

УДК 663.1

ХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ АДАПТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ

Лопатина А.Б.

ГОУ ВПО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет»,
Пермь, e-mail: panachev@pstu.ru

В данном научном обзоре освещены вопросы проведения химических и биохимических реакций внутри организменных для формирования адаптационного ответа. Стереотип мышления приводит к тому, что химическое обеспечение адаптационных реакций, формирование срочной и долговременной адаптации, сводится к функционированию нейро-гормонального аппарата и только. Однако, в свете вновь открывшихся данных, становится понятным и формирование системного структурного следа путем синтеза нуклеиновых кислот, которые обеспечивают создание системного структурного следа. Помимо этого, описаны механизмы ДНК репарации, которые запускают механизмы формирования системного структурного следа путем синтеза нуклеиновых кислот, что и является ключевыми основами адаптации и адаптационных реакций. Описаны гормональные механизмы обеспечения адаптационных реакций с точки зрения биохимических реакций, протекающих при этом.

Ключевые слова: биохимические реакции, адаптация, ДНК-репарация, нуклеиновые кислоты

CHEMICAL FOUNDATIONS OF ADAPTATION'S REACTION

Lopatina A.B.

Perm National Research Polytechnic University, Perm, e-mail: panachev@pstu.ru

This scientific review highlights the issues of chemical and biochemical reactions within the organismic to form the adaptive response. The stereotype of thinking leads to the fact that chemical reactions software adaptation, formation of urgent and long-term adaptation, comes to the functioning of neuro-hormonal system and only. However, in light of the newly discovered data it becomes clear and forming a structural system track by synthesis of nucleic acids, which provide creation system structural trace. In addition, the described DNA repair mechanisms that trigger mechanisms of systemic structural trace through the synthesis of nucleic acids, which are the key fundamentals of adaptation and adaptive responses. Described hormonal mechanisms for adaptive responses in terms of biochemical reactions occurring during this.

Keywords: polymerase chain reaction, chemical reagents, DNA, unclean acid

С открытием и внедрением в повседневную деятельность все большего количества методов исследования становится очевидным то, что любой организм является биохимической лабораторией, реагирующей постоянно на любого рода изменения окружающей и внутренней сред. Выявить эти изменения зачастую не представляется возможным в силу разнообразных причин:

1. Краткосрочность реакции.
2. Невозможность застать момент проведения той или иной реакции.
3. Нечувствительность или низкая чувствительность методов исследования.
4. Недостаточная чувствительность химических реактивов.
5. Отсутствие следового эффекта после проведения той или иной реакции, которая была краткосрочной и наличие ее не было зафиксировано в момент ее действия, после чего метаболиты данной реакции, которые могли бы послужить индикаторами ее проявления, или оперативно вывелись, или подверглись мгновенному распаду.
6. Отсутствие алгоритмов поиска химических реакций, которые перманентно про-

текают в организме, однако для фиксации этих реакций требуются маркеры их, которые оказывают системное действие или действие их является не прямым, а опосредованным.

Поэтому выходом из сложившейся ситуации является лишь один вариант – познавать закономерности, которые происходят в организме в процессе формирования адаптивных реакций, что можно зафиксировать с помощью выявления методами отслеживания нейро-гормональных реакций и описания химических основ адаптационных реакций.

Целью данного обзора является описание химических основ адаптационных реакций и биохимических реакций, обуславливающих становление адаптационных механизмов.

Последовательность явлений при процессе формирования долговременной адаптации состоит в том, что увеличение физиологической функции клеток систем, ответственных за адаптацию, вызывает в качестве первого изменения увеличение скорости транскрипции РНК на структурных генах ДНК в ядрах этих клеток [11].

