

МАКРОМОЛЕКУЛИ І ОНТОГЕНЕЗ

В. М. Нікітін

Харківський державний університет

Віковим змінам макромолекулярних компонентів протоплазми і на-самперед змінам утворюваних ними комплексів надається істотне значення в ряді сучасних теорій біохімізму онтогенезу: теорії затухаючого самооновлення протоплазми О. В. Нагорного та його учнів [24, 25]; теорії соматичних мутацій Файла [66], Куртіса і Гебгардта [61] та Сцилларда [94], теорії наростання перехресних зв'язків Бйоркстена [56], теорії «похибок синтезу» Ж. А. Медведева [20], «дифузійній теорії» Карпентера [58] та ін.

Вікові зміни макромолекулярного складу протоплазми (особливо білків і нуклеїнових кислот) можливі в чотирьох напрямках: а) прямих якісних змін властивостей і складу молекул індивідуальних білків та нуклеїнових кислот (наявності на них «печаті віку»); б) змін «програми синтезу» РНК і білків на хроматиновому апараті ядер клітин, що приводить до зміни типу продукованих РНК і білків; в) змін у кількісному відношенні (спектрі) окремих видів НК і білків у клітинах і тканинах, що визначається не тільки процесами синтезу, але й розпаду і обмінюваності макромолекул, що здійснюються з різною швидкістю для різних їх видів; г) змін у характері та інтенсивності міжмолекулярних зв'язків у білках і нуклеїнових кислотах (при старінні — «песимізації» міжмолекулярних структур).

«Печать віку» на білкових і нуклеїнових молекулах (особливо «довгоживучих» в організмі), хоч і приймається рядом дослідників, проте підлягає найретельнішому дослідженню.

Особливо велику увагу приділяли і приділяють можливим віковим змінам дуже повільно обмінюваних, «довгоживучих» компонентів протоплазми: склеропротейнів, з одного боку, і дезоксирибонуклеїнових кислот — з іншого.

При обговоренні цієї проблеми необхідно критично підійти до тих досліджень, які провадились над недостатньо очищеними комплексними, багатокомпонентними білками типу еластину, колагену тощо, вікові зміни яких могли б бути віднесені за рахунок зміщення в них пропорціонального вмісту фракцій і компонентів, що їх складають. Саме тому недостатньо переконливою є відмінність амінокислотного складу «молодого» (легкого) і «старого» (важкого) еластину, встановлена Лансінгом [77], деяке наростання оксипроліну в сумарному колагені зрілих щурів щодо новонароджених, виявлене Хвапіл [59] тощо.

Останнім часом зібрані деякі дані на користь двох можливих вікових змін у первинній молекулі колагену — як постсинтетичних змін, так і змін, пов'язаних із зрушенням у характері продукованих на НК матрицях поліпептидних ланцюгів — компонентів колаген-мономера.

Було встановлено [73, 95], що попередником оксипроліну в колагені є проліл-т-РНК, а не оксипроліл-т-РНК, тобто збагачення колагену оксипроліном здійснюється постсинтетично. На користь цього посе-

редньо свідчить значна відмінність у складі колагену шкіри ембріона і новонароджених поросят в коефіцієнті лізин/оксилізін (5,0 — у перших і 2,5 — у других). Імунологічна відмінність колагенів молодих і старих морських свинок була виявлена П. Д. Марчуком та співавторами [18].

У наших лабораторіях були досліджені вікові зміни колагену сухожилок хвоста щурів в аспекті можливих його як міжмолекулярних, так і внутрімолекулярних змін. Нікітін та ін. [33] вивчали залежність відмінності перебігу звичайного і незвичайного променів у поздовжніх зрізах колагенових волокон тварин різного віку від показника переломлення просочуючої рідини. При певній величині цього показника відмінність перебігу цих променів збігається для молодих і старих тварин. З тим ступенем достовірності, яку дає даний метод, зміна структури макромолекул колагена тут не виявляється, проте чітко відзначається зміна в характері упакування мономерів у волокні.

Про це саме свідчить та обставина, що тоді як теплова денатурація інтактних колагенових волокон з віком змінюється (наростає) [39, 57], температура теплової денатурації колагенових розчинів у всі вікові періоди проявляє разючу близькість [38, 39].

Завдяки цьому в онтогенезі неминує наростає різниця температур плавлення цільного волокна (вона збільшується) і розчинного колагену (вона не змінюється) [39].

Ця різниця з певною імовірністю може служити мірою енергії міжмолекулярної взаємодії та свідчить про наростання цієї енергії з віком.

