радиация* разлагает воду, производя на свет *радикалы ОН*, мы сталкиваемся с губительными свойствами свободных радикалов. Дополнительно см. <http://www.csgi.ru/gi/gi4/06.htm>



**Клетка (cell).** Минимальная единица жизни, способная к самовоспроизведению.



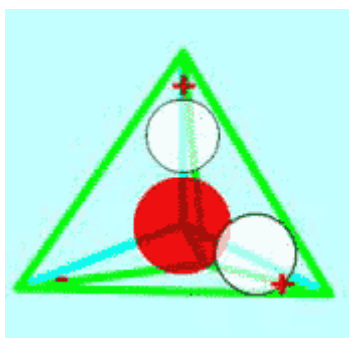
Все *клетки* содержат множество структурных единиц меньшего размера, называемых **органеллами**, которые выполняют специфические функции, например, вырабатывают энергию или приводят *клетку* в движение. Органеллы окружены жидкой **цитоплазмой**, а сама *клетка* отграничена от окружающей среды **клеточной мембраной**. В организме человека имеется более 200 различных типов *клеток*. Из них построены различные типы тканей. Дополнительно см. [www.mathcell.ru/ru/enc.shtml](http://www.mathcell.ru/ru/enc.shtml)

**Колебательные моды (vibration mode).** Целые числа, описывающие **энергию** однородных колебаний молекулы, как единого целого, в противоположность энергии, связанной с изменением её формы.

Зная набор *электронно-колебательно-вращательных энергий* молекулы можно с помощью формул **статистической термодинамики** вычислять любые термодинамические функции данного вещества.

Дополнительно см. <http://www.chemnet.ru/rus/teaching/papers/nemuch.html#4>

**40 Легкая вода (Противевая вода, Обедненная дейтерием вода (ОДВ), Deuterium Depleted Water (DDW)).**



Вода, содержание дейтерия и изотопа кислорода  $^{18}\text{O}$  в которой снижено по отношению к природному уровню, а, точнее, к *стандартной среднеокеанической воде* (Венский стандарт SMOW):

$$D/H = (155,76 \pm 0,5) \times 10^{-6}; \quad ^{18}\text{O} / ^{16}\text{O} = (2005,2 \pm 4,5) \times 10^{-6}.$$

До XIX века люди не знали, что вода - химическое соединение. Ее считали обычным химическим элементом. Лишь в 1805 году Александр Гумбольдт и Жозеф Луи Гей-Люссак установили, что вода состоит из молекул, каждая из которых содержит *два атома водорода и один кислорода*.

После этого свыше ста лет все и всюду считали, что вода - индивидуальное соединение, описываемое *единственно возможной классической формулой*  $\text{H}_2\text{O}$ .

Недостаточность этого положения выяснилась лишь в 1932 году. Мир облетела сенсация: кроме воды обычной, в природе существует еще и тяжелая вода. В молекулах такой воды место водорода занимает его тяжелый изотоп - дейтерий.

Со всей научной строгостью *классической водой* следует считать *противевую воду*  $^1\text{H}_2^{16}\text{O}$  в чистом виде, то есть вообще не содержащую дейтерия и малейших примесей остальных изотопных разновидностей (всего их 134). И хотя содержание *противевой воды* в природе значительно превосходит содержание всех остальных вместе взятых видов, *чистой*  $^1\text{H}_2^{16}\text{O}$  в естественных условиях не существует.

Во всем мире такую воду можно отыскать лишь в немногих специальных лабораториях. Ее получают очень сложным путем и хранят с величайшими предосторожностями. Для получения *чистой*  ${}^1\text{H}_2{}^{16}\text{O}$  ведут очень тонкую, многостадийную очистку природных вод или синтезируют воду из исходных элементов  ${}^1\text{H}_2$  и  ${}^{16}\text{O}_2$ , которые предварительно тщательно очищают от изотопных примесей. Такую воду применяют в экспериментах и процессах, требующих исключительной чистоты химических реактивов.

Формально *протиевую* воду можно было бы назвать *легкой* водой, но *чистая*  ${}^1\text{H}_2{}^{16}\text{O}$  - редкость. Поэтому рабочим *эталон* легкой воды считают смесь разновидностей воды состава  ${}^1\text{H}_2{}^{16}\text{O}$ ,  ${}^1\text{H}_2{}^{17}\text{O}$  и  ${}^1\text{H}_2{}^{18}\text{O}$ , взятых в том же соотношении, в котором присутствуют в воздухе соответствующие изотопы кислорода.

*Природная* вода и напитки на ее основе всегда содержат тяжелую воду (окись дейтерия), которая в концентрированном виде является ядом для всего живого.



Содержание дейтерия в различных *природных водах* изменяется от 90 Ррм (вода из Антарктического льда – *самая легкая природная вода*) до 180 Ррм для воды в газовых пластах и закрытых водоемах Сахары. Дейтерий, химически совпадая с протием, в два раза отличается от него по массе, что существенно сказывается на длине и устойчивости химических связей в образованных с его участием молекулах. Дейтерий вреден для живых организмов.