Попытки изучения ДНК и химических реакций, протекающих в клетках, насчитывают уже десятки лет [14]. Успехи современной химии, биохимии и молекулярной химии являются огромными, но даже при таком прогрессивном изучении молекулярных и субмолекулярных процессов загадки природы, сотворившей и встроившей процессы самовосстановления, саморегуляции и репарации ДНК, превосходят все мыслимые и немыслимые ожидания [15]. 2015 год ознаменовался вручением Нобелевской премии трем ученым за вклад в изучение механизмов репарации ДНК. Все химические реакции, происходящие на уровне ДНК бактерии, свойственны и клеткам человеческого организма, за малым исключением или с некоторыми вариациями [8]. Однако голографичность энзимных механизмов и репаративных процессов ДНК бактерии в общем и целом схожа с химическими процессами, протекающими в клетках макроорганизма, что делает задачу изучения химических процессов репарации ДНК микросистем еще более актуальной [2].

В настоящее время современная наука все больше и больше внимания уделяет нанообъектам, молекулярной биологии и молекулярной химии [16]. Безусловно, что первыми объектами для изучения на молекулярном уровне становятся одноклеточные структуры, такие как бактерии, вирусы. ДНК этих структур, являющихся носителями информации, в первую очередь подвергается расщеплению, попыткам синтеза, подвергается различным облучениям, солнечному, радиоактивному, с целью исследования ответной реакции на воздействие этих факторов [17]. Безусловно, изучение химических реакций на уровне микробиологических структур экстраполируется на попытки понимания течения подобных процессов и реакций в структурах живого человеческого организма, что и делает эти опыты актуальными и важными. Исследование закономерности мутационных процессов на уровне клеток, а затем и организма человека в целом, невозможно, без понимания закономерностей происхождения мутаций на уровне одноклеточных субъектов химического обеспечения механизмов репарации ДНК микробиологических систем, с экстраполяцией полученных результатов на макроуровень, в том числе на уровень организма человека, что делает изучение этой проблемы важной и актуальной задачей.

На основании этих и других факторов механизм, через который функция регулирует количественный показатель активности генетического аппарата – скорость транскрипции, был обозначен как «взаимосвязь между функцией и генетическим аппаратом клетки» [11].

Формирование на основе этой взаимосвязи структурных изменений в доминирующей системе, ответственной за адаптацию, всегда происходит при решающем участии нейрогуморальных механизмов целого организма, прежде всего механизмов стресс-реакции, названной Г. Селье общим адаптационным синдромом [3].

Формирование и становление этапов адаптации, как срочной, так и долговременной, описывалось в более ранних работах [6, 7].

При адаптации к повторным стрессорным воздействиям быстро возрастает активность ключевого фермента синтеза катехоламинов – тирозингидроксилазы в надпочечниках и в нервных центрах и тем самым увеличивается мощность стресс-реализующей адренергической системы. При этом одновременно возрастает активность ферментов биосинтеза таких стресс-лимитирующих факторов, как γ -аминомасляная кислота (ГАМК), опиоидные пептиды, простагландины, – увеличивается эффективность систем, ограничивающих интенсивность и длительность стресс-реакции. При адаптации к увеличивающимся дозам ядов происходит не только простая гипертрофия печени, но и возрастает активность ферментов микросомального окисления, которые играют роль в ее дезинтоксикационной функции [4, 11].

Оперируя понятиями «адаптация», «адаптационные реакции», «неспецифические механизмы защиты», «саморегуляция», «самовосстановление», «оптимальный приспособительный результат», до недавнего времени очень сложно говорить и найти морфологический субстрат этих, по сути своей, функциональных понятий. Конечно же, в достижении любого приспособительного результата участвуют все механизмы и системы, от клетки до организма в целом. Конечно же биологическим субстратом, через который реализуется формирование и срочной и долговременной адаптации, являются нуклеиновые кислоты и белковые структуры [5], при участии гуморально-гормональных факторов, обеспечивающих реализацию этих процессов [1]. Однако, все более глубоко изучая структуру ДНК, можно говорить и о молекулярном компоненте

адаптационных реакций, о структуре ДНК и о ее способности к самовосстановлению и саморегуляции [13].

Явление фотореактивации [8] положило основу для дальнейших исследований механизмов репарации ДНК [17]. В настоящее время известно несколько разных механизмов репарации ДНК [9].