Одержані крім того дані, що свідчать про наростання з віком у колагені енергії внутрімолекулярних взаємодій. Рядом дослідників [82—83] встановлені три типи макромолекул колагену, виявлювані при постденатураційних умовах. Перші складаються з трьох не пов'язаних між собою ковалентно поліпептидних ланцюгів (α -ланцюгів), у других два з трьох ланцюгів ковалентно пов'язані, утворюючи β -частинки, у третіх ковалентно пов'язані всі три ланцюги, утворюючи γ -частинки. Нашими дослідженнями було показано, що з віком кількість α -частинок зменшується і, отже, кількість макромолекул колагену з меншою енергією внутрімолекулярних зв'язків зменшується, а β -частинок з більшою енергією внутрімолекулярних зв'язків — наростає.

Є тільки дуже нечисленні вказівки на можливість зміни з віком (уже після свого утворення на матрицях НК) деяких інших білків. Роза та ін. [87] встановили, що у зрілих еритроцитах ссавців, в яких синтез гемоглобіну відсутній, в молекулах однієї з його модифікацій змінюється здатність до включення мічених амінокислот (C^{14} -валіну і C^{14} -аргініну). Те саме для включення Fe^{59} і Cr^{51} встановлено Уолтером [99]. Хільчевська [48] відзначила, що в оксидазі α -амінокислот з печінки білих щурів з віком збільшується кількість титрованих SH-груп.

Водночас в літературі є багато даних про практичну незмінність в онтогенезі багатьох індивідуальних білків. Щодо міозину м'язів білих щурів Корнієнко та ін. [14—17] встановили відсутність вікової відмінності в його амінокислотному складі, розщеплюваності пепсином, АТФ-азній активності і спектрах поглинання в ультрафіолеті.

Відсутність вікових змін сироваткового альбуміну була встановлена в дослідженнях Корнієнка та ін. [14—17]. Виявлено, що при застосуванні сучасних методів не вдалося виявити будь-яких достовірних змін амінокислотного складу, розщеплюваності пепсином, кривих висолювання, електрофореграми, полярограм і полярографічної активності альбуміну сироватки крові білих щурів (а щодо двох останніх показників — і коня).

Якщо білкові молекули мали б на собі «печать віку», це могло б залежати не тільки від того, що вони змінювалися б у часі свого утворення на матрицях, але й самі матриці могли б змінюватися з віком («викривлення коду»).

В літературі з цього питання є тільки нечисленні дані. В ряді праць було показано [28, 29, 43], що нуклеотидний склад ДНК і сумарної РНК тканин печінки з віком не змінюється ні в ембріогенезі, ні в постембріогенезі.

Аналогічні дані одержані Хілобок [47] з нативною ДНК слизової оболонки кишечника щурів. Не змінюється з віком і гіперхромний ефект високополімерної (рибосомальної) РНК тканин печінки білих щурів [38, 37].

Карвонен [10] не вдалося встановити достовірної зміни з віком гіперхромного ефекту (ГХЕ) ДНК з тканин печінки білих щурів (від місячного до однорічного віку).

Ці дані свідчать на користь константності в онтогенезі не тільки первинної, але й вторинної структури досліджуваних нуклеїнових кислот. Проте, Карвонен [10] встановила деяке підвищення температури плавлення $T_{пл}$ ДНК печінки від одномісячного до дванадцятимісячного віку.

Водночас для організмів з «передчасною смертю» (лососеві риби) встановлено, що при незмінному вмісті в ДНК майорних основ, вміст міnorних основ (5-метил-цитозину) у період нересту і загибелі зменшується в півтора — два рази. Припускають, що деметилювання ДНК за залишками 5-МЦ може «викривати якісь нефункціонуючі досі ділянки», які певною мірою можуть відігравати роль «летальних генів».

За даними ряду дослідників [5—8], з віком збільшується вміст у ДНК багатьох тканин хелатно-зв'язаного заліза. Це веде до того, що при вилученні з тканин пірофосфатом, ДНК фрагментується і при цьому тим більше, чим старше тварина. У фрагментованій ДНК, вилученій пірофосфатом з слизової оболонки кишечника, співвідношення пуринів до піримідинів з віком збільшується (від 1,9 у одномісячних щурів до 3,0 — у 30-місячних).

Підводячи підсумки цієї частини нашої статті, можна сказати, що досі зроблено ще мало для з'ясування питання про «печать віку» на молекулах індивідуальних білків і нуклеїнових кислот. Значною мірою це визначається складністю вивчення найдрібніших порушень у макромолекулах як первинної, так і вторинної і третинної структур, одержання зовсім чистих індивідуальних білків і НК тощо. До того ж випадково виниклі (викривлені) молекули можуть швидко елімінуватися в системі клітини і тканин у процесі «захисного метаболізму». У цьому зв'язку можна згадати імунологічні теорії старіння [98], що постулюють видалення «дефектних» молекул при імунореакціях та ослаблення цієї здатності до старості. Можливе й посилення продукції «захисних ферментів», що усувають окремі ланки поліпептидних ланцюгів [63] або цілі молекули [20, 28]. Щодо ДНК таку саму роль можуть відігравати нещодавно відкриті «репаративні» ферменти [49]. До старості ці репаративні системи можуть ослаблятися.