Все живые организмы стремятся избавиться от дейтерия.

Вывести дейтерий из организма можно только с помощью *реакций изотопного обмена*, для чего должна использоваться *легкая* вода (вода с пониженным содержанием тяжелых изотопов) в виде напитков и в составе пищи. Использование *легкой* воды позволяет активизировать практически все биохимические процессы в организме, повысить их эффективность и, таким образом, улучшить жизнедеятельность организма. (Подробнее см. Патент РФ N2101982 (от 20.01.1998), приоритет от 23.03.1995, авторы Дробышевский Ю.В., Столбов С.И. и др.)

За рубежом *легкая* вода известна как *Deuterium Depleted Water (DDW)* и выпускается под маркой «Preventa» с остаточным содержанием дейтерия от 125 до 75 Ррм.

Например, "Preventa-105" сейчас доступна в США по цене 12 долларов за 2-х литровую бутылку, в упаковках по 6 бутылок (не считая стоимости доставки).

Дополнительно см. <http://www.hydros.com/prod-nutritional.php>

**Лимит Хейфлика (Hayflick Limit).** Каждая клетка имеет обусловленное генетически ограничение в количестве своего деления. Это явление получило название *лимита Хейфлика*. Оно обусловлено длиной теломер (концевых участков хромосом). Каждое деление клетки приводит к уменьшению длины теломер, что объясняется механизмом удвоения хромосом, а точнее, спецификой работы полимеразы. Экспериментально было продемонстрировано, что увеличение длины теломер приводит к увеличению числа делений клеток. Высказывается заманчивая идея сделать так, чтобы теломеры каким-то образом восстанавливали свою длину, тогда клетка сможет делиться неограниченно долго. Дополнительно см. <http://forum.bessmertie.ru/viewtopic.php?p=845&sid=f0568998e298284ed66c97e232d9a4f4>

**Матричная цепь (template strand).** Цепь нуклеиновой кислоты, на которой синтезируется комплементарная копия (цепь ДНК - в процессе репликации и транскрипции, цепь РНК - в процессе обратной транскрипции ДНК и репликации РНК).



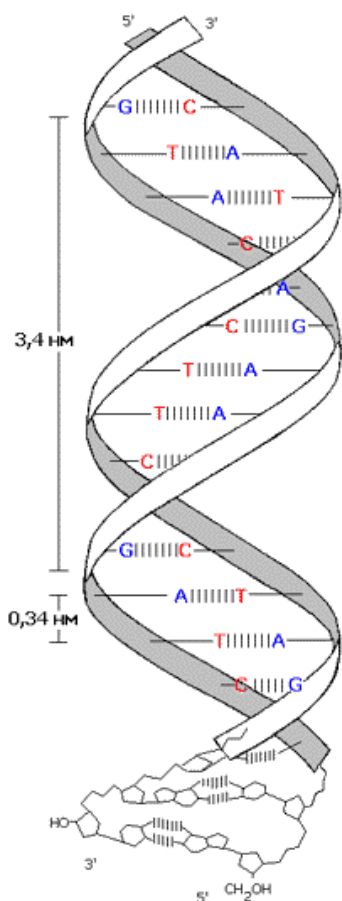
## Метаболические процессы (Метаболизм, metabolic processes).

Обмен веществ, химические превращения, протекающие от момента поступления питательных веществ в живой организм до момента, когда конечные продукты этих превращений выделяются во внешнюю среду. К *метаболическим процессам* относятся все реакции, в результате которых строятся структурные элементы клеток и тканей, и процессы, в которых из содержащихся в клетках веществ извлекается энергия. Иногда для удобства рассматривают по отдельности две стороны *метаболизма* – *анаболизм* и *катаболизм*, т.е. процессы созидания органических веществ и процессы их разрушения. *Анаболические* процессы обычно связаны с затратой энергии и приводят к образованию сложных молекул из более простых, *катаболические* же сопровождаются высвобождением энергии и заканчиваются образованием таких конечных продуктов (отходов) *метаболизма*, как мочевина, диоксид углерода, аммиак и вода.

**Метафаза (metaphase)** – см. Фазы деления клетки.

**Митоз (mitosis)** – см. Фазы деления клетки.

**Молекула ДНК (DNA molecule).** Одна из самых больших известных на



сегодня полимерных молекул, у некоторых организмов ее полимерная цепь состоит из сотен миллионов звеньев. Длина такой молекулы достигает нескольких сантиметров, это очень большая величина для молекулярных объектов. Т.к. поперечное сечение молекулы всего 2 нм (1 нм =  $10^{-9}$  м), то ее пропорции можно сопоставить с железнодорожным рельсом длиной в десятки километров. См. рисунок.

*Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК)* - **полимер**, **мономерами** которого являются **нуклеотиды**.