ДНК всех живых организмов постоянно подвергается воздействию повреждающих факторов: ультрафиолет, радиация, тысячи химически активных веществ в нашей пище, химические соединения, содержащиеся в кофе и кофейных напитках. Но гораздо важнее факторы внутренние, которых мы не можем избежать в принципе. Главных таких факторов три. Во-первых, обмен веществ, основанный на кислородном дыхании. Митохондрии – клеточные органеллы, в которых кислород используется для производства АТФ, работают не с абсолютной эффективностью, и промежуточные активные формы кислорода утекают из них и способны повреждать ДНК. Вода, как очень активное соединение, постоянно гидролизует ДНК. Наконец, еще одним важным источником повреждений в ДНК служат ошибки ферментов, которые ее копируют, – ДНК-полимераз; количество неверно включенных нуклеотидов составляет около 300 000 на каждое клеточное деление.

На основе ферментов ДНК – полимераз и природной способности ДНК репарировать себя в настоящее время получил широкое использование и международное признание диагностический метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Молекулярные основы метода: в основе метода полимеразной цепной реакции лежит процесс естественной репликации ДНК, который включает три этапа. Первый этап – денатурация, расплетение двойной спирали и расхождение нитей. Второй этап – образование коротких двухцепочечных участков ДНК, которые служат затравками для синтеза новых цепей. Третий этап – удлинение обеих цепей затравок в результате комплементарного достраивания в направлении от пять – штрих к три – штрих концу молекулы ДНК. Материалом для достраивания служат дезоксирибонуклеотидтрифосфаты. Этот процесс катализируется ферментом ДНК – полимеразой. ДНК-полимераза катализирует последовательное присоединение дезоксирибонуклеотидных остатков к цепи затравки со свободной три – штрих ОН – группой. В этом процессе сначала образуются водородные связи между комплементарными

азотистыми основаниями, а затем образуется фосфодиэфирная связь между остатками рибозы. В результате этой реакции образуется новая цепь ДНК, комплементарная исходной матричной цепи [10].

Строение молекулы ДНК представляет собой сложную структуру. ДНК – это очень длинная нитевидная молекула, состоящая из двух полинуклеотидных цепей, скрученных вокруг общей оси в двойную спираль. Каждая цепь ДНК состоит из большого количества соединенных друг с другом мономерных звеньев – дезоксирибонуклеотидов четырех разных типов: дезоксинуклеотида аденозина, дезоксинуклеотида гуанозина, дезоксинуклеотида тимидина, дезоксинуклеотида – цитидина. Эти мономеры образуют характерные для каждого организма специфические последовательности. Дезоксирибонуклеотиды состоят из трех компонентов: азотистого основания (производного пурина или пиримидина), сахара дезоксирибозы и остатка фосфорной кислоты. Остатки фосфорной кислоты выполняют структурную роль, образуя сахарофосфатный остов молекулы ДНК. Три штрих ОН – группы дезоксирибозы одного нуклеотида связаны фосфодиэфирной связью с пять – штрих ОН – группой другого соседнего нуклеотида. Поэтому цепь ДНК обладает полярностью и имеет три – штрих конец и 5 – штрих конец. Азотистые основания несут собственно генетическую информацию. Аденин образует две водородные связи с тиминном, а гуанин образует две водородные связи с цитозином. Эта закономерность лежит в основе принципа комплементарного спаривания оснований. Аденин всегда связывается с тиминном, а гуанин всегда связывается с цитозином.

Цепи ДНК удерживаются вместе благодаря образованию водородных связей между комплементарными парами оснований. При увеличении температуры до 80–90 градусов или изменении рН происходит разрушение водородных связей, что ведет к денатурации молекулы ДНК. При снижении температуры и при введении значений рН к нейтральным, расплетенная цепь ДНК самопроизвольно сплетается, образуя исходную двойную спираль. Этот процесс называется ренатурацией [10].