Поки слід обмежитися висновком про те, що для довгоживучих макромолекул протоплазми онтогенетичні зміни імовірні, хоч ще дуже мало досліджені. Одним з істотних аргументів на їх користь є існування статевих і соматичних мутацій.

Зміна з віком «програми синтезу» близьких білків і нуклеїнових кислот переконливо доведена для ембріогенезу і містить ряд важливих фактів для постембріогенезу [20, 37]. Інтерпретація цих фактів виходить з того уявлення, що зміна синтезу визначається не створенням нових,

спонтанно виникаючих ділянок в хромосомальному апараті (у кінцевому підсумку, ланцюгах ДНК), а репресією одних і дерепресією інших, близьких їм за структурою локусів на матриці ДНК. Саме це лежить в основі найскладніших процесів біохімічного диференціювання клітин і тканин в організмі — диференціювання, «вихід» якого за оптимальні для самооновлення протоплазми межі може мати велике значення для старіння організму [27, 93].

Найбільш докладно розроблені вікові зміни гемоглобінів. Кров ембріона характеризується превалюванням фетального гемоглобіну — Hb, який відрізняється від гемоглобіну дорослого організму — HbA, що має в свою чергу ряд модифікацій. В основі цих змін лежить те, що обидва гемоглобіни — тетрамери, субодинами яких є мономолекули альфа, бета і гамма. Альфа-субодинами однакові в обох гемоглобінах і входять до них також в однаковій кількості — по дві субодинами. Але в тетрамері фетального гемоглобіну дві інші субодинами — типу гамма, а в гемоглобіні дорослого — типу бета. Перехід синтезу фетального гемоглобіну до синтезу дорослого визначається поступовим репресуванням хромосомних локусів синтезу гамма-ланцюгів і дерепресуванням — локусів синтезу бета-ланцюгів, при збереженні на все життя локусів синтезу альфа-ланцюгів [53, 54].

У крові дорослого організму практично нема фетального гемоглобіну, але, крім головної форми, притаманної дорослим, — HbA, є до 15% мінорних форм гемоглобіну (A_0^I , A^A , A^B , A_1^C , A_2), і їх кількість з віком збільшується. У патологічних умовах дерепресується синтез фетального гемоглобіну.

Для скоротливих білків м'язів Іванов [9] показав відмінність у їх фізико-хімічних властивостях між раннім ембріогенезом і постембріогенезом.

Класичні приклади вікової зміни репресії і дерепресії в синтезі близьких білків — це ізоферменти. Тут досить згадати добре досліджені зміни ізоформ лактатдегідрогенази [80], малатдегідрогенази [78], лужної фосфатази [81], гексокінази [74] тощо.

Можна припустити, що однією з форм дезорганізації метаболізму старіючих тканин могла б бути втрата або зміна регуляції синтезу ферментів та їх ізоформ у ядерному геномі.

Віковий розвиток пов'язаний із значими змінами кількісних сполук співвідношень фракцій білків і нуклеїнових кислот у клітинах, тканинах і органах. Можна твердити, що кожному віковому періоду властива своя білкова і нуклеїнова формула тканин. У цій частині нашої статті йдеться про онтогенетичні зрушення вже не близько-родинних, але, навпаки, біохімічно окремих білків.

Істотні зміни в білковій формулі сироватки крові показані дослідниками Корнієнка [15] та Нікітіна і Галавіної [30].

Виявилось, що з віком збільшується загальний вміст білків сироватки крові, насамперед, внаслідок збагачення глобулінами (особливо гамма-глобулінами). Синтез альбумінів в онтогенезі залишається стабільним [38].

Глибокі зрушення в білковому спектрі м'язів білих щурів, що відбуваються в онтогенезі, були показані в дослідженнях Буланкіна та ін. [3], Сергієнка та ін. [42], Галавіної [4].

Особливо помітна зміна з віком скоротливих білків, які спочатку нарастають до зрілості, а потім дещо зменшуються до старості. Близькі дані одержані для спектра білків м'язів людини [64—65].

Склеропротейни, що складають до 30% білків тканин, істотно змінюються в концентрації у ряді тварин. Цим змінам надається істотне значення у деяких колоїдно-хімічних та «сполучнотканинних» теоріях

старіння [1, 89, 90]. Одержані детальні дані Мороз [22—23] з вікових змін вмісту колагену і еластину та їх співвідношення у шкірі білих щурів. В інших органах ці зміни виражені не так чітко. Надзвичайно цікаво, що при пролонгуванні життя білих щурів періодичним калорійно-обмеженим харчуванням відбувається значна затримка старечих змін у вмісті склеропротейнів шкіри [22].