Последовательность нуклеотидов в неразветвленной полинуклеотидной цепи - первичная структура *ДНК* - строго индивидуальна и специфична для каждой природной *ДНК* и представляет собой кодовую форму записи биологической информации - **генетический код**. В каждой молекуле две полинуклеотидные цепи объединены в одну двойную цепь, в которой основания расположены парами друг против друга и соединены **водородными связями**. К образованию пар способны только **комплементарные**, т.е. "подходящие" друг другу, **основания**. Цепь закручена в спираль вокруг общей воображаемой оси, причем основания расположены перпендикулярно этой оси. Такую двойную спираль называют вторичной структурой *ДНК*, третичную же структуру образуют, например, в **хромосомах**, двойные спирали, соединенные с белками **ионными связями**. Перед делением клетки ее *ДНК* удваивается или **реплицируется**, в результате чего каждая новая клетка получает *ДНК*,

несущую такую же генетическую информацию, которая имела в исходной клетке.

Последовательность оснований *ДНК* определяет порядок расположения **аминокислотных остатков** в молекулах белков. Для реализации генетической информации на основе кодирующей цепи *ДНК* в процессе **транскрипции** образуется цепь **РНК** - копия данного участка *ДНК*. Последовательность оснований РНК является матрицей для **синтеза белка**, закодированного в данном **гене**.

**Мутаген (Мутагенный фактор, mutagen).** Любой агент или фактор, вызывающий мутацию. Различают физические, физико-химические, химические и биологические *мутагены*. Часто *мутагены* одновременно являются канцерогенами.

**Мутация (mutation).** Мутации, мутагенез - ключевые понятия молекулярной биологии и генетики, означающие наследуемые изменения в структуре генома и процесс их возникновения соответственно.

*Мутации* могут быть индуцированными тем или иным фактором (химические мутагены, ультрафиолет, ионизирующая радиация) или спонтанными (ошибки ферментов синтеза ДНК в клетке, природный *мутагенный фон*). По характеру возникновения различают естественные и искусственные *мутации*.

*Мутации* подразделяются на *точечные (или точковые)*, связанные с изменением последовательности нуклеотидов в ДНК (заменяется один нуклеотид на другой), и хромосомные перестройки: *делеции* (потери части хромосомы); *дупликация* (удвоение части ДНК в хромосоме); *инверсии* (изменение расположения генов в хромосоме); *транслокации* (обмен участками двух негомологичных хромосом и слияния хромосом); *полиплоидии* - умножение числа хромосом.

**Нуклеиновые кислоты (nucleic acids).** От лат. nucleus – ядро.

Биологические полимерные молекулы, хранящие всю информацию об отдельном живом организме, определяющие его рост и развитие, а также наследственные признаки, передаваемые следующему поколению.

Нуклеиновые кислоты - макромолекулы с молекулярной массой более 10 000 - были обнаружены и впервые выделены из клеток. Существует два типа нуклеиновых кислот: ДНК, которая является носителем генетической информации, и РНК, служащая для ее передачи и реализации в большинстве клеточных систем. ДНК расположена в ядре и митохондриях у эукариот, у бактерий и вирусов ядер нет, хотя ДНК имеется.

РНК только синтезируется в ядре, а большая её часть расположена в цитоплазме клетки. Нуклеотиды и *нуклеиновые кислоты*, в отличие от белков, липидов и углеводов, стали известны относительно недавно – со второй половины XIX в. Это связано с тем, что содержание этих веществ в живых организмах относительно невелико – от 0,1 до 5%. Прошло более 70 лет, прежде чем стало ясно, что эти соединения присутствуют во всех живых организмах и играют в них важнейшую роль. Исследования *нуклеиновых кислот* осложняются тем, что большинство из них имеет очень высокую степень полимерности (до нескольких десятков миллионов) и при выделении обычно разрушается даже от механических воздействий.

**Нуклеотиды (nucleotides).** Органические соединения, состоящие из азотистого основания (аденина, гуанина, цитозина, тимина, урацила), углевода (рибозы или дезоксирибозы) и одного или нескольких остатков фосфорной кислоты.

*Нуклеотиды* – составная часть нуклеиновых кислот, коферментов и др. биологически активных соединений.

**Обедненная дейтерием вода (ОДВ)** – см. Легкая вода.

**Оксид дейтерия (deuterium oxide)** – см. Тяжелая вода.

**Пары оснований (base pairs).** Пара нуклеотидов (оснований) - (А-Т), (Г-Ц), удерживаемых вместе водородной связью, являющаяся элементарной единицей в

двухцепочечной нуклеиновой кислоте. По числу *пар оснований*, содержащихся в молекуле, определяются размеры молекулы нуклеиновой кислоты, гена, сайта, хромосомы, генома.

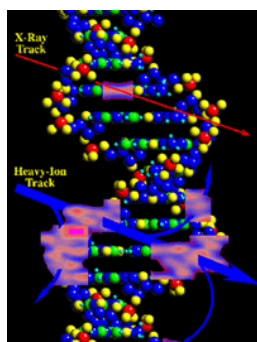
**Повреждение ДНК (DNA damage)** – см. Разрыв цепи ДНК.

**Прогерия** – см. Синдром Вернера.

**Пролиферация (proliferation)**. От лат. proles - отпрыск, потомство и fero – несу. Разрастание ткани животного или растительного организма путем новообразования (размножения) клеток. Может быть физиологической (напр., нормальная регенерация, пролиферация молочной железы при беременности и кормлении) и патологической (напр., опухоли).

