**ОСОБЛИВОСТІ ПРОЦЕСУ ТРАНСЛЯЦІЇ В УМОВАХ ОКИСНОГО СТРЕСУ ПРИ СТАРІННІ**

**Чупіна В.І., Джнієд Лаітх, Письменна О.Т.**

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

[Chupinavilena2001@gmail.com](mailto:Chupinavilena2001@gmail.com)

[Laith1223jn@gmail.com](mailto:Laith1223jn@gmail.com)

Старіння - це біологічний процес, який характеризується незворотним і залежними від часу погіршенням функцій клітин, тканин і органів. За рахунок накопичених знань і досліджень, які були проведені спочатку на дріжджах, а потім і на людині, людство змогло виявити зміни, пов'язані з процесом старіння. З цього випливає, що ці процеси еволюційно закладені в клітинах людського організму і зберігаються протягом усього розквіту Homo Sapiens. Основними характеристиками старіння є (i) геномна нестабільність, (ii) втрата функції теломер, (iii) епігенетичні зміни, (iv) підвищене клітинне старіння, (v) виснаження пулу стовбурових клітин, (vi) зміна міжклітинної комунікації та (vii) втрата гомеостазу білків. Серед безлічі молекулярних механізмів, що лежать в основі старіння, зміни в механізмі трансляції, що впливають на швидкість і селективність біосинтезу білка, ймовірно, відіграють центральну роль. В основі трансляції лежить терібосома, багатогранна і універсально консервативна частка РНК-білка, що відповідає за точний синтез поліпептидів і ко-трансляційне укладання білків. Тому існує необхідність з'ясувати, як і за якими принципами відбувається зміни трансляції білка в організмі при старінні.

Існує ще одна точка зору на процеси старіння. Відповідно до теорії вільних радикалів старіння, запропонованої Денхама Харманом в 1956 році, старіння і вікові захворювання є результатом накопичення окисного пошкодження з плином часу. Активні форми кисню (АФК) утворюються під час нормального метаболізму як побічний продукт аеробного метаболізму. Окислювальний стрес виникає в результаті дисбалансу між виробництвом активних форм кисню і внутрішньоклітинними антиоксидантними факторами. Оскільки окислювальний стрес виникає з багатьох неминучих джерел і є шкідливим для всіх біологічних компонентів, клітини розробили стратегії, що запобігають АФК як ферментами, так і невеликими молекулами. Окислення ДНК вивчається зі зростаючою молекулярної проникливістю за останні 40 років (Cooke et al., 2003). З іншого боку, дослідження окислювального пошкодження РНК привернули увагу зовсім недавно (огляд в Küpfer and Leumann, 2014 року). Зокрема, окисне пошкодження під дією АФК транскриптов з більш тривалим періодом напіврозпаду, таких як аСТРНК і рРНК (t1 / 2 в діапазоні від декількох годин до декількох днів), ймовірно, є привабливою областю досліджень. Окислювальне пошкодження сприяє розвитку багатьох вікових захворювань, включаючи рак, діабет, хвороба Альцгеймера і серцево-судинні захворювання. Накопичення доказів пов'язує окислену РНК з різними захворюваннями, особливо з віковою дегенерацією, такий як хвороба Альцгеймера (ХА), хвороба Паркінсона і бічний аміотропний склероз (Poulsen et al., 2012). Наприклад, окислювальний стрес в головному мозку призводить до зниження біосинтезу білка на ранніх стадіях хвороби Альцгеймера. Обстеження головного мозку пацієнтів з ХА виявило незмінне кількість полірібосом в порівнянні з контрольними суб'єктами, але їх трансляційна активність була різко знижена (Ding et al., 2005).

Таким чином, можна припустити, що ослаблення синтезу білка, опосередковане окислювальним стресом, що перешкоджає рибосоми за рахунок пошкодження рРНК (і, ймовірно, також мРНК), сприяє порушенню нейрональної функції і нейропатології хвороби Альцгеймера та інших вікових захворювань. Справді, загальний внесок окислення в зниження швидкості трансляції, який спостерігався при вікових захворюваннях, був підтверджений експериментами по трансляції in vitro з окисленими рибосомами з ретікулоцітелізатов кроликів (Wickens, 2001). Вплив H2O2 на S. cerevisiae також знижує загальний біосинтез білка за рахунок пригнічення ініціації трансляції. Однак аналіз мікроматріц показав, що деякі мРНК, такі як ті, що кодують стресову реакцію, були збагачені полісомнимі фракціями після окисного стресу (Shenton et al., 2006). Дослідників до сих пір інтригує можливий причинний зв'язок між окислювальним стресом, пригніченням трансляції та виникненням вікових захворювань, однак молекулярні наслідки окислення рРНК ,які впливають на функцій рибосом і синтезу білка, ще належить детально розкрити.