При цьому виявилось, що «омолоджувальність» шкіри піддослідних тварин пов'язана по відношенню до склеропротейнів не зі зменшенням вмісту колагену, а із збереженням «молодого» рівня еластину.

В основній речовині сполучної тканини при старінні зрушується співвідношення між колагеном і мукополісахаридами [89, 90]. При цьому перший витісняє другі, що, на думку цих дослідників, може знижувати проникність сполучнотканинної «огорожі» клітин, погіршуючи умови обміну речовин. Для сухожилок хвоста білих щурів аналогічні зміни встановлені Мороз та ін. [22]. Вони виражені переважно у ранньому постембріогенезі.

Особливий випадок зрушення білкової формули тканин — наростання з віком вмісту ліпофусцину (ліпідно-білкового «пігмента старості») в багатьох тканинах старіючого організму [21, 92]. У м'язі серця ліпофусцин, за даними Стрелера, збільшується разюче рівномірно — по 0,3% об'єму серця і 0,6% внутріклітинного об'єму за кожні 10 років. У цьому особливому випадку синтез і нагромадження речовини в протоплазмі здійснюється лише у посередньому зв'язку з роботою генного апарата клітини.

Зміна з віком інтенсивності і характеру міжмолекулярних зв'язків сприймається як основа в ряді сучасних теорій онтогенезу [25, 24, 62]. Деякі дослідники сприймають цей процес переважно для постмітотичних (триваложивучих клітин) і тканин [62, 96, 98], але, видимо, він відбувається і в клітинах і тканинах, що діляться протягом усього життя [27, 41].

Найбільш докладно досліджене вікове наростання міжмолекулярних зв'язків у колагені [38, 59, 60, 96]. Збільшується довжина внутрішнього періоду структури колагенового волокна [86], міцність волокон на розрив [55], знижується константа релаксації [60], зменшується набряклість колагену [75], знижується вихід фракції розчинного колагену [98], наростає кристалічність колагенового волокна [79]. Підвищення при старінні температури плавлення колагенових волокон виявлено в нашій лабораторії [39]. Крім того, показано зниження при старінні виходу розчинного колагену з хвоста білих щурів для різних сольових середовищ.

Наростання міжмолекулярних зв'язків з віком може досягатися в склеропротейнах не тільки завдяки ковалентним, водневим, та іншим зв'язкам між самими білковими молекулами, але й завдяки проникненню між ними специфічних «дублячих» низькомолекулярних сполук. Для колагену це похідні лізину з альдольними зв'язками — лізінал, дієнозалін тощо, для еластину — десмозин і ізодесмозин (83). Вторинним відбиттям наростання з віком щільності укладки, міцності та кількості міжмолекулярних зв'язків у колагені є зниження вмісту води в таких майже чисто колагенових утвореннях, як сухожилки хвоста щурів і наростання їх оптичної щільності [39].

Підвищення жорсткості зв'язків, їх вікова песимізація в білково-нуклеїнових і ліпонуклеопротеїдних комплексах ядер клітин (їх генного апарата) як одна з цитоплазматичних основ старіння була вперше висунута нами [28] на підставі переважно цитохімічних даних. Пізніше наростання міцності зв'язків у хроматині було встановлено в дослідженнях Хана та ін. [69—71], Куртца та ін. [76]. Хан та ін. [69—71] вияви-

ли більш високу точку плавлення хроматину з тимуса старих корів порівняно з молодими. Те саме встановлено щодо точки плавлення для ДНП білих щурів [76]. Підвищена кількість гістонів у хроматині старих тварин описана Ханом [69, 71]. Значне вікове підвищення температури плавлення хроматину ядер клітин печінки і нирок білих щурів виявили Пітіла та ін. [84—85]. Проте Дингман та ін. [65] не встановили будь-яких змін у співвідношенні гістони/ДНК в хроматині курячих ембріонів, курчат і дорослих курей. Але у ньому зменшувався вміст РНК і загального білка. У наших лабораторіях Клименко [11, 12] вивчив вікові зміни вмісту ДНК, РНК загального білка і гістонів в ядрах печінки білих щурів. При цьому встановлено, що з віком ядра клітин збагачуються ДНК (поліплоїдія) і особливо РНК; ще більше підвищується вміст в одному ядрі загальних та аргінінових гістонів; в силу цього співвідношення гістони/ДНК з віком наростає, так само як і відношення аргінінові гістони/ДНК; навпаки, відношення лізинові гістони/ДНК з віком дещо зменшується.

Очевидно необхідні далі, дуже ретельні дослідження вікових змін білково-нуклеїнових комплексів у клітинах, або, говорячи більш узагальнююче, онтогенезу хромосомального апарата та його «цитоплазматичного шлейфа». Це допоможе відшукати ті істотні зрушення в генетичному апараті клітини (включаючи їх ферментні системи — ДНК і РНК — полімерази, репаративні ферменти тощо), які пов'язані з її старінням в організмі.