**Промилле (Ppm)**. От лат. pro mille - за тысячу. Тысячная часть числа, обозначается ‰. Например, содержание дейтерия в воде 150 Ppm означает, что в миллионе молекул воды содержится 150 молекул тяжелой воды D<sub>2</sub>O.

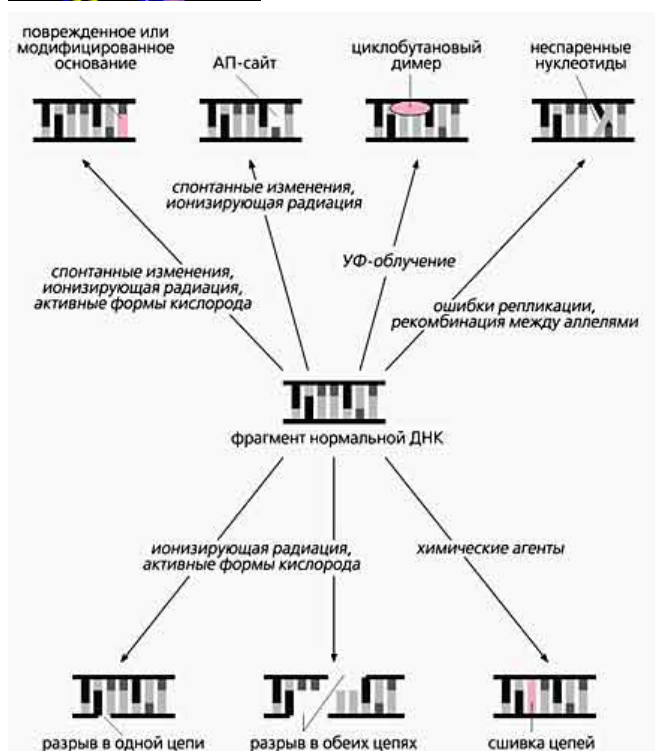
**Промотор (promoter)**. От лат. promoveo – продвигаю. Последовательность ДНК, которая необходима для узнавания и посадки РНК-полимеразы при транскрипции и располагается непосредственно перед началом гена.



**Профаза (prophase)** – см. Фазы деления клетки.

**Разрыв цепи (ей) ДНК (Одно-, двухцепочечный разрыв ДНК, single (double-) strand break).**

Сквозные разрывы в молекуле ДНК - это результат ионизирующей радиации, окисления или механического повреждения (См. рисунки). Такие же поломки возможны в тех случаях, когда во



время репликации на пути ДНК-полимераз встречается разрыв в одной цепи. Но двухцепочечные разрывы могут быть и промежуточными продуктами нормальных биологических процессов (например, рекомбинации в развивающихся лимфоидных клетках). Если клетка не может заштопать сквозные разрывы, это приведет к дестабилизации генома, мутациям и возникновению раковых опухолей, а иногда к запуску апоптоза. Дополнительно см. [http://vivovoco.mns.ru/VV/JOURNAL/NATURE/11\\_04/REPAIR.HTM](http://vivovoco.mns.ru/VV/JOURNAL/NATURE/11_04/REPAIR.HTM)

**Реакция замещения (substitution reactions).**

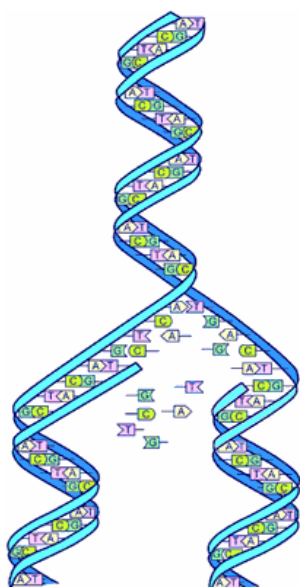
Замена атомов в молекулах сложного вещества атомами простого вещества.

**Редупликация ДНК** – см. Репликация ДНК.

**Репарация ДНК (DNA repair).** Свойственный клеткам всех организмов механизм исправления повреждений в молекуле ДНК, возникающих в ходе ее биосинтеза или под влиянием внешних химических или физических факторов (например, ионизирующей радиации); осуществляется специальными ферментами клетки. Обеспечивает поддержание стабильности генетического материала в ряду поколений. Ряд наследственных болезней (например, пигментная ксеродерма) связан с нарушениями систем репарации.

Дополнительно см. [http://vivovoco.nns.ru/VV/JOURNAL/NATURE/11\\_04/REPAIR.HTM](http://vivovoco.nns.ru/VV/JOURNAL/NATURE/11_04/REPAIR.HTM)

**Репликация ДНК (Редупликация ДНК, Дупликация ДНК,**



**DNA replication).** От лат. replicatio – повторение.

Самоудвоение молекулы ДНК или (у некоторых вирусов) РНК, при котором двойная спираль молекулы сначала разделяется на две нуклеотидные цепи, а затем на каждой из них достраиваются дополняющие дочерние цепи.