Поскольку активирующее влияние увеличенной функции, опосредованное через механизмы внутриклеточной регуляции, адресовано именно в генетический аппарат клетки, то рост количества информационной РНК приводит к увеличению

программированных этой РНК рибосом и полисом, на которых интенсивно протекает синтез клеточных белков. В результате масса структур увеличивается и происходит увеличение функциональных возможностей клетки, составляющих основу «долговременной» адаптации [11]. Введение животным актиномицина – антибиотика, который делает невозможной транскрипцию, лишает генетический аппарат клеток возможности отреагировать на увеличение функции. В результате переход «срочной» адаптации в «долговременную» становится неосуществимым: адаптация к физическим нагрузкам, гипоксии, образование новых временных связей и другие адаптационные реакции оказываются невыполнимыми при действии нетоксичных доз актиномицина, которые не нарушают осуществления готовых, ранее сложившихся адаптационных реакций. Эти процессы и являются морфо-функциональным и химическим субстратом становления психо-соматических процессов [12], которые слабо корректируются медикаментозными и химически синтезированными средствами, но при этом хорошо поддаются коррекции с помощью природных средств и естественных химических составов [9]. Самой важной системой репарации является *эксцизионная репарация оснований*. Она устраняет подавляющее большинство всех повреждений. К ним относятся как раз те, которые неизбежно возникают в ДНК под действием воды и кислорода, но и многие другие повреждения тоже ею исправляются. Если поломки в других системах репарации вызывают тяжелые заболевания, неисправность эксцизионной репарации оснований у человека, за редкими исключениями, в заболеваниях не проявляется – эмбрионы гибнут на самых ранних стадиях [8].

Открытие эксцизионной репарации оснований связывается с исследованиями химической реактивности ДНК. Ранние представления о ДНК как химически устойчивой молекуле, которая лишь изредка повреждается под влиянием ультрафиолета, радиации или химических мутагенов, в корне неверно – ДНК в водной среде повреждается постоянно. В двух простых и легко идущих химических реакциях – превращение цитозина в урацил (который в норме встречается в РНК, но не в ДНК) и апуринизация (отщепление от ДНК аденина или гуанина) – было показано, что они протекают и в изолированной ДНК, и в живой клетке. Более того, получив

ДНК, в которой часть цитозина была заменена на урацил, обнаружили фермент, который удалял урацил в виде свободного основания – *урацил-ДНК-гликозилазу* (Uracil DNA glycosylases) и был открыт новый вид репарации.

По пути эксцизионной репарации оснований происходит репарация небольших поврежденных оснований и апуринизированных нуклеотидов, которые не вносят значительных искажений в структуру ДНК и поэтому не узнаются системой эксцизионной репарации нуклеотидов. Сначала поврежденное основание узнается одним из ферментов, относящимся к классу ДНК-гликозилаз (DNA glycosylase), которые выщипывают его из ДНК. ДНК-гликозилазы обладают групповой специфичностью – некоторые удаляют из ДНК только окисленные пуриновые основания, другие – окисленные пиримидины, третьи – алкилированные основания, четвертые – урацил и т.п. После этого фермент АП-эндонуклеаза разрывает ДНК рядом с повреждением, ДНК-полимераза встраивает один (так называемая «короткозаплаточная репарация») или несколько нуклеотидов («длиннозаплаточная репарация»), и репарация завершается ДНК-лигазой. В процессе эксцизионной репарации оснований участвуют еще несколько белков, но они играют вспомогательную роль [5].

Эксцизионная репарация оснований используется не только для восстановления ДНК, но и в других процессах. Например, ту же урацил-ДНК-гликозилазу клетки человека используют для борьбы с вирусами, в частности с ВИЧ. Существует специальный фермент АРОВЕС [17], который в вирусной ДНК массово превращает цитозин в урацил, а урацил-ДНК-гликозилаза потом такую ДНК расщепляет. Иммунный ответ также требует участия урацил-ДНК-гликозилазы, которая в этом случае отвечает за генерацию разнообразия антител. Эксцизионная репарация оснований лежит в основе эпигенетических процессов – направленной модификации ДНК, которая регулирует активность генов. В раковых клетках некоторые пути репарации выключены – и ингибиторы оставшихся путей, главным образом эксцизионной репарации оснований, сейчас рассматриваются как новые многообещающие лекарства в онкологии.