Вікові зміни молекулярної структури органоїдів клітини і, насамперед, їх ядер досі надзвичайно мало досліджені.

До давно відомих каріолізису, атрофії і пікнозу ядер [52] тепер додають анеуплоїдію старіючих соматичних клітин [72] і, як «намагання компенсації» зниження синтетичних потенцій ядер, підвищення їх плоідності і ланцюгове розмноження ядер м'язів [44—46]. З цим корелює встановлене Саміус [88] збільшення в старості включення міченого тимідину до хроматину клітин, як можлива компенсація інактивації генетичних локусів. Фью та ін. [67] встановили порушення з віком ядерного контролю над синтезом і розпадом ліполітичних ферментів.

Вікова інактивація значної частини локусів хромосом виявлена Спіриним та ін. [91]. Вони показали, що інформаційна РНК (m РНК), виділена з ембріональних тканин, має значно більшу гібридизованість з ДНК, ніж m РНК дорослих тканин. Загальне зменшення кількості m РНК у хроматині старіючих мишей виявлено Гатлером та ін. [68]. Те саме щодо всієї ядерної речовини печінки було раніше показано в нашій лабораторії Шерешевською [50, 51]. Вікові зміни білкових фракцій ядер печінки білих щурів та їх лабільність вивчені Нікітиним та ін. [36]. Виявилось, що з віком в ядрах печінки білих щурів значно збільшується вміст загального, кислого і залишкового білків. Значно менше збільшуються гістони. Швидкість проникнення міченого метіоніну в тотальний і кислий білки парадоксально висока у старих тварин. Скоріше це відбиває застійність обміну у старості цієї фракції білків.

Деякі вікові зміни встановлені для фракцій ядерної РНК клітин печінки білих щурів [101]. У старості 17S і 28S фракції ядерної РНК дуже значно зменшувались у клітинах печінки. Різко знижувалась обмінюваність зв'язаних з ними фракцій білків (досліджена за включенням міченого лейцину).

Для мітохондрій встановлені деякі їх деформації при старінні [52]. Водночас інтенсивність процесів окислення в них з віком майже не змінюється [100].

Білково-ліпідний і фосфоліпідний склад мітохондрій печінки білих щурів описано нами з співробітниками [34, 37, 40].

Якщо помітний ний скля протяго

З ві в клітин тичні пр

Ці в ціональн синтез р ще менш ноцінним тез). То нізми, ш

У пе не пере клітинно репресіє окисленн но, що т ки цито

Вже вається повноцін відноше Саме ці протопл вищих т

Онто предстат змін, що топлазм складні ного зв видозмі манним що евол

Чин молекул являють вони м життєво його мі функції познача удоско енергет грамув фічну д

1. Бог
2. Бу л растр 1951,
3. Бу л мако

Якщо в білково-ліпідному складі були встановлені зміни лише щодо помітного збагачення старих мітохондрій на холестерин, то фосфоліпідний склад мітохондрій печінки і серця виявився практично стабільним протягом усього онтогенезу.

З віком нерівномірно знижуються основні види синтезу білків і НК в клітинах і тканинах [2, 27, 28]. Слід мати на увазі, що саме синтетичні процеси — ключові фактори у віковому розвитку організму [27].

Ці види синтезу розрізняються переважно особливостями їх функціональних проявів. Сильніше і раніше знижується у вищих хребетних синтез росту, значно повільніше — збуджувальний (регенераційний) і ще менше функціональний синтези. Найкраще зберігається і стає неповноцінним тільки в старості синтез самооновлення (стабілізуючий синтез). Тонкі особливості їх прояву та тканинні і нейро-гуморальні механізми, що їх регулюють, чекають на дальші глибокі дослідження.

У період пізньої зрілості для організму вищих хребетних характерне переключення «програми синтезу» з НК і білків на ліпіди, що на клітинному рівні організації протоплазми значною мірою визначається репресією білкового синтезу і порушенням синтезу ферментних систем окислення жирних кислот в хромосомальному апараті клітин. Природно, що така перебудова біоенергетики організму зумовлюється не тільки цитобіохімічними, але й цілісно-фізіологічними факторами.

Вже на рівні надклітинної організації протоплазми з віком відбувається той особливий вид стримування потенцій синтезу і зниження повноцінності розпаду протоплазми, який визначається міжатканинними відношеннями та змінюваною нейро-ендокринною ситуацією організму. Саме цілісно-фізіологічний рівень — це вирішальний рівень організації протоплазми, що еволюційно визначає тривалість життя організмів вищих тварин і людини.