Каждая вновь образовавшаяся молекула ДНК состоит из одной материнской полинуклеотидной цепи и комплементарной ей дочерней цепи. Процесс репликации ДНК лежит в основе автодупликации хромосом. См. рисунок.

**РНК (Рибонуклеиновая кислота, RNA).**

Биологический полимер, близкий по своему химическому строению к ДНК. Молекула РНК построена из тех же мономерных звеньев - нуклеотидов, что и ДНК. В природе РНК, как правило, существует в виде одиночной цепочки. У некоторых вирусов РНК является носителем генетической информации. В клетке играет важную роль при передаче информации от ДНК к белку. РНК синтезируется на ДНК-матрице. Процесс этот называется транскрипцией. В ДНК имеются участки, где содержится информация, ответственная за синтез трех видов РНК, различающихся по выполняемым функциям: информационной или матричной РНК (мРНК), рибосомальной (рРНК) и транспортной (тРНК). Все три вида РНК тем или иным способом участвуют в синтезе белка. Однако информация по синтезу белка содержится только в мРНК.

**Сайт (site).** От англ. site – место, участок. Местоположение точковой мутации, т.е. любая пара нуклеотидов в двухцепочечной молекуле ДНК. Более широко термин «сайт» используют для обозначения любого (произвольного размера, но обычно небольшого) участка генома (ДНК, РНК), полипептидной молекулы и др.

**Синдром Вернера (Прогерия взрослых, Werner's syndrome).**

От греч. progeros - преждевременно состарившийся. Преждевременное старение - термин в 1897 г. предложил Гилфорд (Н. Gilford). Обозначает патологическое преждевременное старение организма. Различают прогерия у детей (Хатчинсона-Гилфорда болезнь) и прогерия у взрослых. Прогерия взрослых (синдром Вернера) - дефект гена WRN, проявляется склеродермоподобными изменениями кожи (особенно конечностей) и скелетных мышц, развитием катаракты, гипогенитализма,

преждевременного артериосклероза, инсулярной недостаточности, повышенным риском развития остеосаркомы; наблюдают чаще у мужчин в возрасте 20-30 лет.

**Синдром Коккёйна (Cockayne syndrome).** Наследственное заболевание с поражением кожи и её придатков, органов зрения, слуха и нарушением репарации ДНК. Предполагается, что дефект при *синдроме Коккёйна* находится в системе репарации транскрибируемых (активных) генов, не затрагивая механизм полной репарации генома. Клиническая картина: карликовость с диспропорционально длинными конечностями, повышенная чувствительность к солнечному свету, преждевременное появление старческой внешности (атрофия кожи, пигментация кожи, рубцы на коже, запавшие глаза) и др. Дополнительно см. <http://www.diarea.ru/modules.php?name=News&file=article&sid=3225>

**Спираль ДНК** – см. Двойная спираль ДНК.

**Статистическая термодинамика (statistical thermodynamics).**

Раздел статистической физики, посвященный теоретическому определению термодинамических свойств веществ (уравнений состояния, термодинамических потенциалов и др.) на основе данных о строении веществ.

Дополнительно см. <http://www.chemnet.ru/rus/teaching/papers/nemuch.html#4>

**Стереоспецифическая молекула (stereospecific molecule).**

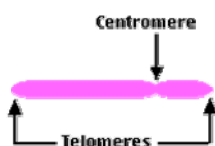
Молекула со строго упорядоченным пространственным строением.

**Стэкинг-взаимодействие (stacking interactions).** Важной

особенностью структуры двойной спирали ДНК является то, что основания плотно слипаются своими плоскостями – это делает связь между цепочками еще более прочной. Такое слипание получило название *стэкинг-взаимодействия*. В результате в центре молекулы ДНК находится как бы стержень, построенный из азотистых оснований, а по краям он обвит двумя цепями, состоящими из чередующихся остатков дезоксирибозы и фосфорной кислоты.

Связи между каждой парой нуклеотидов довольно слабы и при комнатной температуре могут иногда разрываться даже за счет теплового движения молекул. Однако при разрыве связей между одной или несколькими парами нуклеотидов они не могут разойтись в пространстве, т.к. их удерживают соседние пары. Поэтому такие разошедшиеся участки через некоторое (очень короткое) время снова соединятся между собой. Такие взаимодействия, в которых участвует множество отдельных групп, поддерживающих друг друга, называются *кооперативными взаимодействиями*.

**Теломера (telomere).** Механизм репликации, по-видимому, был



усовершенствован в процессе эволюции таким образом, что к концам кодирующей линейной ДНК были присоединены некодирующие нуклеотидные последовательности, так называемые *теломеры*.

Клетка использовала укорочение *теломер* для отслеживания числа делений, причем это происходило без повреждений кодирующей части. Таким образом, основная генетическая функция ДНК была отделена от новой - мониторинга количества делений.

Укорочение *теломер* могло бы служить причиной старения таких одноклеточных организмов, как простейшие или дрожжи. У многоклеточных в половых и стволовых клетках постоянно активен фермент *теломераза*, наращивающий концевые участки. В



остальных клетках синтез *теломеразы* прекращается еще в эмбриональный период развития, так что с возрастом длина *теломер* только уменьшается, как шагреневая кожа. (Но важно, что прекращение клеточных делений наступает еще до того, как *теломера* исчезнет вовсе и начнет разрушаться смысловой участок.)