Таким образом, адаптационный ответ формируется на уровне всего организма. Его функциональный принцип, не явный

и неясный при рассмотрении структур, его реализующих, становится все более очевидным по мере познания механизмов саморегуляции и самовосстановления ДНК, что и является морфологическим субстратом для реализации адаптационных реакций на уровне всего организма. Системный структурный «след» образуется при адаптации к самым различным факторам окружающей среды и вместе с тем конкретная архитектура этого «следа» различна для каждого из этих факторов. На уровне гормональной регуляции эти приспособления характеризуются гипертрофией коркового и мозгового вещества надпочечников, на уровне сердца – умеренной гипертрофией миокарда, ростом АТФазной активности миоцинов, увеличением числа коронарных капилляров и емкости коронарного русла и т.д. Наконец, на уровне двигательного аппарата развивается гипертрофия скелетных мышц и увеличение в них числа митохондрий, последнее изменение имеет исключительное значение, так как в сочетании с увеличением мощности систем кровообращения и внешнего дыхания оно обеспечивает увеличение аэробной мощности организма – рост его способности утилизировать кислород и осуществлять аэробный ресинтез АТФ, необходимый для интенсивного функционирования аппарата движения.

Список литературы

1. Барабой В.А., Брехман Н.И., Колотин В.Г. и др. Перекисное окисление и стресс. – СПб.: Наука, 1992.
2. Владимиров Г.Е., Пантелеева Н.С. Функциональная биохимия. – М.: Наука, 1961.
3. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия. – М.: ИМЕДИС, 1998. – 656 с.
4. Зиннатуллина И.Р. Адаптивные реакции сердечно-сосудистой и центральной нервной систем на умственную и локальную физическую нагрузку у студентов-спортсменов: дис. ... канд. биол. наук. – Набережные Челны, 2009. – 120 с.
5. Кочетков Н.К., Будовский Э.И., Свердлов Е.Д., Симукова Н.А., Турчинский М.Ф., Шиббаев В.Н. Органическая химия нуклеиновых кислот. – М.: Химия, 1970. – 718 с.
6. Лопатина А.Б. Неспецифические механизмы защиты и адаптационные реакции организма // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 10 – С. 467–469.
7. Лопатина А.Б. Неспецифические механизмы защиты и удовлетворительная адаптация // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 10 – С. 459–461.
8. Лопатина А.Б. Химическое обеспечение механизмов репарации ДНК микробиологических систем // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 12. – С. 37–41.
9. Лопатина А.Б. Особенности химического состава мертвого моря и свойства комплекса DN-1 // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 11–2. – С. 149–152.
10. Лопатина А.Б. Химические основы проведения полимеразной цепной реакции // Успехи современного естествознания. – 2016. – № 4. – С. 38–42.
11. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.
12. Милашечкина Е.А. Комплексный подход к оценке психосоматического здоровья и личностно-ориентированные методы его коррекции у подростков, проживающих в экологически неблагоприятных районах: дис. ... канд. биол. наук. – Ставрополь, 2005. – 145 с.
13. Попичев М.И. Биохимические механизмы «долговременной» и «срочной» адаптации к физическим нагрузкам и влияние на них биологически активной добавки к пище, содержащей полиненасыщенные жирные кислоты семейства Омега 3: дис. ... д-ра биол. наук. – Симферополь, 2001. – 256 с.
14. Рис Э., Стернберг М. Введение в молекулярную биологию: От клеток к атомам: пер. с англ. – М.: Мир, 2002. – 142 с.
15. Сетлоу Р., Поллард Э. Молекулярная биофизика. – М.: Мир, 1964. – 440 с.
16. Щелкунов С.Н. Генетическая инженерия. – Новосибирск: Сиб. ун-в. изд-во, 2004. – 496 с.
17. Setlow Richard B., DNA Damage and Repair: Photobiological Odyssey // Photochemistry and Photobiology. – 1997. – 120 p.