Онтогенетичні зміни цитобіохімізму, досить схематично і неповно представлені у цій статті, не розвиваються в організмі ізольовано від змін, що здійснюються на цілісно-фізіологічному рівні організації протоплазми, а органічно включаються в них і ними ж регулюються. Найскладніші взаємодії, в тому числі за принципом позитивного і негативного зворотного зв'язку, властиві біохімізму клітин, корелюються і видозмінюються ще більш складними зв'язками і взаємодіями, притаманними міжатканинним системам і цілісно-організменним відношенням, що еволюційно виникли в складному організмі вищих тварин.

Чим вища і складніша форма організації протоплазми — від міжмолекулярної до цілісно-організменної, — тим складніше і багатше проявляються процеси вікового розвитку організму, тим більше значення вони мають для визначення ймовірної тривалості життя, «потенціалу життєвої міцності» організму, удосконаленості самооновлюваності всіх його мікро і макросистем. Підбір і відбір, удосконалюючи і «шліфуючи» функціональну пристосованість і життєстійкість організму, не може не позначатися на ступені диференцировки і структурованості його тканин, удосконалення самооновлення його систем, спрямованості і рівнів біоенергетики, «запасі міцності» організму, на генетично зумовленому програмуванні його розвитку і «ході годинника часу», що визначає специфічну для виду тривалість життя.

Література

1. Богомолец А. А. — Продление жизни, К., Изд-во АН УССР, 1940.
2. Буланкин И. Н., Парин Е. В., Сергиенко Е. Ф. — Труды конфер. по возрастн. изменениям обмена веществ и реактивности организма, К., Изд-во АН УССР, 1951, 27.
3. Буланкин И. Н., Парина Е. В. — IX съезд Всес. об-ва физиол., биохим., фармакол., 1959, 3, 154.

4. Галавина О. И.—Матер. симпози. по основным пробл. возраст. физиол. и биохим., Изд-во ХГУ, 1965, 172.
5. Гольдштейн Б. И., Кондратьева Л. Г., Герасимова В. В.—ДАН СССР, 1952, 38, 453.
6. Гольдштейн Б. И., Герасимова В. В.—Биохимия, 1960, 25, 340.
7. Гольдштейн Б. И., Герасимова В. В., Рудь С. Г., Полянова Л. Л.—В сб.: Механизмы старения, Медгиз УССР, 1963.
8. Гольдштейн Б. И., Герасимова В. В., Рудь С. Г., Полянова Л. Л.—Укр. біохім. журн., 1966, 38, 1, 18.
9. Иванов И. И., Юрьев В. А., Кадыков В. В., Крымская Б. М., Моисеева В. П., Тукачинский С. Е.—Биохимия, 1956, 21, 5, 591.
10. Карвонен В. Н.—цит. за [37].
11. Клименко А. И.—Матер. симпози. по основным пробл. возраст. физиол. и биохим., Изд-во ХГУ, 1964, 90, 94.
12. Клименко А. И.—В сб.: Молекулярная биология старения, К., «Наукова думка», 1969, 69.
13. Комфорт А.—Биология старения, М., «Мир», 1967.
14. Корниенко В. М.—Труды Ин-та биол. и биол. ф-та ХГУ, 1960.
15. Корниенко В. М., Мартыненко А. А.—Труды Ин-та биол. и биол. ф-та ХГУ, 1960, 29, 45.