Остается открытым вопрос о том, в какой степени *теломерный* механизм участвует в старении многоклеточных организмов. Вполне возможно, что они изобрели совсем иные программы старческого феноптоза.

Однако несомненно, что у долгожителей уменьшение длины *теломер* приближается к роковой черте, за которой наступает запрет на деление клетки. По данным группы К. Сасаджимы из Японии, *теломеры* в клетках печени людей старше 80 лет почти вдвое короче, чем у детей до 8 лет. По-видимому, продлить жизнь тем, кому за сто, можно лишь при условии, что удастся нарастить их *теломеры*, включив на какое-то время в стареющих тканях *теломеразу*.

Теломеры человека содержат 2000 повторений последовательностей ТТАГГГ.

Дополнительно см. (на англ.) <http://en.wikipedia.org/wiki/Telomere>

**Телофаза (telophase)** – см. Фазы деления клетки.

**Транскрипция (transcription)**. Процесс переноса генетической информации от ДНК к РНК. Все виды РНК - мРНК, тРНК, рРНК - синтезируются в соответствии с последовательностью нуклеотидов в ДНК, служащей матрицей для синтеза.

**Тяжелая вода (Тяжеловодородная вода, heavy water, deuterium oxide)**. Оксид дейтерия, формула *тяжеловодородной* воды обычно записывается как: D<sub>2</sub>O или <sup>2</sup>H<sub>2</sub>O. Внешне *тяжёлая вода* выглядит как обычная — бесцветная жидкость без вкуса и запаха. Она на 10% плотнее обычной, ее вязкость выше на 23%. Она кипит при 101,42 °С, а замерзает при +3,8 °С. Молекулы *тяжеловодородной* воды были впервые обнаружены в природной воде Гарольдом Клейтоном Юри в 1932 году. А уже в 1933 году Гилберт Ньютон Льюис получил чистую *тяжеловодородную воду*.

В природных водах соотношение между *тяжёлой* и обычной водой составляет 1:5500 в предположении, что весь дейтерий находится в виде *тяжёлой воды* D<sub>2</sub>O, хотя на самом деле он частично находится в составе *полутяжёлой (дейтериевой) воды*. У *полутяжёлой воды* только один атом водорода замещен дейтерием. Формулу такой воды записывают так: DHO или <sup>2</sup>HNO.

Термин *тяжёлая вода* применяют также по отношению к воде, у которой любой из атомов заменен тяжелым изотопом:

- к *тяжелокислородной воде* (в ней лёгкий изотоп кислорода <sup>16</sup>O замещен тяжёлыми изотопами <sup>17</sup>O или <sup>18</sup>O),

- к *третиевой и сверхтяжёлой воде* (содержащей вместо атомов <sup>1</sup>H его радиоактивный изотоп тритий <sup>3</sup>H).

Если подсчитать все возможные различные соединения с общей формулой H<sub>2</sub>O, то общее количество возможных «*тяжелых вод*» достигнет 48. На сегодняшний день в лабораториях получены не все варианты *тяжелой воды*, в них просто нет необходимости, однако никаких препятствий, кроме низкой стабильности полученных молекул, не существует.

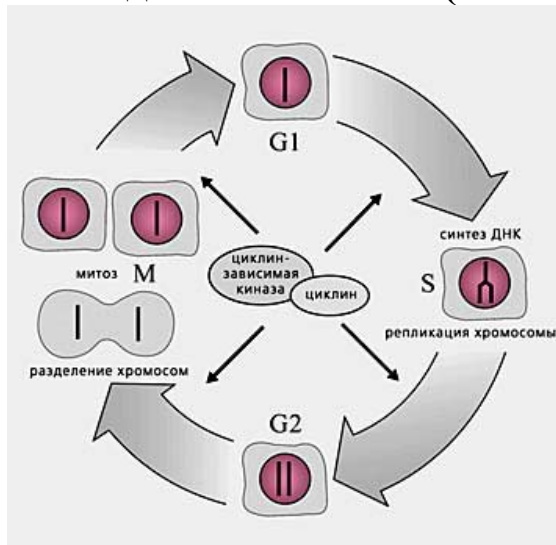
*Тяжелая вода* — замедлитель нейтронов и теплоноситель в ядерных реакторах, источник ядер дейтерия в ускорителях частиц,

## Ультрафиолетовое облучение (УФ-облучение, UV irradiation).

Облучение *ультрафиолетовыми лучами*, не видимым глазом электромагнитным излучением, занимающим спектральную область между видимым и рентгеновским излучениями в пределах длин волн 400—10 нм (1 нм =  $10^{-9}$  метра). Вся область *УФ-излучения* условно делится на ближнюю (400—200 нм) и далёкую, или вакуумную (200—10 нм). Естественные источники *УФ-излучения* - Солнце, звёзды, туманности и др. космические объекты. Однако лишь длинноволновая часть (длина волны > 290 нм) достигает земной поверхности. Более коротковолновое *УФ-излучение* поглощается озоном, кислородом и др. компонентами атмосферы на высоте 30—200 км от поверхности Земли.

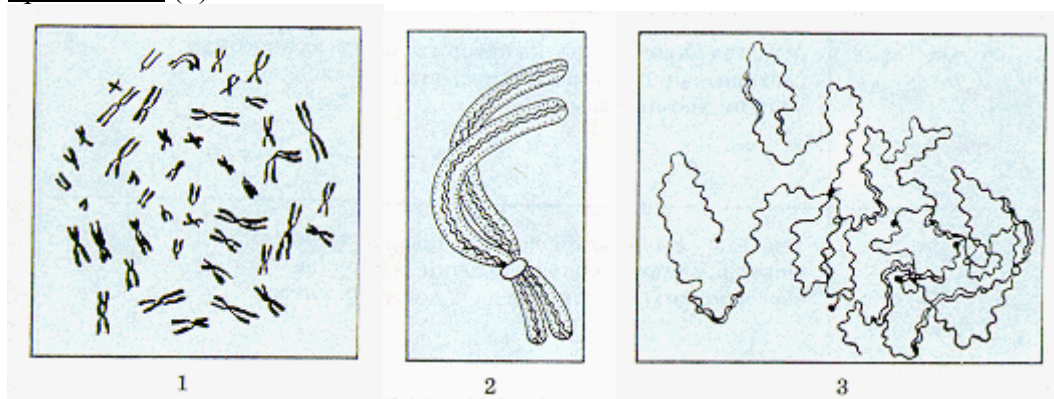
На человека и животных малые дозы *УФ-облучения* оказывают благотворное действие — способствуют образованию витаминов группы D, улучшают иммунологические свойства организма. Характерной реакцией кожи на *УФ-облучения* является специфическое покраснение — эритема, которая обычно переходит в защитную пигментацию (загар). Большие дозы *УФ-облучения* могут вызывать повреждения глаз и ожог кожи. Частые и чрезмерные дозы *УФ-облучения* в некоторых случаях могут оказывать канцерогенное действие на кожу.

## Фазы деления клетки (Клеточный цикл, cell cycle).



и бесполого размножения организмов лежит процесс *деления клетки*. Жизненный цикл клетки состоит из двух фаз: *интерфазы* - периода подготовки к делению и *митоза* (от греч. митос - нить) - непосредственного деления (M-фаза). Продолжительность *митоза* по сравнению с *интерфазой* невелика. В среднем *митоз* длится 1-2 часа и включает разделение предварительно удвоенного ядерного материала, деление ядра, деление самой клетки, цитокинез. *Интерфаза* длится от 10 до 25 часов и включает стадию роста  $G_1$ , фазу репликации ДНК (S), фазу подготовки к делению  $G_2$ .

Рис.1,2,3. Хромосомы (1), спирализованные хромосомы (2), деспирализованные хромосомы (3)



*Интерфаза* - активный период жизни клетки, в течение которого в ней синтезируются органические вещества - белки, липиды, углеводы, богатые энергией молекулы АТФ. Хромосомы в эту фазу деспирализованы (не закручены в спираль) и имеют форму длинных тонких нитей (Рис. 3). Только на деспирализованных хромосомах идет



процесс транскрипции, и они способны удваиваться. Благодаря редупликации ДНК хромосомы удваиваются, и к концу интерфазы каждая хромосома состоит из двух хроматид, содержащих по одной молекуле двухцепочечной ДНК.

При митозе из одной материнской клетки образуются две дочерние с таким же набором хромосом, как и в материнской клетке. Раскрученные длинные хромосомы во время митоза утолщаются, скручиваются, то есть спирализуются, благодаря чему их длина сокращается во много раз (Рис.2).

В митозе в клетке происходят существенные изменения. Различают четыре фазы митоза: профазу, метафазу, анафазу и телофазу (Рис. 4).

Рис. 4. Фазы митоза

	<p><b>Профаза.</b> Хромосомы спирализуются. Каждая хромосома состоит из двух хроматид. Растворяется ядерная оболочка, делятся и расходятся к полюсам центриоли. Начинается формироваться веретено деления - система белковых нитей, состоящих из микротрубочек, часть из которых прикрепляется к хромосомам, часть тянется от одной центриоли к другой.</p>
	<p><b>Метафаза.</b> Хромосомы располагаются в плоскости экватора клетки.</p>
	<p><b>Анафаза.</b> Хроматиды, из которых состоят хромосомы, расходятся к полюсам клетки, становятся новыми хромосомами.</p>
	<p><b>Телофаза.</b> Начинается деспирализация хромосом. Формирование ядерной оболочки, клеточной перегородки, образование двух дочерних клеток.</p>

Дополнительно см. <http://www.informika.ru/windows/database/biology/data/biology19.html>

**Феноптоз.** В соответствии с концепцией академика В.П. Скулачева, цепь событий митоптоз - апоптоз - органоптоз - предлагается дополнить еще одним этапом - запрограммированной смертью особи. Явление такого рода предлагается называть феноптозом. Феноптоз представляет собой самоликвидацию индивидуума в интересах сообщества или популяции. Другими словами, феноптоз можно определить как способ очистки сообщества организмов от приносящих вред или просто ставших лишними индивидуумов посредством включения ими программы собственной гибели. Явления такого рода, описанные как у одноклеточных, так и у высших организмов, представляют собой последний рубеж защиты сообщества (популяции) от эпидемий или антисоциальных монстров с нарушенной генетической программой.