16. Корниенко В. М., Лобанов А. В., Денисов В. М.—Труды Ин-та биологии и биол. ф-та ХГУ, 1960, 29, 41.
17. Корниенко В. М.—Труды Ин-та биологии и биол. ф-та ХГУ, 1962, 33—34, 33.
18. Марчук П. Д., Король С. А., Мельниченко А. В.—Вестник АМН СССР, 24-й год издания, 1969, 2, 41.
19. Махинько В. И., Блок Л. Н.—Труды Ин-та биологии и биол. ф-та ХГУ, 1962, 33—34, 238.
20. Медведев Ж. А.—Биосинтез белка и проблемы онтогенеза, Медгиз, М., 1963.
21. Мильман М. С.—Учение о росте, старости и смерти, Баку, 1926.
22. Мороз Ю. А., Тупчиенко Г. С.—Матер. VIII научн. конфер. по возраст. морфол., физиол. и биохимии, 1967, 11, 279.
23. Мороз Ю. А.—В сб.: Молекулярная биология старения, К., «Наукова думка», 1969, 75.
24. Нагорный А. В.—Пробл. старения и долголетия, Изд-во ХГУ, 1940.
25. Нагорный А. В., Никитин В. Н., Буланкин И. Н.—Пробл. старения и долголетия, М., Медгиз, 1963.
26. Никитин В. Н.—В сб.: Старость, Труды конфер. по пробл. генеза старости и профилактик. преждеврем. старения организма, К., Изд-во АН УССР, 1939.
27. Никитин В. Н.—В сб.: Старость, К., Изд-во АН УССР, 1939, 235.
28. Никитин В. Н.—Труды Ин-та биологии и биол. ф-та ХГУ, 1954, 21, 29.
29. Никитин В. Н., Шерешевская Ц. М.—Биохимия, 1961, 26, вып. 6, 6.
30. Никитин В. Н., Галавина О. И.—Труды Ин-та биологии и биол. ф-та ХГУ, 1962, 33—34, 160.
31. Никитин В. Н., Ставицкая Л. И., Белоконов Н. С., Пайкова Л. Н., Спренне М. В., Яшина Л. Н.—В кн.: Матер. симпози. по основным пробл. возр. физиол. и биохим., Изд-во ХГУ, 1965, 138.
32. Никитин В. Н., Корниенко В. М.—В сб.: Белки в медицине и народ. хозяйстве, К., «Наукова думка», 1965, 56.
33. Никитин В. М., Перський Е. Е.—I Укр. біохім. з'їзд, Тези, доп., Чернівці, 1965, 272.
34. Никитин В. Н., Попова Л. Я.—VIII научн. конфер. по возр. морфол., физиол. и биохим., М., «Просвещение», 1967, 291.
35. Никитин В. Н., Пашкова А. А., Гончаренко М. С.—VIII научн. конфер. по возр. морфол., физиол. и биохим., М., «Просвещение», 1967, 294.
36. Никитин В. Н., Голубицкая Р. И.—Вестник АМН СССР, 1969, 2, 37.
37. Никитин В. Н., Попова Л. Я.—В сб.: II Всесоюзн. биохим. съезд, Ташкент, 1969, 67.
38. Парина Е. В.—Возраст и обмен белков, Изд-во ХГУ, 1967.
39. Перский Е. Е., Утевская Л. А.—В сб.: II Всесоюзн. биохим. съезд, Ташкент, 1969, 73.
40. Попова Л. Я., Силин О. П.—Матер. симпози. по основным пробл. возр. физиол. и биохим., Изд-во ХГУ, 1965, 84.
41. Робертс Е., Новинский В., Саэрс Ф.—Общая патология, М., 1962.
42. Сергиенко Е. Ф., Шерешевская Ц. М.—Ученые записки ХГУ, 1954, 53, 131.
43. Сквирская Е. Б., Бабий Т. П.—Укр. біохім. журн., 1961, 33, 647.
44. Фудель-Осипова С. И., Мартыненко О. А.—В сб.: Вопросы геронтол. и гериатр., 1962, 11, 56.
45. Фудель-Осипова С. И., Гришко Ф. И.—Кислородн. недостат., К., Изд-во АН УССР, 1963, 94.