Дополнительно см. [http://journal.issep.rssi.ru/articles/pdf/0110\\_002.pdf](http://journal.issep.rssi.ru/articles/pdf/0110_002.pdf)

**Ферменты (Энзимы, enzymes).** От лат. fermentum - брожение, бродильное начало. Специфические вещества белковой природы, присутствующие в тканях и клетках всех живых организмов и способные во много раз ускорять протекающие в них химические реакции. Вещества, в небольших количествах ускоряющие химические реакции в результате взаимодействия с реагирующими соединениями (субстратами), но

не входящие в состав образовавшихся продуктов и остающиеся неизменными по окончании реакции, называют *катализаторами*. *Ферменты* представляют собой *биокатализаторы* белковой природы. Катализируя подавляющее большинство биохимических реакций в организме, *ферменты* регулируют обмен веществ и энергии, играя тем самым важную роль во всех процессах жизнедеятельности. Все функциональные проявления живых организмов (дыхание, мышечное сокращение, передача нервного импульса, размножение и т.д.) обеспечиваются действием *ферментных* систем. Совокупностью катализируемых *ферментных* реакций являются синтез, распад и другие превращения белков, жиров, углеводов, нуклеиновых кислот, гормонов и других соединений.

В настоящее время открыто и исследовано более 875 *ферментов* и их число продолжает расти. Все многообразие *ферментативных* реакций во всех живых существах можно сгруппировать всего по шести принципам действия. В соответствии с классификацией Международного биохимического союза каждый *фермент* имеет кодированный номер - шифр, состоящий из четырех разделенных точками чисел (класс, группа, подгруппа, порядковый номер *фермента* в подгруппе). Дополнительно см. <http://service.sch239.spb.ru:8001/infoteka/root/chemistry/room1/Sopik/data/life.HTM>

**Фибробласты (fibroblasts).** От лат. fibra — волокно и греч. blastos — росток. Основная клеточная форма соединительной ткани животных и человека. Образуют волокна и основное вещество этой ткани, при воспалении участвуют в закрытии ран, развитии рубцов.

**Хромосома (chromosome).** *Хромосома* состоит из двух идентичных частей, называемых *сестринскими хроматидами*. Плечи сестринских хроматид соединяет центромера. Положение центромеры для каждой *хромосомы* строго определено. Концевые участки *хромосом* называются теломерами. Каждая *хромосома* занимает в ядре свое собственное пространство. В ядрах многих позвоночных *хромосомы* с низкой плотностью генов хранятся на периферии, а *хромосомы* с высокой плотностью генов - в самой середине. Неактивная X-*хромосома* у самок млекопитающих тоже занимает место на периферии внутриядерного пространства.



**Экспрессия гена (gene expression).** Проявление действия гена в организме в форме специфического для него признака. *Экспрессия гена* свидетельствует о его активности, сопровождающейся процессами транскрипции и трансляции.

**Эритроциты (Красные кровяные тельца, blood cells).** Клетки крови (форменные элементы крови), встречающиеся наиболее часто, от 4.5 до 5.5 миллионов в одном микролитре крови. Эти круглые клетки, которые вогнуты с обеих сторон, генерируются внутри костного мозга.

Основной компонент *эритроцитов* - красный белок с высоким содержанием железа, называемый гемоглобин (Hb), и способный к связыванию кислорода. Их способность к деформации позволяет переносить аккумулированный в легких кислород, через легочные капилляры в капилляры в теле. Там кислород высвобождается в соматических клетках, таким образом, чтобы кровь с низким содержанием кислорода затем транспортировалась обратно к легкому. Так как *эритроциты* не обладают ни ядром, ни хромосомами, они неспособны к делению. Приблизительно через 120 дней они погибают и затем растворяются в селезенке, печени или костном мозге.

Дополнительную информацию по терминам, включенным в глоссарий можно найти в <http://www.rubricon.com/>

Дополнительную информацию на русском и английском языках можно найти в [http://en.wikipedia.org/wiki/Main\\_Page](http://en.wikipedia.org/wiki/Main_Page)

С процессами, происходящими в клетке, можно ознакомиться в <http://www.mathcell.ru/ru/enc.shtml>

<http://www.krugosvet.ru/articles/118/1011832/1011832a1.htm>

Структурную анимацию по темам глоссария можно наблюдать в <http://www.johnkyrk.com/index.html>

Замечания по переводу, а также вопросы, предложения и сообщения по темам, затронутым в статье, просим направлять ООО «Лидер-Проджект» по адресу:

[selectron@mail.ru](mailto:selectron@mail.ru)