46. Фу
М.,
47. Хи
48. Хи
атр
49. Хе
50. Ш
био
51. Ш
52. Аг
53. Ва
54. Ва
196
55. Ва
56. В
57. Ва
58. С
59. С
60. С
61. С
of
62. С
63. D
64. D
65. D
66. F
67. F
68. G
69. v.
70. v.
71. v.
72. H
73. K
74. K
75. K
76. K
77. L
78. L
79. L
80. M
81. N
82. P
5
83. P
84. P
85. P
86. P
87. R
88. S
89. S
I
90. S
91. S
92. S
(
93. S
94. S
95. U
I
96. V
97. V
I
98. V
99. V
100. V
101. V

46. Фудель-Осипова С. И.—В сб.: Ведущие пробл. возр. физиол. и биохим., М., «Медицина», 1966, 81.
47. Хилобок І. Ю.—Укр. біохім. журн., 1967, 39, 3, 252.
48. Хильчевская Р. И.—В сб.: Кровообр. и старость (Вопросы геронтол и гериатр., IV), К., 1965, 235.
49. Хэневольт Ф., Хэйнес Р.—В сб.: Молекулы и клетки, 1968, 3, 92.
50. Шерешевская Ц. М.—Матер. симпоз. по основным пробл. возр. физиол. и биохим., Изд-во ХГУ, 1965, 190.
51. Шерешевська Ц. М.—І Укр. біохім. з'їзд, Тези доп., Чернівці, 1965, 428.
52. Andrew W.—Amer. J. Anat., 1943, 72, (2) 8, 199.
53. Baglioni C.—Nature, 1963, 198, 1177.
54. Baglioni C.—In: Molecular Genetics (Edit. J. H. Taylor) Acad. Press. N. Y., 1963, 1.
55. Banga I.—Gerontologia, 1957, 1, 325.
56. Bjorksten J.—J. Amer. Geriatr. Soc., 1962, 10, 125.
57. Broun P., Consden R.—Nature, 1958, 181, 349.
58. Carpenter D.—J. Gerontology, 1965, 20, 2, 191.
59. Chvapil M.—Ceskosl. fysiол., 1956, 5, 4, 433.
60. Chvapil M., Hruza Z.—Gerontologia, 1959, 3, 241.
61. Curtis H., Gebgrd K.—In: Proc. 2-nd Internat. Conf. of Peaceful Uses of Atomic Energy, 1958, 22, 53.
62. Curtis H.—Biol. Mechanisms of Ageing, Springfield, USA, 1966.
63. Deuchar E.—Develop. Biol., 1960, 2, 126.
64. Dickerson J., Widdowson E.—Biochem. J., 1960, 74, 247.
65. Dingman C., Sporn M.—J. Biol. Chem., 1964, 232, 10, 3483.
66. Failla G.—Ann. N. Y. Acad. Sci., 1958, 71, 1124.
67. Few A., Getty R.—J. Gerontol., 1967, 22, 357.
68. Gutler R., Curtis H.—The Gerontologist, 1967, 7, (3), 2, 13.
69. v. Hahn H.-P., Verzar F.—Gerontologia, 1963, 7, 104.
70. v. Hahn H.-P.—Gerontologia, 1964—1965, 10, 4, 174.
71. v. Hahn H.-P.—Gerontologia, 1966, 12, 235.
72. Hsu T., Pomerat C.—J. Morphol., 1953, 93, 301.
73. Kale Juva—Acta physiол., scand., 1968, 72, Suppl. 308, 73.
74. Katzen H., Schimke R.—Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1965, 54, 4, 1218.
75. Kohn R., Bensusan H., Klein L.—Science, 1964, 145, 186.
76. Kurtz P., Sinex F.—The Gerontologist, 1967, 7, (3), 2, 13.
77. Lansing A.—In: Colloia on Ageing (Ciba Foundation), London, 1955, 1, 88.
78. Laufer H.—Ann. N. Y. Acad. Sci., 1961, 94, 825.
79. Lin Yuan, Sterling C.I., Shimazu F.—J. Gerontol., 1968, 23, 2, 220.
80. Markert C.—Northwestern Univ. Press, 1962, 54.
81. Nordentaft-Jensen B.—Clin. Sci., 1964, 26, 299.
82. Piez K., Lewis M., Martin G., Gross J.—Biochim. biophys. acta, 1961, 53, 596.
83. Piez K.—Ann. Rev. of Biochem., 1968, 37, 547.
84. Pyhtilä M., Sherman F.—Fed. Proc., 1967, 26, 2, 667.
85. Pyhtilä M., Sherman F.—Biochem. a. Biophys. Res. Comm., 1968, 31, 3, 340.
86. Porter K.—цит. за Halle D. Intern. Cytol., 1959, 8.
87. Rosa J., Schapira G., Dreifus J.—Bull. Soc. Chim. Biol., 1961, 43, 555.
88. Samius H.—Theoret. Biol., 1966, 13, 236.
89. Sobel H.—In: The Biology of Ageing. Bull. 6, Ann. Inst. Biol. Sci., Washington, 1960, 274.
90. Sobel H., Marmorsten J.—J. Gerontol., 1965, 11, 2.
91. Spirin A., Nemer M.—Science, 1965, 150, 214.
92. Strehler B., Mark D., Mildvan A., Gee M.—J. Gerontol., 1959, 14, (4), 430.
93. Strehler B.—Time, Cells and Ageing. N. Y., Acad. Ress., 1962.
94. Szilard L.—Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1959, 45, 30.
95. Uritevsky M., Frey J.—Meilman Ed. Arch. Biochem. a. Biophys., 1966, 117, 2, 224.
96. Verzar F., Willenegger H.—Schweiz. med. Wochenschr., 1961, 91, 41, 1234.
97. (Verzar R.) Верцар Ф.—В сб.: Приспособит, возможн. стареющего организма, К., 1968, 93.
98. Walford R.—J. Gerontol., 1962, 17, 281.
99. Walter H.—Biochem. et biophys. acta, 1963, 69, 410.
100. Weinbach E.—J. Biol. Chem., 1959, 234, 412.
101. Yamagami S., Fritz R., Rappoport D.—Biochem. et biophys. acta, 1966, 129, 3, 532.

MACROMOLECULES AND ONTOGENY

V. N. Nikitin

State University, Kharkov

Summary

A review is presented of data obtained in the authors' and other research laboratories on the age changes in the macromolecular composition of cells and tissues of human and higher vertebrate organisms. Main attention is concentrated on proteins and nucleic acids. It is established that the "age seal" is insufficiently known till now for such long-living protoplasm components as scleroproteins and DNA of postmitotic tissues. Some age changes in macromolecules are more or less authentically established only for the shifts in monomeric fractions of collagens, increase of β - and probably, γ -components in them. Age shifts in the program of RNA and proteins synthesis appear to be beyond doubt. Still greater changes with age are established for molecular bonds in the complexes of DNA, RNA histones and scleroprotein molecules. Importance of integral-physiological factors is emphasized for a general picture of the organisms ageing.